

---

# PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DA DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA

LUÍS HENRIQUE WOLFF GOWDAK<sup>1</sup>

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2014;24(1):42-48  
RSCESP (72594)-2102

A despeito dos incontestáveis avanços no tratamento médico e em procedimentos de revascularização miocárdica (percutâneos e cirúrgicos), sintomas debilitantes relacionados à doença arterial coronária podem ocorrer devido à progressão da doença com envolvimento difuso arterial e oclusão de enxertos prévios ou reestenose pós-angioplastia, impossibilitando novos procedimentos de revascularização miocárdica. Característica desta condição (angina refratária) é o grande prejuízo dos afetados em termos de qualidade de vida, impedidos de realizar as atividades mais triviais do dia-a-dia (caminhar poucos metros no plano ou mesmo banhar-se) sem que a dor anginosa ocorra; alguns pacientes são despertados frequentemente durante a noite por angina. Assim, para estes pacientes, o objetivo principal do tratamento é a melhoria na qualidade de vida, com maior tolerância ao esforço, e menor necessidade de hospitalizações e procedimentos diagnósticos ou terapêuticos. Neste texto, elencaremos sucintamente as principais estratégias terapêuticas não farmacológicas em desenvolvimento para o tratamento de pacientes com angina refratária, incluindo terapia gênica, terapia celular, revascularização transmiocárdica a laser, contrapulsção externa, estimulação da medula espinal e revascularização miocárdica extracorpórea por ondas de choque.

**Descritores:** angina pectoris/terapia, doença da artéria coronariana/terapia, doenças cardiovasculares, revascularização miocárdica/tendências.

## TREATMENT PERSPECTIVES FOR CORONARY ARTERY DISEASE

Despite great advances in both medical management and myocardial revascularization procedures (percutaneous and surgical), disabling symptoms due to coronary artery disease may occur due to progression of the disease with diffuse involvement of the distal arterial beds, graft failures after successful bypass surgery, and/or stent restenosis, preventing further revascularization attempts. Patients with refractory angina have a marked impairment in quality of life, unable to perform any daily activity such as slowly walking or even taking a bath without chest pain; many patients are awoken during their sleep due to chest discomfort. For these patients, the main objective of treatment is to improve their quality of life, with better exercise tolerance, and decreased number of hospitalizations and/or diagnostic/therapeutic procedures. In this paper, we briefly discuss new non-pharmacological therapeutic strategies being developed for patients with advanced CAD including gene therapy, cell therapy, transmyocardial laser revascularization, enhanced external counter-pulsation, spinal cord stimulation and extracorporeal shockwave myocardial revascularization.

**Descriptors:** coronary artery disease/therapy, angina pectoris/therapy, cardiovascular diseases, myocardial revascularization/trends.

---

<sup>1</sup> *Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular e Unidade Clínica de Coronariopatia Crônica. Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.*

*Endereço para correspondência:*

*Luís Henrique Wolff Gowdak. Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, nº 44. São Paulo - SP. Brasil. CEP: 05403-000.*

*E-mail: luis.gowdak@incor.usp.br*

---

**H**á muito, as doenças cardiovasculares (DCV) tornaram-se a maior causa de morte em todo o mundo. Dados fornecidos pela Organização Mundial de Saúde<sup>1</sup> mostram que as DCV foram responsáveis por aproximadamente 17 milhões de mortes em 2011 (ou 30,4% de todas as mortes naquele ano). No Brasil, de acordo com dados do Ministério da Saúde<sup>2</sup>, as DCV foram responsáveis por 28,6% de todas as mortes no país naquele mesmo ano. Grande parte dos óbitos por DCV é devido à doença arterial coronária (DAC), ou doença isquêmica do coração.

Uma das manifestações mais comuns associada à DAC estável é a angina pectoris, traduzida clinicamente por desconforto torácico (ou equivalente) desencadeado por atividade física de graus variáveis, dependendo da extensão da doença. Nos Estados Unidos, estima-se que atualmente cerca de 7,8 milhões de indivíduos convivam com o diagnóstico de angina pectoris<sup>3</sup>.

A despeito dos incontestáveis avanços no tratamento médico e em procedimentos de revascularização miocárdica (percutâneos e cirúrgicos), sintomas debilitantes relacionados à DAC podem ocorrer devido à progressão da doença com envolvimento difuso arterial e oclusão de enxertos prévios ou reestenose pós-angioplastia, impossibilitando novos procedimentos de revascularização miocárdica. Este cenário caracteriza a angina refratária<sup>4</sup>.

A incidência anual estimada de pacientes com diagnóstico de angina refratária situa-se entre 50 e 200 mil casos novos nos Estados Unidos<sup>5</sup> e entre 30 e 100 mil na Europa<sup>6</sup>. Atualmente, entre 600 mil e 1,8 milhão de indivíduos têm diagnóstico de angina refratária nos Estados Unidos<sup>7</sup>; embora não tenhamos dados estatísticos nacionais sobre a prevalência desta condição em nosso meio, admitindo-se taxas semelhantes à dos norte-americanos, podemos estimar que, no Brasil, entre 380 mil e 1,1 milhão de indivíduos convivem diariamente com sintomas incapacitantes devido à angina pectoris.

Característica desta condição é o grande prejuízo dos afetados em termos de qualidade de vida<sup>8,9</sup>, impedidos de realizar as atividades mais triviais do dia-a-dia (caminhar poucos metros no plano ou mesmo banhar-se) sem que a dor anginosa ocorra; alguns pacientes são despertados frequentemente durante a noite por angina. Atualmente, reconhece-se nas principais Sociedades de Cardiologia (*American Heart Association e American College of Cardiology*<sup>10</sup>, *Canadian Cardiovascular Society*<sup>11</sup> e *European Society of Cardiology*<sup>6</sup>) a necessidade da procura por novas estratégias terapêuticas para esta crescente população de pacientes nos quais o tratamento convencional esgotou-se. Para estes pacientes, o objetivo principal do tratamento é a melhoria na qualidade de vida, com maior tolerância ao esforço, e menor necessidade de hospitalizações e procedimentos diagnósticos ou terapêuticos.

Aqui, elencaremos sucintamente as principais estratégias terapêuticas não farmacológicas em desenvolvimento para o tratamento de pacientes com angina refratária.

## TERAPIA GÊNICA

Terapia gênica pode ser definida como uma intervenção médica na qual técnicas de transferência de material genético são utilizadas para a modificação de células somáticas *in vivo*, permitindo a expressão *in situ* do gene transferido, com consequente efeito terapêutico<sup>12</sup>. A administração de genes terapêuticos requer a utilização de um veículo, denominado vetor, capaz de carrear o gene de interesse e guiá-lo até a célula-alvo, facilitando, assim, a transferência de material genético a células somáticas *in vivo*<sup>13</sup>.

O acúmulo do conhecimento sobre crescimento vascular e citocinas angiogênicas e o desenvolvimento paralelo de vetores mais eficientes permitiu testar a hipótese de que a transferência gênica de fatores de crescimento seria capaz de amenizar os danos decorrentes da isquemia miocárdica por estimulação ao crescimento vascular, estratégia conhecida como angiogênese terapêutica<sup>13</sup>.

A partir do final dos anos 1990, diversos investigadores, incluindo Losordo et al.<sup>14</sup>, Symes et al.<sup>15</sup>, Rosengart et al.<sup>16</sup>, entre outros, reportaram os resultados iniciais da transferência gênica do VEGF<sub>165</sub> por injeção intramiocárdica direta em pacientes portadores de angina refratária. Durante o seguimento, foram capazes de documentar diminuição significativa dos ataques de angina, diminuição do número de segmentos miocárdicos hipoperfundidos e aumento do escore de Rentrop (número de colaterais) em todos os pacientes. Não foram observados efeitos adversos relacionados ao procedimento.

Mais recentemente, o primeiro estudo multicêntrico (*AGENT - Angiogenic Gene Therapy Trial*<sup>17</sup>) incluiu 79 pacientes portadores de DAC sintomática para receberem uma de cinco doses crescentes de vetor viral codificando para FGF4 ou placebo. Embora a análise de eficácia terapêutica valendo-se do teste ergométrico não tenha mostrado diferença entre os grupos, a análise do subgrupo com maior limitação funcional inicial revelou benefício da terapia gênica em aumentar a tolerância ao exercício. Estudos subsequentes como AGENT-3 e -4<sup>18</sup>, envolvendo mais de 500 pacientes em diversos países, não replicaram os resultados inicialmente obtidos de aumento da tolerância ao esforço após administração de FGF4 em pacientes com angina estável e foram precocemente interrompidos. Resultados semelhantes igualmente neutros foram obtidos no estudo VIVA Trial (*Vascular Endothelial Growth Factor in Ischemia for Vascular Angiogenesis*)<sup>19</sup>. Na avaliação realizada 120 dias após o tratamento, entretanto, o grupo que recebeu a maior dose de VEGF apresentou redução significativa de angina (melhora da classe funcional) e apenas tendência favorável de melhor desempenho ao esforço e na frequência dos episódios anginosos.

Em nosso meio, trabalho de Kalil et al.<sup>20</sup> demonstrou a segurança e exequibilidade da administração intramiocárdica de plasmídeo do VEGF<sub>165</sub> em 13 pacientes com angina refratária. A despeito de melhora em índices de qualidade de vida e da classe funcional de angina, não houve diferença na área de miocárdico isquêmico avaliada pela cintilografia miocárdica.

## TERAPIA CELULAR

O potencial terapêutico do transplante de células-tronco e/ou células progenitoras tem sido explorado experimentalmente há mais de uma década tanto para a indução ao crescimento vascular (angiogênese)<sup>21</sup> quanto para limitar a perda miocitária pós-isquêmica<sup>22</sup>.

Motivados pelo sucesso inicialmente obtido em modelos experimentais de isquemia miocárdica, os primeiros relatos de terapia celular aplicada a pacientes portadores de DAC tornaram-se conhecidos. Assmus et al.<sup>23</sup> transplantaram, por infusão intracoronária, células progenitoras derivadas de medula óssea ou de sangue periférico em pacientes vítimas de infarto agudo pós-reperusão. Durante o seguimento de 4 meses, os pacientes tratados apresentaram aumento da fração de ejeção de VE, melhor motilidade regional na zona do infarto, diminuição do volume sistólico final e aumento da reserva de fluxo coronário na artéria relacionada ao IAM. Não foram observados eventos adversos.

O uso de células derivadas da medula óssea do adulto para o tratamento de doença isquêmica grave do coração associada à insuficiência cardíaca foi proposto por Perin et al.<sup>24</sup> em trabalho conduzido em 14 pacientes. Os pacientes foram submetidos à injeção transendocárdica guiada por mapeamento eletromecânico em áreas viáveis, porém, isquêmicas (miocárdio hibernante). Os autores mostraram que, em seguimento de 4 meses, houve melhora da classe funcional, redução significativa nos defeitos perfusionais avaliados por SPECT e aumento da fração de ejeção de 20% para 29%.

Stamm et al.<sup>25</sup> propuseram a utilização de injeções intramiocárdicas de células tronco derivadas da medula óssea combinada à cirurgia de revascularização miocárdica em 6 pacientes pós-IAM. Demonstrou-se aumento na motilidade global (em 4 dos 6 pacientes) e da perfusão da área de infarto (em 5 dos 6 pacientes). Gowdak et al.<sup>26</sup> adotaram estratégia semelhante para o tratamento de pacientes com DAC grave e difusa, refratários ao tratamento clínico e não passíveis de revascularização cirúrgica completa pela extensão da doença. Em 21 pacientes, células-tronco e progenitoras hematopoiéticas autólogas foram injetadas durante a cirurgia de revascularização naquelas áreas de miocárdio previamente identificadas como viáveis e isquêmicas. Não houve eventos adversos relacionados ao procedimento<sup>27</sup>. A análise da perfusão miocárdica nos seguimentos injetados e não revascularizados apontou para a reversão da isquemia nesses segmentos e melhora contrátil. Grande estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo está em andamento para testar o papel da terapia celular adjuvante à cirurgia de revascularização miocárdica incompleta em pacientes com angina estável<sup>28</sup>.

O estudo RENEW, atualmente em andamento, testará a eficácia e segurança da injeção intramiocárdica de células CD34+ autólogas em pacientes com angina refratária ao tratamento clínico otimizado e não candidatos a procedimentos de revascularização<sup>29</sup>. Outro estudo recentemente iniciado, o IMPACT-CABG<sup>30</sup>, testará a segurança e eficácia da injeção

intramiocárdica de células CD133+ autólogas em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica.

Mais recentemente, diversos estudos clínicos foram iniciados para testar o potencial angiogênico de células mesenquimais obtidas do tecido adiposo em pacientes com doença isquêmica crônica<sup>31</sup>, infarto agudo e insuficiência cardíaca<sup>32</sup>. A conclusão destes importantes ensaios clínicos permitirá documentar a possibilidade de uso desta abundante fonte celular no tratamento de pacientes com diversas cardiopatias.

Finalmente, um dos últimos tipos celulares explorados no tratamento de pacientes com cardiomiopatia isquêmica resultou da identificação de células-tronco residentes cardíacas com potencial para regeneração miocárdica<sup>33</sup>. Numerosos estudos pré-clínicos demonstraram a eficácia destas células no tratamento da disfunção ventricular esquerda pós-infarto<sup>34,35</sup>. No estudo SCIPPIO<sup>36</sup>, célula-tronco residentes cardíacas foram obtidas a partir do apêndice atrial direito durante a cirurgia para revascularização miocárdica. Uma vez isoladas, as células foram expandidas e infundidas por via intracoronária aproximadamente 4 meses após a cirurgia. Avaliação da função cardíaca medida por ressonância magnética mostrou aumento significativo da FEVE no grupo tratado de 27,5% (basal) para 35,1% e 41,2%, 4 e 12 meses após a infusão das células, além de diminuição significativa da área de infarto.

## REVASCULARIZAÇÃO TRANSMIOCÁRDICA A LASER (RTML)

O uso do laser com finalidade de revascularização miocárdica foi proposto por Mirhoseini & Cayton em 1981, após experimentação bem sucedida em modelo de isquemia miocárdica aguda, por meio da ligadura do ramo interventricular anterior da artéria coronária esquerda de cães<sup>37</sup>. O mesmo grupo publicou o primeiro relato da utilização clínica do laser de CO<sub>2</sub> como técnica adjuvante à cirurgia de revascularização miocárdica<sup>38</sup>.

A revascularização transmiocárdica a laser (RTML) consiste na criação de canais intramiocárdicos (1 mm de diâmetro) por meio da aplicação de raios laser de CO<sub>2</sub> de alta energia sobre o coração, sem a necessidade de circulação extracorpórea, por meio de toracotomia ântero-lateral esquerda. Em uma das primeiras experiências clínicas em pequena série de pacientes, Frazier et al.<sup>39</sup> aplicaram a RTML em 31 pacientes com angina refratária não candidatos a procedimentos de revascularização convencional. Demonstrou-se melhora significativa da capacidade funcional, aumento da perfusão endocárdica e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

O procedimento é baseado na premissa de que o aumento da perfusão miocárdica se dará a partir do aumento de fluxo sanguíneo da cavidade ventricular para o miocárdio através dos canais criados. A patência dos canais criados pelo laser foi documentada, pela primeira vez, em estudo post-mortem em paciente falecido 3 meses após a cirurgia de causa não-relacionada ao procedimento<sup>40</sup>. Por outro lado,

Dallan & Oliveira<sup>41</sup> mostraram em estudo de autópsia realizado em paciente falecido 14 meses após a cirurgia, o fechamento dos canais intramiocárdicos por traves de fibrose intersticial, perpendiculares ao epicárdio, estendendo-se em direção ao endocárdio. Análise histológica cuidadosa revelou, todavia, no mesmo caso, a presença de vasos neoformados, os quais poderiam contribuir para os efeitos benéficos observados, a despeito de oclusão tardia dos canais.

A comprovação do benefício e segurança desta técnica foi obtida por meio de estudos clínicos randomizados com número adequado de pacientes. Os resultados positivos inicialmente obtidos em pequenas séries de pacientes foram replicados em estudo maior envolvendo diversos centros nos Estados Unidos e a inclusão de 200 pacientes com doença coronária avançada inoperável<sup>42</sup>. Estudo comparativo entre a RTML e o tratamento clínico continuado em pacientes com angina de difícil controle seguidos por 1 ano mostrou que, nesta população, o tratamento medicamentoso associou-se à maior incidência de angina instável e de hospitalizações, além de piora da classe funcional e da perfusão miocárdica<sup>43</sup>. Entretanto, em estudo semelhante realizado por Schofield et al.<sup>44</sup> com 188 pacientes com angina refratária, a RTML não determinou aumento significativo e clinicamente relevante na tolerância ao exercício (avaliada pela ergometria) ou em sobrevida aos 12 meses de seguimento.

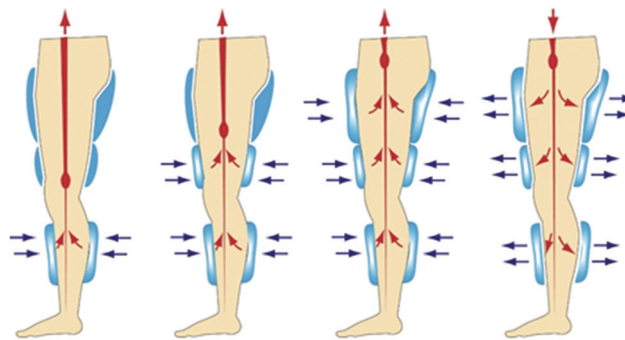
Após duas décadas de uso, a experiência acumulada em inúmeros estudos clínicos compilada em meta-análise recente envolvendo mais de 1.000 pacientes tratados sinaliza que a RTML oferece benefício em alívio de sintomas e melhora de qualidade de vida, sem impacto apreciável sobre a incidência de eventos<sup>45</sup>. Assim, nos Estados Unidos, a RTML recebeu grau de recomendação IIb, nível de evidência B<sup>46</sup>, podendo ser indicada para o alívio de sintomas em pacientes com angina refratária.

A associação entre a RTML e o implante intramiocárdico de células-tronco e células progenitoras hematopoiéticas foi recentemente proposto com a finalidade de explorar potencial efeito sinérgico angiogênico resultante da combinação de ambas as técnicas e acelerar a recuperação da perfusão nas áreas tratadas<sup>47,48</sup>.

## CONTRAPULSAÇÃO EXTERNA (CPE)

A terapia por CPE baseia-se na aplicação de manguitos sobre os membros inferiores que são sequencialmente inflados, de maneira a aumentar o retorno venoso pela compressão venosa periférica e, quando desinflados, diminuem o trabalho cardíaco e a resistência periférica<sup>49,50</sup> (Figura 1). Esta terapia é oferecida em sessões diárias com 1 hora de duração, 5 vezes na semana e por 7 semanas, totalizando 35 sessões.

Diversos mecanismos de ação têm sido postulados para explicar os efeitos benéficos frequentemente observados com esta terapia, tanto no curto quanto a longo prazo. Tais mecanismos envolvem melhora da função endotelial, desenvolvimento de circulação colateral coronária, melhora da função ventricular esquerda e da circulação periférica<sup>51</sup>. Os benefícios clínicos foram observados em mais de 80% dos



**Figura 1.** Esquema ilustrativo da aplicação de manguitos sobre os membros inferiores durante sessão de CPE. Ocorre insuflação sequencial ascendente dos manguitos a intervalos de 50 ms durante a diástole, seguida de desinsuflação rápida durante a sístole<sup>50</sup>.

que se submeteram a esta tecnologia e incluíram redução no número de crises de angina e do consumo de nitrato sublingual, aumento da tolerância ao exercício, melhora na qualidade de vida, aumento objetivamente demonstrável no tempo para o aparecimento de isquemia (ergometria) e melhora em defeitos de perfusão<sup>52</sup>. Estes benefícios ocorrem precocemente após o início do tratamento e podem ser sustentados em muitos pacientes até 5 anos após<sup>53</sup>. Nos Estados Unidos, a terapia por CPE recebeu grau de recomendação IIb, nível de evidência B<sup>54</sup>.

## ESTIMULAÇÃO DA MEDULA ESPINHAL (EME) OU NEUROESTIMULAÇÃO

A EME ou neuroestimulação tem sido usada desde a década de 1960 para o tratamento da dor neurogênica e, desde 1976, no tratamento da dor isquêmica decorrente da doença arterial periférica<sup>55</sup>. A aplicação clínica da neuroestimulação no tratamento da angina refratária foi proposta no início dos anos 1990<sup>27</sup>, com resultados muitos favoráveis sobre a qualidade de vida dos afetados, melhora da tolerância ao esforço e diminuição do consumo de nitrato de ação rápida, ainda que os mecanismos de ação desta técnica continuem em investigação.

Em teoria, a EME diminui a isquemia miocárdica por um ou vários dos seguintes mecanismos: aumento de fluxo sanguíneo coronariano, diminuição da demanda de O<sub>2</sub>, e inibição direta da nocicepção com consequente diminuição do consumo de O<sub>2</sub>. Não se pode descartar a contribuição da neuromodulação em aumentar o limiar de dor, possivelmente por meio da redistribuição de fluxo coronariano<sup>56</sup>. Sucintamente, esta técnica prevê a inserção de um cabo de estimulação no espaço epidural conectado a um gerador de pulsos implantado no tecido subcutâneo. O estímulo elétrico pode ser gerado de forma contínua, cíclica ou intermitente.

A eficácia da neuroestimulação pôde ser documentada em diversos estudos clínicos observacionais abertos ou randomizados controlados. O Registro Prospectivo

Italiano<sup>57</sup> descreveu melhora de > 50% nas crises de angina em 73% dos indivíduos tratados e de pelo menos 1 classe funcional de angina em 80% dos pacientes. Poucos estudos randomizados controlados foram publicados: um estudo demonstrou aumento da capacidade de exercício e melhora da isquemia registrada pelo Holter de 24 horas em 13 indivíduos com angina refratária submetidos ao procedimento comparativamente a um grupo mantido em tratamento clínico otimizado; outro estudo confirmou benefício clínico semelhante (redução da angina) entre a EME e a cirurgia de revascularização miocárdica, porém com menores taxas de morbimortalidade cardiovascular no grupo de estimulação medular<sup>58</sup>. Atualmente, nos Estados Unidos, a EME recebeu grau de recomendação IIB, nível de evidência C, para o alívio sintomático em pacientes com angina refratária.

### REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA EXTRACORPÓREA POR ONDAS DE CHOQUE (RMEOC).

A RMEOC é terapia não invasiva em que, por meio da aplicação de ondas de choque de baixa energia direcionadas para as áreas isquêmicas do miocárdio, antecipa o crescimento de novos vasos sanguíneos (neovascularização), melhorando a perfusão tecidual e levando ao alívio dos sintomas. Os mecanismos implicados no crescimento vascular incluem a liberação de citocinas angiogênicas como o VEGF, a enzima NO sintase endotelial e o recrutamento de células progenitoras endoteliais<sup>59,60</sup>.

Alguns estudos experimentais demonstraram que a aplicação das ondas de choque aumenta as áreas de perfusão do miocárdio isquêmico<sup>61</sup> e melhora a função ventricular esquerda após o infarto agudo<sup>62</sup>.

Experiência inicial em pequena série de nove pacientes demonstrou a segurança e eficácia do procedimento no alívio da angina<sup>63</sup>, comprovada em estudo subsequente com 18 pacientes em que, além da melhora clínica (redução do número de crises de angina e do consumo de nitrato sublingual), houve também melhora da função ventricular esquerda<sup>64</sup>.

Esta tecnologia ainda não está disponível para uso nos Estados Unidos, sendo utilizada em alguns países da Europa e Ásia. No Brasil, o Instituto do Coração (HCFMUSP) iniciou protocolo clínico para testar a segurança e eficácia em pacientes com angina refratária.

### CONCLUSÃO

Resultado da combinação do aumento da expectativa de vida da população brasileira, da diminuição da mortalidade por DAC ajustada pela idade e do aumento da prevalência dos fatores de risco (particularmente diabetes, obesidade e hipertensão), é esperado crescimento da população de pacientes com angina crônica nos próximos anos. Mais ainda, os pacientes com DAC têm, atualmente, uma expectativa de vida maior do que há três décadas graças aos avanços no tratamento clínico e nos procedimentos intervencionistas. Por outro lado, isto permitiu o aparecimento de uma população de pacientes em que a doença continua sua progressão inexorável rumo a

formas mais avançadas, com envolvimento arterial difuso, e distal a enxertos ou *stents* previamente implantados. Desta forma, torna-se imperioso que novas estratégias terapêuticas sejam desenvolvidas para que possamos oferecer aos nossos pacientes, não apenas maior tempo de vida, mas também vida com qualidade.

### REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. 2013 (WHO). Methods and data sources for global causes of death 2000-2011. [Cited 2013 Dec 2]. Available from: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.CODWORLD?lang=en>.
2. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. Informações de saúde (TABNET). Estatísticas vitais. Mortalidade: 1996 a 2011 pela CID-10. [Acesso 2013 dez 2]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defhttm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>
3. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127(1):e6-e245. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e31828124ad>
4. Jolicœur EM, Cartier R, Henry TD, Barsness GW, Bourassa MG, McGillion M, et al. Patients with coronary artery disease unsuitable for revascularization: definition, general principles, and a classification. *Can J Cardiol*. 2012;28(2 Suppl):S50-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2011.10.015>
5. Mukherjee D, Bhatt DL, Roe MT, Patel V, Ellis SG. Direct myocardial revascularization and angiogenesis-how many patients might be eligible? *Am J Cardiol*. 1999;84(5):598-600. PMID: 10482164 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)00387-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(99)00387-2)
6. Mannheimer C, Camici P, Chester MR, Collins A, DeJongste M, Eliasson T, et al. The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. *Eur Heart J*. 2002;23(5):355-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/euhj.2001.2706>
7. Bhatt AB, Stone PH. Current strategies for the prevention of angina in patients with stable coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol*. 2006;21(5):492-502. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.hco.0000240588.22086.43>
8. César LA, Gowdak LH, Mansur AP. The metabolic treatment of patients with coronary artery disease: effects on quality of life and effort angina. *Curr Pharm Des*. 2009;15(8):841-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/138161209787582075>
9. Khan SN, Dutka DP. A systematic approach to refractory angina. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2008;2(4):247-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/SPC.0b013e32831a86c7>
10. Fraker TD Jr, Fihn SD; 2002 Chronic Stable Angina Writing Committee; American College of Cardiology; American Heart Association.; Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, et al. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(23):2264-74. PMID: 18061078 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.08.002>
11. McGillion M, L'Allier PL, Arthur H, Watt-Watson J, Svorkdal N, Cosman T, et al. Recommendations for advancing the care of Canadians living with refractory angina pectoris: a Canadian Cardiovascular Society position statement. *Can J Cardiol*. 2009;25(7):399-401. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0828-282X\(09\)70501-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0828-282X(09)70501-X)
12. Anderson WF. Human gene therapy. *Nature*. 1998;392(6679 suppl):25-30. PMID: 9579858
13. Höckel M, Schlenger K, Doctrow S, Kissel T, Vaupel P. Therapeutic angiogenesis. *Arch Surg*. 1993;128(4):423-9. PMID: 7681277 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.1993.01420160061009>
14. Losordo DW, Vale PR, Symes JF, Dunnington CH, Esakof DD, Maysky M, et al. Gene therapy for myocardial angiogenesis: initial clinical results with direct myocardial injection of phVEGF165 as sole therapy for myocardial ischemia. *Circulation*. 1998;98(25):2800-4. PMID: 9860779 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.98.25.2800>

15. Symes JF, Losordo DW, Vale PR, Lathi KG, Esakof DD, Mayskiy M, et al. Gene therapy with vascular endothelial growth factor for inoperable coronary artery disease. *Ann Thorac Surg*. 1999;68(3):830-6. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(99\)00807-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(99)00807-3)
16. Rosengart TK, Lee LY, Patel SR, Kliffeld PD, Okin PM, Hackett NR, et al. Six-month assessment of a phase I trial of angiogenic gene therapy for the treatment of coronary artery disease using direct intramyocardial administration of an adenovirus vector expressing the VEGF121 cDNA. *Ann Surg*. 1999;230(4):466-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/0000658-199910000-00002>
17. Grines CL, Watkins MW, Helmer G, Penny W, Brinker J, Marmur JD, et al. Angiogenic Gene Therapy (AGENT) trial in patients with stable angina pectoris. *Circulation*. 2002;105(11):1291-7. PMID: 11901038 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/hc1102.105595>
18. Grines CL, Watkins MW, Mahmarian JJ, Iskandrian AE, Rade JJ, Marrott P, et al.; Angiogene GENE Therapy (AGENT-2) Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Ad5FGF-4 gene therapy and its effect on myocardial perfusion in patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(8):1339-47. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00988-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00988-4)
19. Henry TD, Annex BH, McKendall GR, Azrin MA, Lopez JJ, Giordano FJ, et al.; VIVA Investigators. The VIVA trial: Vascular endothelial growth factor in Ischemia for Vascular Angiogenesis. *Circulation*. 2003;107(10):1359-65. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1062-1458\(03\)00192-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1062-1458(03)00192-2)
20. Kalil RAK, Salles FB, Giusti II, Rodrigues CG, Han SW, Sant'Anna RT, et al. Terapia gênica com VEGF para angiogênese na angina refratária: ensaio clínico fase I/II. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2010;25(3):311-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-76382010000300006>
21. Sunkomat JN, Gaballa MA. Stem cell therapy in ischemic heart disease. *Cardiovasc Drug Rev*. 2003;21(4):327-42.
22. Perin EC, Silva GV. Stem cell therapy for cardiac diseases. *Curr Opin Hematol*. 2004;11(6):399-403. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.moh.0000143359.77689.a>
23. Assmus B, Schächinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Döbert N, et al. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation*. 2002;106(24):3009-17. PMID: 12473544 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000043246.74879.CD>
24. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, Silva SA, Sousa AL, Mesquita CT, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation*. 2003;107(18):2294-302. PMID: 12707230 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000070596.30552.8B>
25. Stamm C, Westphal B, Kleine HD, Petzsch M, Kittner C, Klinge H, et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet*. 2003;361(9351):45-6. PMID: 12517467 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12110-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12110-1)
26. Gowdak LH, Schetter IT, Rochitte CE, Lisboa LA, Dallan LA, César LA, et al. Early increase in myocardial perfusion after stem cell therapy in patients undergoing incomplete coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc Transl Res*. 2011;4(1):106-13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12265-010-9234-2>
27. Gowdak LH, Schetter IT, Baptista E, Lopes NL, Rochitte CE, Vieira ML, et al. Intramyocardial injection of autologous bone marrow cells as an adjunctive therapy to incomplete myocardial revascularization-safety issues. *Clinics (São Paulo)*. 2008;63(2):207-14.
28. Tura BR, Martino HF, Gowdak LH, dos Santos RR, Dohmann HF, Krieger JE, et al. Multicenter randomized trial of cell therapy in cardiopathies - MiHeart Study. *Trials*. 2007;8:2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-8-2>
29. Povsic TJ, Junge C, Nada A, Schatz RA, Harrington RA, Davidson CJ, et al. A phase 3, randomized, double-blinded, active-controlled, unblinded standard of care study assessing the efficacy and safety of intramyocardial autologous CD34+ cell administration in patients with refractory angina: design of the RENEW study. *Am Heart J*. 2013;165(6):854-61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2013.03.003>
30. Forcillo J, Stevens LM, Mansour S, Prieto I, Salem R, Baron C, et al. Implantation of CD133+ stem cells in patients undergoing coronary bypass surgery: IMPACT-CABG pilot trial. *Can J Cardiol*. 2013;29(4):441-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2012.08.009>
31. Qayyum AA, Haack-Sørensen M, Mathiasen AB, Jørgensen E, Ekblond A, Kastrup J. Adipose-derived mesenchymal stromal cells for chronic myocardial ischemia (MyStromalCell Trial): study design. *Regen Med*. 2012;7(3):421-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.2217/rme.12.17>
32. Panfilov IA, de Jong R, Takashima S, Duckers HJ. Clinical study using adipose-derived mesenchymal-like stem cells in acute myocardial infarction and heart failure. *Methods Mol Biol*. 2013;1036:207-12. PMID: 23807797
33. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, Baker M, Limana F, Chimenti S, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell*. 2003;114(6):763-6. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00687-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00687-1)
34. Dawn B, Stein AB, Urbanek K, Rota M, Whang B, Rastaldo R, et al. Cardiac stem cells delivered intravascularly traverse the vessel barrier, regenerate infarcted myocardium, and improve cardiac function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(10):3766-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0405957102>
35. Tang XL, Rokosh G, Sanganalmath SK, Yuan F, Sato H, Mu J, et al. Intracoronary administration of cardiac progenitor cells alleviates left ventricular dysfunction in rats with a 30-day-old infarction. *Circulation*. 2010;121(2):293-305. PMID: 20048209 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.871905>
36. Bolli R, Chugh AR, D'Amario D, Loughran JH, Stoddard MF, Ikram S, et al. Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): initial results of a randomised phase I trial. *Lancet*. 2011;378(9806):1847-57. PMID: 22088800 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61590-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61590-0)
37. Mirhoseini M, Cayton MM. Revascularization of the heart by laser. *J Microsurg*. 1981;2(4):253-60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/micr.1920020406>
38. Mirhoseini M, Fisher JC, Cayton M. Myocardial revascularization by laser: a clinical report. *Lasers Surg Med*. 1983;3(3):241-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.1900030307>
39. Frazier OH, Cooley DA, Kadipasaoglu KA, Pehlivanoglu S, Lindenmeier M, Barasch E, et al. Myocardial revascularization with laser. Preliminary findings. *Circulation*. 1995;92(9 Suppl):II58-65. PMID: 7586462 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.92.9.58>
40. Cooley DA, Frazier OH, Kadipasaoglu KA, Pehlivanoglu S, Shannon RL, Angelini P. Transmyocardial laser revascularization. Anatomic evidence of long-term channel patency. *Tex Heart Inst J*. 1994;21(3):220-4. PMID: 8000270
41. Dallan LAO, Oliveira SA. Cirurgia de revascularização transmiocárdica a laser de CO2. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2000;15(2):89-104.
42. Horvath KA, Cohn LH, Cooley DA, Crew JR, Frazier OH, Griffith BP, et al. Transmyocardial laser revascularization: results of a multicenter trial with transmyocardial laser revascularization used as sole therapy for end-stage coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;113(4):645-53. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223\(97\)70221-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223(97)70221-6)
43. March RJ. Transmyocardial laser revascularization with the CO2 laser: one year results of a randomized, controlled trial. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;11(1):12-8. PMID: 9930706
44. Schofield PM, Sharples LD, Caine N, Burns S, Tait S, Wistow T, et al. Transmyocardial laser revascularisation in patients with refractory angina: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999; 353(9152):519-24. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)11478-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)11478-2)
45. Liao L, Sarria-Santamera A, Matchar DB, Huntington A, Lin S, Whellan DJ, et al. Meta-analysis of survival and relief of angina pectoris after transmyocardial revascularization. *Am J Cardiol*. 2005;95(10):1243-5. PMID: 15878002 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.01.057>
46. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al.; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Physicians; American Association for Thoracic Surgery; Preventive Cardiovascular Nurses Association; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(24):e44-164. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182776f83>

47. Gowdak LH, Schettert IT, Rochitte CE, Lisboa LA, Dallan LA, César LA, et al. Cell therapy plus transmyocardial laser revascularization for refractory angina. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(2):712-4. PMID: 16039237 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.04.080>
48. Gowdak LH, Schettert IT, Rochitte CE, Rienzo M, Lisboa LA, Dallan LA, et al. Transmyocardial laser revascularization plus cell therapy for refractory angina. *Int J Cardiol.* 2008;127(2):295-7. PMID: 17669519 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.05.048>
49. Kitsou V, Xanthos T, Roberts R, Karlis GM, Padadimitriou L, Enhanced external counterpulsation: mechanisms of action and clinical applications. *Acta Cardiol.* 2010;65(2):239-47. PMID: 20458834 DOI: <http://dx.doi.org/10.2143/AC.65.2.2047060>
50. Braverman DL. Enhanced external counterpulsation: a novel therapy for angina. *Complement Ther Clin Pract.* 2012;18(4):197-203. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctcp.2012.06.004>
51. Masuda D, Nohara R, Hirai T, Kataoka K, Chen LG, Hosokawa R, et al. Enhanced external counterpulsation improved myocardial perfusion and coronary flow reserve in patients with chronic stable angina; evaluation by (13)N-ammonia positron emission tomography. *Eur Heart J.* 2001;22(16):1451-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/euhj.2000.2545>
52. Manchanda A, Soran O. Enhanced external counterpulsation and future directions: step beyond medical management for patients with angina and heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(16):1523-31. PMID: 17936150 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.07.024>
53. Lawson WE, Hui JC, Cohn PF. Long-term prognosis of patients with angina treated with enhanced external counterpulsation: five-year follow-up study. *Clin Cardiol.* 2000;23(4):254-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/clc.4960230406>
54. Arora RR, Chou TM, Jain D, Fleishman B, Crawford L, McKiernan T, et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(7):1833-40. PMID: 10362181 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00140-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00140-0)
55. de Jongste MJ, Staal MJ. Preliminary results of a randomized study on the clinical efficacy of spinal cord stimulation for refractory severe angina pectoris. *Acta Neurochir Suppl (Wien).* 1993;58:161-4.
56. Eckert S, Horstkotte D. Management of angina pectoris: the role of spinal cord stimulation. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2009;9(1):17-28.
57. Di Pede F, Lanza GA, Zuin G, Alfieri O, Rapati M, Romanò M, et al.; Investigators of the Prospective Italian Registry of SCS for Angina Pectoris. Immediate and long-term clinical outcome after spinal cord stimulation for refractory stable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2003;91(8):951-5. PMID: 12686334 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(03\)00110-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(03)00110-3)
58. Mannheimer C, Eliasson T, Augustinsson LE, Blomstrand C, Emanuelsson H, Larsson S, et al. Electrical stimulation versus coronary artery bypass surgery in severe angina pectoris: the ESBY study. *Circulation.* 1998;97(12):1157-63. PMID: 9537342 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.97.12.1157>
59. Wang CJ, Wang FS, Yang KD, Weng LH, Hsu CC, Huang CS, et al. Shock wave therapy induces neovascularization at the tendon-bone junction. A study in rabbits. *J Orthop Res.* 2003;21(6):984-9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0736-0266\(03\)00104-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0736-0266(03)00104-9)
60. Aicher A, Heeschen C, Sasaki K, Urbich C, Zeiher AM, Dimmeler S. Low-energy shock wave for enhancing recruitment of endothelial progenitor cells: a new modality to increase efficacy of cell therapy in chronic hind limb ischemia. *Circulation.* 2006;114(25):2823-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628623>
61. Nishida T, Shimokawa H, Oi K, Tatewaki H, Uwatoku T, Abe K, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. *Circulation.* 2004;110(19):3055-61. PMID: 15520304 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000148849.51177.97>
62. Uwatoku T, Ito K, Abe K, Oi K, Hizume T, Sunagawa K, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy improves left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in pigs. *Coron Artery Dis.* 2007;18(5):397-404. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MCA.0b013e328089f19b>
63. Fukumoto Y, Ito A, Uwatoku T, Matoba T, Kishi T, Tanaka H, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2006;17(1):63-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00019501-200602000-00011>
64. Zuożienė G, Laucevičius A, Leibowitz D. Extracorporeal shockwave myocardial revascularization improves clinical symptoms and left ventricular function in patients with refractory angina. *Coron Artery Dis.* 2012;23(1):62-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MCA.0b013e32834e4fa5>