

CAPÍTULO 29

ATUALIZAÇÕES SOBRE FISIOPATOLOGIA E MANEJO DA ANGINA REFRATÁRIA

Flávia Thaís Dávila;
Giselle Alves de Andrade;
Luciana Gonçalves de Oliveira;
Savio Leonardo Araujo de Oliveira;
Valdir de Jesus Vale Melo.

RESUMO

A angina refratária representa um desafio clínico significativo devido à persistência dos sintomas isquêmicos apesar de tratamentos médicos otimizados e intervenções invasivas adequadas. Caracterizada por episódios recorrentes de dor torácica anginosa incapacitante, a angina refratária é frequentemente associada a doença arterial coronariana extensa, disfunção microvascular coronariana ou ambas, resultando em um estado de isquemia miocárdica persistente. O diagnóstico é essencialmente clínico, com a investigação adicional geralmente envolvendo testes não invasivos, como a cintilografia miocárdica ou a ressonância magnética cardíaca de perfusão. No entanto, a avaliação invasiva com coronariografia pode ser necessária em alguns casos para excluir lesões coronárias obstrutivas significativas. O manejo da angina refratária requer uma abordagem multidisciplinar que visa controlar os sintomas e melhorar a qualidade de vida do paciente. Além das terapias farmacológicas convencionais, como nitratos, bloqueadores dos canais de cálcio e agentes antianginosos, intervenções não farmacológicas, como estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS), estimulação medular e revascularização miocárdica, podem ser consideradas em determinados casos. Recentemente, terapias inovadoras, como a terapia celular e a estimulação medular, têm mostrado promessas no alívio dos sintomas e na melhoria do fluxo sanguíneo miocárdico em pacientes com angina refratária. Embora os avanços no diagnóstico e tratamento tenham melhorado os resultados para alguns pacientes, a angina refratária continua sendo uma condição desafiadora que requer uma compreensão abrangente de sua fisiopatologia e uma abordagem personalizada para cada indivíduo. Futuras pesquisas são necessárias para elucidar ainda mais os mecanismos subjacentes da angina refratária e identificar novas estratégias terapêuticas que possam oferecer alívio eficaz dos sintomas e melhorar os desfechos clínicos a longo prazo.

Palavras-chave: Angina pectoris. Angina microvascular. Dor no peito. Doença arterial coronariana. Isquemia miocárdica

1. ANGINA REFRATÁRIA

Sintoma clínico típico da isquemia miocárdica, a angina foi descrita, em 1772, por William Heberden, como uma condição em que a pessoa é convulsiva enquanto caminham – principalmente se subirem morro e logo após comer –, sendo caracterizada por uma sensação dolorosa e muito desagradável no peito, que parece extinguir a vida, se ela aumentasse ou continuasse. Porém, no momento em que fica parada, esse desconforto desaparece. A dor, às vezes, está localizada na parte superior, às vezes no meio, às vezes na parte inferior do esterno, e, na maioria dos casos, mais inclinada para a esquerda do que para o lado direito. Da mesma forma, estende-se com frequência desde o peito até ao meio do braço esquerdo¹.

Embora tenha origem no miocárdio isquêmico, a angina só é sentida como dor se eventualmente atingir o córtex frontal em seu caminho pela medula espinhal e pelo tálamo. Se os sinais de isquemia miocárdica não atingirem o córtex frontal, é considerado silencioso, o que pode ocorrer em pacientes diabéticos, mas até certo ponto também naqueles que apresentam dor torácica típica². Normalmente, a angina é tratada com medicamentos antianginosos, intervenções coronárias percutâneas (ICP) e/ou cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM)^{3,4}.

Um número significativo de pacientes permanece sintomático apesar dos medicamentos antianginosos e/ou após ICP ou CRM. Na presença de reestenose, trombose de stent, novas lesões coronárias ou oclusões de enxertos, isso pode ser tratado de forma bem-sucedida com intervenção percutânea ou cirúrgica ou, se tecnicamente não for viável, com a alteração dos antianginosos. Os pacientes podem ter sido tratados para doença macrovascular, mas ainda sofrem de doença microvascular concomitante e, naqueles com sintomas persistentes logo após a intervenção, isso deve ser suspeitado. É preciso verificar se o paciente está recebendo tratamento compatível com o mecanismo responsável pela angina⁵.

As diretrizes da European Society of Cardiology (ESC) definem a angina refratária com sintomas de longa duração – em um período inferior a 3 meses –, devido a isquemia reversível estabelecida na presença de doença arterial coronariana (DAC) obstrutiva, que não pode ser controlada pelo aumento da terapia médica com o uso de agentes farmacológicos de 2ª e 3ª linha, cirurgia de revascularização do miocárdio ou implante de stent, incluindo ICP de oclusão coronariana total crônica. A angina refratária na ausência de DAC obstrutiva também existe e pode estar relacionada a vasoespasma coronário (angina de Prinzmetal) ou disfunção microvascular coronária, que pode ocorrer em associação com DAC ateromatosa obstrutiva ou não obstrutiva⁵.

2. EPIDEMIOLOGIA DA ANGINA REFROTÁRIA

Conforme mencionado, a angina refrotária é definida como uma condição crônica causada por isquemia miocárdica reversível clinicamente estabelecida na presença de DAC, que não pode ser adequadamente controlada por uma combinação de terapia médica, angioplastia ou cirurgia de revascularização do miocárdio^{6,7}. Essa definição geral inclui fenótipos heterogêneos de pacientes não passíveis de revascularização, abrangendo aqueles com anatomia coronariana inadequada – incluindo doença difusa, artérias coronárias filiformes, falta de condutos de enxerto para revascularização do miocárdio –, perfil de risco-benefício oposto ao procedimento – como idade avançada, comorbidades, procedimento de alto risco –, e outras doenças coronarianas além da DAC obstrutiva causadoras de angina⁸.

Há algumas décadas, foi feita uma declaração sobre a necessidade urgente de esclarecer a epidemiologia dessa condição por um grupo de estudo dedicado da ECS; mas, os números sobre a epidemiologia da angina refrotária permanecem limitados. Os principais relatórios que abordam esse assunto estimam uma prevalência de 5 a 10% em pacientes com DAC estável, o que possivelmente corresponde entre 50 mil a 100 mil novos casos/ano nos Estados Unidos e 30 mil a 50 mil novos casos/ano na Europa⁹.

Devido ao envelhecimento da população com DAC mais prevalente e ao acesso generalizado à revascularização coronária, a epidemiologia pode estar em mudança contínua. Além disso, muitos estudos excluíram pacientes com DAC não obstrutiva ou não relataram disfunção microvascular em pacientes com DAC obstrutiva como possível causa de angina refrotária. Essa condição é provavelmente muito mais comum do que se considerava anteriormente e a avaliação pouco frequente da fisiologia microcirculatória na prática clínica pode indicar que muitos pacientes considerados como tendo dor não cardíaca podem apresentar, na realidade, angina microvascular¹⁰⁻¹².

Embora os dados epidemiológicos sejam limitados, evidências mais robustas sobre o prognóstico de pacientes com angina refrotária indicam resultados comparáveis aos da população geral com DAC estável. A mortalidade de 3,9% em 1 ano e a alta taxa de sobrevivência no seguimento de longo prazo – 77,6% dos pacientes vivos aos 9 anos – relatada em uma grande coorte prospectiva de pacientes com angina refrotária destacam a necessidade clínica não atendida de sintomas controle em uma população com longa expectativa de vida e estado de saúde comprometido¹³.

3. FENÓTIPOS DE ANGINA REFROTÁRIA

Um esquema de classificação baseado em características específicas da DAC foi proposto para permitir uma definição mais abrangente de angina refrotária. De forma resumida, o fenótipo A corresponde à angina microvascular com DAC mínima; o fenótipo B a um território de risco limitado, como numa oclusão total crônica; o fenótipo C a DAC difusa e filiforme; e o fenótipo D à DAC em estágio final¹⁴.

3.1 FENÓTIPO A: ANGINA MICROVASCULAR COM DAC MÍNIMA

Inclui pacientes que apresentam angina apesar da DAC não obstrutiva. A INOCA é cada vez mais reconhecida como causa de angina, com uma prevalência estimada de 3 a 4 milhões. O mecanismo de isquemia sem DAC epicárdica obstrutiva é a disfunção dos leitos microvasculares coronários em 50 a 75% dos pacientes com isquemia sem DAC obstrutiva (INOCA). A disfunção microvascular coronariana (DMC) independente do endotélio é identificada pelo comprometimento da reserva de fluxo coronariano hiperêmico (CFR) em resposta à adenosina, e a DMC dependente do endotélio é a falha do endotélio em aumentar o fluxo sanguíneo coronariano em resposta à acetilcolina. Em pacientes com INOCA, a DMC está associada ao aumento do risco de mortalidade por todas as causas e eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE). A angina persistente é comum na INOCA e está associada a piores resultados¹⁵⁻¹⁸.

3.2 FENÓTIPO B: TERRITÓRIO LIMITADO EM RISCO

O fenótipo B categoriza pacientes com carga isquêmica em um território limitado devido à DAC obstrutiva¹⁴. A maioria dos pacientes apresenta oclusão total crônica (OTC) de vaso dominante, ramo lateral ou estenose coronária distal¹⁹⁻²¹. Apesar dos avanços significativos nas técnicas de intervenção coronária percutânea (ICP) da OTC, 10 a 25% dos pacientes não são revascularizados adequadamente, devido a uma combinação de localização, tamanho do vaso e morfologia, como doença difusa, resultando em isquemia e angina contínuas. Muitos deles apresentam risco muito alto para ponte de safena. Além disso, refazer a ponte de safena apresenta dificuldades técnicas e resulta em aumento da mortalidade perioperatória e intra-hospitalar²².

3.3 FENÓTIPO C: DAC FILIFORME DIFUSA

O fenótipo C inclui pacientes com doença difusa em forma de fio que frequentemente envolve os vasos distais ou ramos laterais¹⁴. Essa condição, normalmente, se apresenta em pacientes diabéticos de longa data²³⁻²⁵. A vasculopatia do transplante cardíaco é uma variante desse fenótipo associada a desfechos clínicos desfavoráveis²⁶⁻²⁷. As opções de revascularização são limitadas devido à natureza difusa da doença, menor diâmetro da artéria coronária e doença aterosclerótica extensa, resultando em aumento de resultados adversos após CRM. O escore de difusão coronariana distal foi proposto por Graham et al²⁸ para avaliar a extensão da doença, onde pontuações mais altas se correlacionam com menor sobrevida ajustada nos 2 anos após a CRM.

3.4 FENÓTIPO D: DAC EM ESTÁGIO FINAL

O fenótipo D inclui pacientes com DAC avançada, geralmente após múltiplos procedimentos de revascularização¹⁴. Esses pacientes geralmente têm histórico prévio de CRM e ICP com aterosclerose extensa e

progressiva. Também é comum que pacientes desse grupo sejam sustentados por um único conduto. Sexo masculino, diabetes e insuficiência renal crônica são fatores de risco nesses pacientes com lesões coronárias significativas consideradas inadequadas para revascularização com base em um estudo de Minnesota²⁹.

4. HISTÓRIA NATURAL DA ANGINA REFROTÁRIA

Existem dados limitados sobre a história natural da angina refratária e preditores de resultados adversos. Estima-se que 3 a 5% da população dos Estados Unidos tenha angina. Estudos anteriores sugerem que 6 a 14% dos pacientes submetidos a cateterismo cardíaco apresentam angina ou isquemia que não é passível de revascularização³⁰⁻³². O paciente sem opção pode ser considerado dessa forma com base em OTC, DAC difusa, alvos distais inadequados, doença difusa do enxerto venoso, ausência de canal para bypass, circulação colateral dependente, reestenose múltipla e/ou comorbidades³³.

Uma subpopulação menor e mais específica foi recentemente descrita como angina refratária sem opção³³. Esses pacientes geralmente apresentam angina classe III-IV incapacitante e não têm opções viáveis de revascularização. São os pacientes que normalmente foram incluídos em ensaios clínicos de angina refratária e representam uma população mais definida estimada em 26 mil a 52 mil pessoas somente nos Estados Unidos. A verdadeira prevalência é difícil encontrar, uma vez que não existe uma codificação sistemática para angina refratária. Por isso, a maioria dos dados é derivada de registros de centro único ou extrapolada de relatórios de DAC multivaso ou DAC avançada³³.

Outra questão importante é quando e como categorizar os pacientes como sem opção de revascularização. A DAC é uma doença progressiva. Dados de um estudo de uma clínica dedicada à angina refratária indicaram que menos de 20% dos pacientes “sem opção” tiveram revascularização subsequente em uma mediana de 2,2 anos recebendo o diagnóstico. Novas lesões foram relatadas em 48% e novas reestenoses em 21% dos pacientes. A evolução dos pacientes com novas lesões submetidos à revascularização foi melhor do que a dos pacientes com lesões anteriormente consideradas inadequadas para revascularização³⁴.

O resultado a longo prazo para pacientes com angina refratária foi anteriormente considerado ruim, com mortalidade de 17% em 1 ano e 37% em 5 anos em 2 registros³⁵⁻³⁶. Um artigo mais recente do Minneapolis Heart Institute, com mais de 1.200 pacientes, relatou mortalidade de 17% em 5 anos, com mortalidade anual de 3 a 4%, dependendo de múltiplos fatores, incluindo a gravidade da angina, FEVE e idade. Portanto, o desfecho contemporâneo para pacientes com angina refratária não é muito pior do que para pacientes com angina estável. Assim, o foco da terapia deve incluir o foco na qualidade de vida³⁵.

5. FISIOPATOLOGIA DA ANGINA REFRATÁRIA

Atualmente, nota-se uma prevalência do paradigma de angina centrado na isquemia – defendendo que um desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio, geralmente devido a uma estenose coronariana crítica – ativa fibras nociceptivas teciduais e transmite um sinal ao sistema nervoso central para elaboração da percepção da dor cardíaca. Essa visão mecanicista está sendo desafiada por evidências clínicas e experimentais que revelam um quadro extremamente complexo da fisiologia da angina. Na realidade, a relação entre isquemia e sintomas anginosos abrange um amplo espectro de manifestações, que vão desde episódios isquêmicos na ausência de sintomas até a presença de sintomas semelhantes aos da angina em pacientes sem evidência de isquemia. Essa observação estabelece a isquemia como uma condição nem suficiente nem necessária para suscitar a experiência subjetiva da angina, exigindo assim uma complexa interação de fatores que ligam o substrato anatômico à percepção da dor cardíaca³⁸⁻⁴⁰.

Especula-se que a interação da macro e microcirculação coronariana disfuncional com o estado metabólico dos miócitos pode ser responsável, em um determinado nível de suprimento de O₂, por diferentes ambientes microambientais que modulam variavelmente a ativação de vias nociceptivas. As várias manifestações clínicas, além da dor anginosa, que podem se apresentar durante um episódio isquêmico destaca ainda mais a variabilidade nos gatilhos, na elaboração e na percepção final dos sinais aferentes do coração. A experiência clínica de forte melhora sintomática com tratamento com placebo na angina refratária é a evidência mais favorável desses conceitos³⁸⁻⁴⁰.

5.1 ISQUEMIA MIOCÁRDICA

A isquemia por demanda miocárdica tem sido tradicionalmente atribuída à DAC epicárdica obstrutiva, diminuindo a capacidade dos vasos para superar o aumento da demanda de fluxo⁴¹. Porém, 90% da queda de pressão ao longo da circulação coronária saudável ocorre entre as pré-arteríolas e o seio coronário, registrando o fluxo sanguíneo máximo que atinge um determinado território miocárdico, assim como o estado anatômico e funcional da DAC epicárdica, as pressões intraventricular, intramiocárdica e do átrio direito durante o ciclo cardíaco, e as pressões anatômicas e funcionais integridade da microvasculatura coronária⁴².

Após intervenção coronária percutânea – e apesar da terapia anti-isquêmica adequada –, 20 a 30% dos pacientes continuam a apresentar angina⁴³⁻⁴⁵. Há evidências crescentes de que a disfunção microvascular coronariana é altamente prevalente tanto em pacientes com suspeita de DAC sem (50 a 60%) quanto com (39%) doença obstrutiva⁴⁶. Distúrbios vasomotores coronarianos – de vasos epicárdicos e microvasculares – ocorrem em até 37% dos pacientes com angina sem DAC obstrutiva⁴⁷.

Além disso, a hipoperfusão como substituto da isquemia pode ser simplista, uma vez que o fluxo sanguíneo miocárdico prejudicado não é

necessariamente compatível com a hipóxia miocárdica^{48,49}. O limiar isquêmico, por sua vez, pode ser aumentado por respostas adaptativas metabólicas para evitar isquemia diante da hipoperfusão ou pode ser reduzido pela adaptabilidade comprometida da demanda metabólica dos miócitos, capaz de resultar de flexibilidade prejudicada na mudança para substratos metabólicos com mais energia^{50,51}.

5.2 NOCICEPÇÃO CARDÍACA

A nocicepção ocorre nas extremidades livres das fibras mistas mielinizadas e amielínicas que correm como feixes entre os septos miocíticos, formando os nervos sensoriais aferentes viscerais cardíacos, organizados nos sistemas simpático e vago^{52,53}. Após a isquemia, são liberadas várias substâncias – incluindo adenosina, bradicinina, histamina, potássio, prostaglandinas e substância P – que desencadeiam potenciais de ação de fibras quimiossensíveis envolvidas na transmissão nociceptiva^{52,54}. Embora ainda não completamente caracterizada, a transdução da algogênese pode ser dependente de complexos de canais receptores vanilóides-1 com potencial receptor transitório expressos na membrana plasmática de fibras quimiossensíveis, que são ativados pela maioria dos estímulos nocivos⁵⁵. O meio inflamatório molecular, composto por prostaglandinas, leucotrienos e substância P, entre outros, pode sensibilizar os receptores quimiossensíveis, modificando o limiar para que os estímulos isquêmicos sejam traduzidos em sinais de dor^{52,56}.

5.3 VIAS NEUROMODULADORAS PERIFÉRICAS E CENTRAIS

Os estímulos dolorosos eliciados viajam pelos aferentes simpáticos – passando pelo gânglio da raiz dorsal – ou vagais – passando pelo núcleo do trato solitário – para alcançar o tálamo posterior⁵⁷. A transmissão nociceptiva cardíaca pode ser controlada no nível da medula espinhal, onde uma sinalização complexa de neuropeptídeos modula os sinais de dor aferentes entre células neurais e não neurais⁵². Estudos de tomografia por emissão de pósitrons mostraram que várias estruturas corticais são ativadas a partir do tálamo posterior, necessárias para a percepção da dor anginosa⁵⁸. Pacientes com isquemia miocárdica silenciosa apresentam padrões de ativação embotados, com a ativação de mensagens de dor aferentes possivelmente ocorrendo no nível talâmico⁵⁹.

Além disso, pacientes com angina microvascular apresentam maior ativação de áreas corticais em relação a pacientes com angina e DAC obstrutiva, sugerindo que anormalidades centrais podem ser concausais com isquemia para a geração de dor cardíaca nessa população^{60,61}. Geralmente, o estado ativatório de diferentes áreas cerebrais em um determinado momento pode contribuir para a extensão da associação isquemia-angina, que vai desde isquemia silenciosa até dor cardíaca intensa, apesar de pouco ou nenhum estímulo periférico. Achados demonstram o impacto da

depressão, ansiedade, antecipação, crença, empatia e atenção na percepção da dor apoia esse conceito⁵⁷.

Estímulos autonômicos desencadeados pela dor, induzindo taquicardia, hipertensão e vasoconstrição coronariana, podem, por si só, causar isquemia, que pode, portanto, ser consequente, além de causal, da angina. As bases fisiológicas da angina levaram ao desenvolvimento de várias terapêuticas, que buscam melhorar os sintomas e a qualidade de vida, além dos tratamentos anti-isquêmicos convencionais. Muitos tratamentos não farmacológicos que abordam a angina além da intervenção coronária percutânea foram desenvolvidos, visando alvos fisiopatológicos heterogêneos e complexos da via coração-cérebro subjacente à angina. Muitas dessas terapêuticas podem ser adequadas, viáveis e clinicamente eficazes. É importante, nesse caso, evitar a designação “sem opção” e conhecer as opções para esse grupo de pacientes, que devem ser adaptadas com base na carga subjetiva de sintomas e nas preferências do paciente, na fisiopatologia subjacente e na experiência local⁵⁷.

A eficácia otimizada desses tratamentos para qualquer paciente individual está vinculada a uma abordagem diagnóstica personalizada, com o objetivo de estabelecer as vias específicas envolvidas na fisiopatologia da angina. Para isso, estão sendo desenvolvidos vários testes funcionais não invasivos e invasivos, juntamente com algoritmos diagnósticos específicos, cujo uso ainda exige validação, sendo atualmente limitado a centros terciários⁶².

6. MANEJO DA ANGINA REFROTÁRIA

O manejo bem-sucedido da angina refratária costuma ser extremamente desafiador. Povsic et al⁶³ observaram que pacientes com angina refratária foram hospitalizados com mais frequência, muitas vezes submetidos a investigação angiográfica sem revascularização, resultando em custos de saúde superiores a 10 mil dólares/paciente durante um período de 3 anos em comparação com um grupo de controle correspondente. Juntamente com evidências de que a angina refratária não está associada com pior mortalidade a longo prazo, são necessárias novas abordagens de tratamento destinadas a melhorar os sintomas e a qualidade de vida nessa população⁶⁴. Pacientes com angina refratária podem ser considerados portadores de uma síndrome de dor torácica crônica com componentes físicos e psicológicos que podem exigir a implementação de abordagens farmacológicas e psicológicas, além de como estratégias intervencionistas⁶⁵⁻⁶⁷.

6.1 REDUTOR DO SEIO CORONÁRIO

O conceito de aumento da pressão do seio coronário foi pioneiro e realizado cirurgicamente pela primeira vez por Beck et al⁶⁸ em meados da década de 1950. O estreitamento experimental do seio coronário por meio de ligadura parcial levou à redução do tamanho do infarto e ao alívio dos

sintomas em pacientes com DAC grave. Esse trabalho resultou no desenvolvimento de técnicas percutâneas – os dispositivos redutores do seio coronário (CSR). A CSR é uma tela de aço inoxidável, em forma de ampulheta, expansível por balão, projetada para criar estenose luminal focal no seio coronário. O dispositivo é implantado percutaneamente através de uma veia jugular sob anestesia local. O estreitamento pode levar até 6 semanas antes que o dispositivo seja completamente endotelizado^{69,70}.

Em um coração saudável, o exercício ou o aumento da demanda são compensados pela vasoconstrição das artérias subepicárdicas mediada simpaticamente, favorecendo o fluxo sanguíneo para os vasos subendocárdicos, com a finalidade de contrastar o aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, manter a perfusão e preservar a contratilidade miocárdica. Em pacientes com DAC avançada, porém, esse mecanismo compensatório fica comprometido e durante o exercício, o fluxo sanguíneo é redistribuído em direção aos vasos subepicárdicos, causando comprometimento da contratilidade e isquemia. Esses mecanismos explicam a suscetibilidade isquêmica típica dos territórios subendocárdicos ao aumento do consumo de oxigênio. Em casos de aumento da pós-carga, disfunção sistólica ou diastólica do ventrículo esquerdo, o aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PDFVE) comprimirá os vasos subendocárdicos, contribuindo ainda mais para a isquemia^{71,72}.

A justificativa fisiológica para o uso da CSR é a hipótese de que o aumento da contrapressão no seio coronário por meio da oclusão parcial redistribuiria o fluxo colateral do epicárdio menos isquêmico para o endocárdio isquêmico, conforme demonstrado por Stoller et al⁷³, em um estudo com 35 pacientes com DAC, realantando que o índice de fluxo colateral coronário – calculado como a razão entre a pressão coronária distal a um balão e a pressão aórtica – melhorou juntamente com menos evidência de isquemia no ECG durante a oclusão experimental simultânea do seio coronário e da artéria coronária em comparação com oclusão arterial coronariana isoladamente.

A hipótese de que a oclusão do seio coronário também pode melhorar a perfusão coronária na microcirculação é apoiada por estudos em animais e evidências preliminares em humanos. Ido et al⁷⁴ demonstraram que o aumento da pressão venosa leva à dilatação das arteríolas subendocárdicas, resultando em uma redução significativa da resistência vascular nesta área e em uma redistribuição do fluxo sanguíneo para essas camadas subendocárdicas isquêmicas. Em uma pequena série de casos de Giannini et al., pacientes com angina microvascular apresentaram melhora clínica após RSC⁷⁵.

A segurança do dispositivo CSR foi demonstrada no primeiro estudo sobre sua implantação em um homem sem eventos cardíacos adversos graves, periprocedimento e em 12 meses⁶⁹. Embora com pouca eficácia, a melhora sustentada na classe de angina Canadian Cardiovascular Society (CCS) foi documentada em seis meses e três anos⁷⁶. Além disso, o estudo

único, duplo-cego e controlado por simulação Coronary Sinus Reducer for Treatment of Refractory Angina (COSIRA)⁷⁷ selecionou aleatoriamente 104 pacientes com angina refratária de uma forma 1:1 para implantação de CSR ou simulação procedimento. O desfecho primário – correspondente a uma redução de mais de 2 classes de CCS em 6 meses – foi cerca de 2,5 vezes mais frequente no grupo de tratamento do que no grupo de controle. Avaliados como parâmetros secundários de eficácia, o alívio dos sintomas pelo menos na classe I CCS foi notificado em uma maior proporção de pacientes, sendo a melhoria na qualidade de vida avaliada pelo Seattle Angina Questionnaire também significativa.

Dados obtidos em vários centros apoiam ainda mais a segurança e a eficácia do procedimento, com uma alta taxa de sucesso ($\geq 98\%$), nenhum evento adverso relacionado ao dispositivo e uma alta taxa de resposta ($\geq 70\%$) em 1 e 2 anos⁷⁸⁻⁸³. Juntamente com seu efeito de alívio dos sintomas, o estreitamento do CS também demonstrou melhorar os índices objetivos de isquemia – ecocardiografia com dobutamina – e função física, incluindo teste de caminhada de 6 minutos, ergometria em esteira, teste de exercício cardiopulmonar^{80,82}.

Além disso, estudos observacionais^{84,85} e relatos de casos^{86,87} registraram melhora da função ventricular esquerda usando ressonância magnética de estresse após implantação de CSR, especialmente em pacientes com FEVE reduzida. Esses achados levaram à especulação sobre a justificativa fisiológica para testar o estreitamento do CS na cardiomiopatia isquêmica. Existiam preocupações relacionadas à tecnologia de que a pressão venosa elevada e a consequente estase intersticial miocárdica causassem disfunção diastólica. Porém, um estudo observacional unicêntrico, incluindo 24 pacientes com angina refratária submetidos à implantação de CSR, relatou melhora dos parâmetros diastólicos ecocardiográficos em 6 meses⁸⁸.

6.2 REVASCULARIZAÇÃO DE OCLUSÕES TOTAIS CRÔNICAS

A revascularização pela intervenção de oclusões totais crônicas (OTC) é outra opção em pacientes com angina refratária com artérias coronárias ocluídas documentadas⁸⁹. Apesar do aumento da taxa de sucesso nos últimos anos, esse método ainda é demorado, tecnicamente desafiador, consome contraste, não é isento de complicações e requer operadores qualificados. Também não está claro se as intervenções da OTC oferecem melhora prognóstica ou apenas melhoram os sintomas da angina. Dados de estudos observacionais mostram benefício clínico e melhora na qualidade de vida após tratamento bem-sucedido de OTC^{90,91}.

A evidência sobre o benefício prognóstico desses procedimentos complexos, por sua vez, é menos clara: embora uma meta-análise tenha mostrado uma melhor sobrevivência em pacientes após um tratamento bem sucedido, em comparação com pacientes com uma tentativa falhada⁹², os dados de ensaios aleatorizados confirmaram uma melhora na frequência da

angina e na qualidade de vida, mas não mostrou efeito na mortalidade geral^{93,94}. Devido a essas limitações, a seleção dos pacientes e a indicação dos procedimentos têm um papel importante na decisão de realizar uma recanalização da OTC. As diretrizes da European Society of Cardiology (ESC) recomendam procedimentos de OTC com classe I (nível de evidência B), desde que haja evidências de vitalidade e isquemia, assim como uma expectativa razoável de que o procedimento levará à redução da isquemia⁹⁵.

Nesse caso, a CSR pode continuar a ser uma alternativa válida em pacientes com lesões de OTC. Um estudo retrospectivo mostrou maior melhora dos sintomas em pacientes com angina refratária com lesões evidentes de OTC em comparação com pacientes sem lesões de OTC. Curiosamente, a melhora dos sintomas também foi evidente em pacientes com OTCs isoladas da artéria coronária direita (ACD). A drenagem venosa dessa artéria é independente do seio coronário, o que poderia explicar a falta de eficácia da CSR em áreas relacionadas à ACD. Porém, essa hipótese deve ser testada em grandes ensaios randomizados⁹⁶.

6.3 CONTRAPULSAÇÃO EXTERNA APRIMORADA

A contrapulsção externa aprimorada (EECP) é uma técnica não invasiva que demonstrou melhorar a perfusão coronária ao induzir fluxo retrógrado arterial durante a diástole. Além de seus efeitos de redução da pós-carga, que seriam análogos aos da bomba de balão intra-aórtico, a EECP também aumenta o retorno venoso ao coração. A EECP consiste em compressões sequenciais de 300 mm Hg e descompressões de três pares de manguitos colocados ao redor das panturrilhas, parte inferior e superior das coxas. As compressões controladas por ECG ocorrem no início da diástole em uma sequência distal-proximal e as descompressões ocorrem imediatamente antes da sístole. São necessárias 35 sessões, administradas 1 hora/ dia, durante 7 semanas para alcançar o efeito desejado⁹⁷.

Embora os mecanismos pelos quais a EECP exerce o seu efeito antianginal não sejam completamente compreendidos, vários estudos forneceram informações a esse respeito. O aumento da arteriogênese colateral e a melhora da reserva de fluxo coronariano pelo aumento da produção de óxido nítrico e diminuição da endotelina-1 foram mencionados como o principal mecanismo da EECP⁹⁷⁻⁹⁹. Também foi demonstrado que a EECP melhora a função endotelial, reduz a rigidez arterial e os níveis de citocinas inflamatórias, induz a dilatação mediada pelo fluxo periférico e aumenta as células progenitoras circulantes (CD34+)¹⁰⁰⁻¹⁰⁴.

Devido à natureza do procedimento, não é possível realizar ensaios controlados duplo-cegos, o que levanta questões sobre um viés do operador e/ou um efeito placebo. Até o momento, o único estudo duplo-cego controlado por simulação, o Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation (MUST-EECP)¹⁰⁵, incluiu 139 pacientes com angina e isquemia documentada, randomizados para EECP ativo e contrapulsção hemodinamicamente inativa. Os pacientes do grupo EECP apresentaram

menos sintomas de angina e melhora no tempo para depressão do segmento ST ≥ 1 mm na esteira. Esse estudo, no entanto, não incluiu especificamente pacientes com angina refratária. Duas meta-análises relataram melhora em pelo menos uma classe de angina CCS em 85%¹⁰⁶ e 86%¹⁰⁷ dos pacientes com angina refratária. Outra meta-análise, incluindo 6 estudos prospectivos, mostrou aumento da perfusão miocárdica em pacientes com DAC¹⁰⁸.

Apesar de seu alto perfil de segurança, a EECP apresenta diversas contraindicações, como valvopatia grave, especialmente insuficiência aórtica; arritmias; coagulopatia com INR $> 2,5$; doença arterial e venosa periférica grave; insuficiência cardíaca descompensada; e hipertensão grave. Apesar das evidências acumuladas sobre eficácia, segurança e relação custo-eficácia, a EECP ainda não foi totalmente traduzida para uso clínico devido ao seu regime demorado e à falta de centros especializados¹⁰⁹.

6.4 REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA EXTRACORPÓREA POR ONDAS DE CHOQUE

A revascularização miocárdica extracorpórea por ondas de choque (ESMR) é outra técnica não invasiva promissora, que visa melhorar a perfusão miocárdica em áreas isquêmicas por meio da aplicação de ondas acústicas¹¹⁰. Ela aplica ondas de choque de baixa intensidade – 0,09 mJ/mm², um décimo de toda a energia fornecida na litotripsia – com resolução de milímetros a qualquer área de tratamento pretendida sob orientação ecocardiográfica. Nove sessões de tratamento de 20 minutos consistindo em 100 choques por zona de tratamento durante 9 semanas são recomendadas de acordo com o protocolo de tratamento. É um procedimento seguro e bem tolerado, tendo como contraindicações má janela acústica e trombo ventricular esquerdo¹¹¹.

Foi sugerido que várias vias angiogênicas estão envolvidas nos efeitos benéficos do ESMR^{112,113}. Considera-se que o estresse de cisalhamento nas membranas celulares endocárdicas, induzido por ondas de choque, leve à hiperpolarização, ativação de Ras e formação de radicais livres, com consequente aumento na produção de óxido nítrico, regulação positiva de quimioatraentes, como o fator de crescimento endotelial vascular, fator 1 derivado do estroma¹¹⁴⁻¹¹⁷. Esses quimioatraentes, por sua vez, podem levar ao recrutamento de células progenitoras para as áreas de tecido isquêmico. Assim, a ESMR pode levar à vasodilatação, redução da resposta inflamatória e neovascularização¹¹⁷.

Dados de pequenos ensaios clínicos randomizados e experimentais confirmaram a eficácia da ESMR na melhora dos sintomas, redução do uso de nitratos de ação curta e hospitalizações, no aumento da perfusão miocárdica em diferentes períodos de acompanhamento até 72 meses em pacientes com DAC estável e especificamente pacientes com angina refratária^{116,121}. Um estudo prospectivo controlado de 72 pacientes com angina refratária mostrou melhora dos sintomas e parâmetros de qualidade de vida, aumento da perfusão miocárdica em 6 meses, com efeito sustentado

por um período de tempo mais longo^{117,118}. Os resultados de uma meta-análise, incluindo 39 estudos, 1.006 pacientes estavam de acordo com os estudos anteriores de ESMR, confirmando a eficácia e segurança da técnica¹²².

6.5 TERAPIA COM CÉLULAS-TRONCO

A terapia celular com progenitores derivados da medula óssea emergiu como uma opção terapêutica promissora para pacientes com angina refratária. Diferentes populações de células vasculogênicas autólogas de medula óssea, incluindo células mononucleares não fracionadas, células CD34+ ou CD133+, foram injetadas em áreas isquêmicas para melhorar a perfusão de territórios do VE que de outra forma não seriam passíveis de revascularização¹²³. Existem duas rotas de entrega mais comuns dessas células: intramiocárdica e intracoronária. Os níveis circulantes de células CD34+ indicam DAC avançada, função física, resultados clínicos adversos após infarto do miocárdio e sobrevida global^{124,125}. Em modelos pré-clínicos de infarto do miocárdio, células CD34+ isoladas foram associadas a melhorias no desempenho geral do miocárdio e no movimento regional da parede e mostraram potencial na redução da fibrose e no aumento da angiogênese¹²⁶.

A segurança e a viabilidade da injeção intramiocárdica de células-tronco CD34+ autólogas foram demonstradas em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de Fase I / IIa em 24 pacientes com angina refratária, que encontrou potencial bioatividade com melhora na classe de angina CCS¹²⁷. Um ensaio randomizado de fase II, incluindo 167 pacientes com angina refratária, identificou uma melhora significativa nos sintomas de angina e na tolerância ao exercício com injeção intramiocárdica de células-tronco CD34+ autólogas em vez de placebo aos 6, 12 meses, com resultados persistentes aos 24 meses de acompanhamento. Além disso, houve uma tendência de redução nas taxas de eventos cardíacos adversos maiores¹²⁸.

A segurança e eficácia da injeção intracoronária de células-tronco CD34+ autólogas em 2 concentrações (dose baixa e dose alta) foram avaliadas em 38 pacientes sem opção de DAC e disfunção ventricular esquerda em um estudo randomizado de fase I¹²⁹. As principais descobertas do estudo foram melhora da angina, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, redução do remodelamento em 1 e 5 anos de acompanhamento. A melhora dos resultados clínicos e da função cardíaca foram correlacionados com a angiogênese avaliada pela angiografia coronária, em vez da dose de CD34+^{130,131}.

A entrega transendocárdica de outras células autólogas derivadas da medula óssea, células CD133+, provou ser segura e viável em dois pequenos ensaios randomizados de fase I, sem avaliação de desfechos de eficácia^{132,133}. Outro ensaio randomizado de fase I de injeção intramiocárdica de células CD133+ no subconjunto de pacientes com angina refratária com disfunção do VE confirmou o perfil de segurança dos ensaios anteriores e

mostrou melhorias significativas na classe de angina CCS, perfusão miocárdica e função avaliada por método único – tomografia computadorizada por emissão de fótons aos 12 meses¹³⁴.

Além disso, melhorias na perfusão miocárdica foram positivamente correlacionadas com os fatores de crescimento proangiogênicos, fator de crescimento de hepatócitos e fator de crescimento derivado de plaquetas tipo bb, substâncias envolvidas na neovascularização, crescimento de células endoteliais e musculares^{135,136}. A maior meta-análise realizada até o momento concluiu que as terapias baseadas em células melhoram não apenas os índices de angina (episódios de angina, classe de angina CCS, tolerância ao exercício e medicamentos antianginosos), mas também mortalidade e eventos cardiovasculares adversos importantes^{137,138}.

6.6 ESTIMULAÇÃO DA MEDULA ESPINHAL E ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA NERVOSA TRANSCUTÂNEA (TENS)

O uso da estimulação da medula espinhal/nervo para o tratamento da angina refratária se baseia em uma explicação alternativa para a origem da dor torácica, ou seja, que sua causa pode não residir no miocárdio, mas sim se originar na sua elaboração no sistema nervoso somatossensorial¹³⁹. O sistema nervoso central (SNC) é responsável pela percepção da dor torácica visceral, e foi demonstrado que pacientes diagnosticados com angina na ausência de obstruções nas artérias coronárias apresentam diferenças regionais características na ativação cerebral em comparação com pacientes com DAC convencional^{139,140}.

Isso indica que, embora a angina em pacientes com DAC seja devido a uma incompatibilidade entre oferta e demanda, a dor torácica de pacientes sem DAC pode ser decorrente do processamento anormal do SNC de sinais aferentes do miocárdio, levando a um córtex cerebral inapropriado e aumentado a ativação e a sensação subjetiva de dor. A estimulação da medula espinhal foi projetada para corrigir esse processo neuropático desadaptativo, embora também tenham sido demonstrados efeitos miocárdicos adicionais. Em um estudo com 60 pacientes submetidos à angioplastia coronária, de Vries et al¹⁴¹ avaliaram o efeito da neuroestimulação elétrica transcutânea na perfusão colateral funcional, analisada como a razão entre a pressão de cunha coronária e a pressão aórtica. Utilizando um desenho cruzado em dois grupos paralelos, os autores mostraram que a relação Pw/Pa aumenta durante a isquemia quando a neuroestimulação elétrica está ativa, enquanto diminui quando está inativa, um efeito que pode estar relacionado ao recrutamento de vasos colaterais via b-receptores adrenérgicos.

A estimulação da medula espinhal é um procedimento cirúrgico que consiste na implantação de um ou mais eletrodos no espaço peridural do canal medular. O(s) eletrodo(s) são conectados a um gerador de pulsos implantável e fornecem, sob demanda, uma corrente elétrica fraca à medula espinhal, resultando em parestesia periférica e retirada da dor. Além da

angina refratária, o procedimento é indicado para síndrome de dor regional complexa e dor radicular após falha na síndrome de cirurgia nas costas, dor no coto após amputação e dor devido a lesão de nervo periférico, doença vascular periférica e neuropatia diabética. As taxas de sucesso sintomático para essas indicações foram relatadas na faixa de 50 a 75%¹³⁹.

Os estudos sobre estimulação da medula espinhal na angina refratária são limitados, principalmente a estudos pequenos e abertos¹⁴²⁻¹⁴⁵. Duas meta-análises de 14 e 12 estudos em pacientes com angina refratária encontraram maior duração do exercício, menor frequência de angina e consumo de nitrato associados à estimulação da medula espinhal. Estudos futuros terão de testar se esses efeitos são confirmados em coortes maiores¹⁴⁶⁻¹⁴⁷.

6.7 REVASCULARIZAÇÃO TRANSMIOCÁRDICA A LASER

A revascularização transmiocárdica a laser (TMLR) é uma técnica que visa criar canais de 1 mm na parede do ventrículo esquerdo. O procedimento pode ser realizado de forma percutânea ou cirúrgica por meio de toracotomia lateral sob anestesia geral. A justificativa por trás deste procedimento e os mecanismos de sua eficácia permanecem obscuros, e a hipótese de que os canais fornecem perfusão miocárdica direta se mostrou inconsistente, uma vez que os canais se fecharam após alguns dias do procedimento. Dois outros mecanismos, incluindo desnervação e angiogênese, foram propostos, mas nenhuma evidência clara foi obtida¹⁴⁸.

Apesar dos resultados encorajadores de eficácia e segurança relatados nos estudos iniciais, o TMLR tem gerado controvérsias relacionadas à falta de consistência nos estudos posteriores e à falta de explicação sobre os possíveis mecanismos de ação. Uma meta-análise de 10 estudos e 1.359 pacientes comparando TMLR com terapia médica, ponte de safena ou simpatectomia relatou resultados desfavoráveis no risco/benefício, apesar de melhorias nas medidas de resultados subjetivos, como como escore de angina, tolerância ao exercício e questionário de qualidade de vida¹⁴⁸. Outra meta-análise de 7 ensaios comparando TMLR com terapia médica confirmou ainda mais os resultados da análise anterior¹⁴⁹.

Vários tipos e técnicas de laser foram desenvolvidos usando uma abordagem percutânea. O único estudo duplo-cego randomizado em 298 usando um laser Holmium: YAG não mostrou benefícios de ambas as doses (dose alta, dose baixa) de TMLR percutânea em comparação com um procedimento simulado em seis meses. Em vez disso, relatou mais casos de infarto agudo do miocárdio com essa técnica¹⁵⁰. Uma meta-análise não relatou benefícios da TMLR percutânea em relação a um grupo de controle na classe de angina CCS, tolerância ao exercício e perfusão miocárdica aos 12 meses¹⁴⁹.

6.8 ANGINA MICROVASCULAR REFRATÁRIA

Foi sugerido que a disfunção microvascular (DMV) é um componente significativo que contribui para a angina refratária¹⁵¹⁻¹⁵³. Apesar das intervenções farmacológicas e do estilo de vida direcionados por diretrizes, mais da metade dos pacientes com angina microvascular apresentam sintomas refratários que não são aliviados pela terapia médica¹⁵⁴. Porém, as opções de tratamento para esses pacientes permanecem limitadas. Além disso, como a DMV não é testada rotineiramente durante a angiografia coronária invasiva e permanece amplamente subdiagnosticada. Portanto, o tratamento da angina refratária não deve focar apenas na disfunção macro, mas também na microvascular¹⁵⁵.

A utilidade de ferramentas terapêuticas foi testada no manejo da angina refratária nas últimas décadas, mas somente uma pequena parcela foi validada na população de pacientes com angina microvascular. Foi demonstrado que a EECF melhora a reserva de fluxo coronário, índice de resistência microvascular, juntamente com melhorias na classe de angina CCS e tolerância ao exercício. Considerava-se que esses efeitos fossem mediados pela estimulação da formação de novas artérias colaterais e melhora da função endotelial¹⁵⁶⁻¹⁵⁹. A terapia celular é outra opção promissora para tratar a angina microvascular refratária. Foi demonstrado que células progenitoras derivadas da medula óssea promovem a neovascularização e, conseqüentemente, a perfusão miocárdica, levando ao aumento da contratilidade em modelos in vivo¹⁶⁰.

REFERÊNCIAS

1. Heberden W. Some account of a disorder of the breast. *Med Trans R Coll Phys Lond* 1772;2:59–67.
2. Rosen SD, Camici PG. The brain-heart axis in the perception of cardiac pain: the elusive link between ischaemia and pain. *Ann Med* 2000;32:350–364.
3. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949–3003.
4. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87–165.
5. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407–477.
6. Mannheimer C, Camici P, Chester MR, 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;23:355–70.

7. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949–3003.
8. Jolicoeur EM, Cartier R, Henry TD, et al. Patients with coronary artery disease unsuitable for revascularization: definition, general principles, and a classification. *Can J Cardiol* 2012;28:S50–9.
9. Henry TD, Satran D, Jolicoeur EM. Treatment of refractory angina in patients not suitable for revascularization. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:78–95.
10. Corcoran D, Young R, Adlam D, et al. Coronary microvascular dysfunction in patients with stable coronary artery disease: the CE-MARC 2 coronary physiology sub-study. *Int J Cardiol* 2018;266:7–14.
11. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol Intv* 2015;8:1445–53.
12. Gould KL, Johnson NP. Coronary physiology beyond coronary flow reserve in microvascular angina: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2642–62.
13. Henry TD, Satran D, Hodges JS, et al. Longterm survival in patients with refractory angina. *Eur Heart J* 2013;34:2683–8.
14. Jolicoeur EM, Cartier R, Henry TD, et al. Patients With Coronary Artery Disease Unsuitable for Revascularization: Definition, General Principles, and a Classification. *Can J Cardiol* 2012;29(2):S50–S59.
15. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International. *EuroIntervention* 2021;16:1049–69.
16. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, et al. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-Based Therapies and Research Agenda for the Next Decade. *Circulation* 2017;135:1075–92.
17. del Buono MG, Montone RA, Camilli M, et al. Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1352–71.
18. Widmer RJ, Samuels B, Samady H, et al. The functional assessment of patients with non-obstructive coronary artery disease: expert review from an international microcirculation working group. *EuroIntervention* 2019;14:1694–702.
19. Campeau L, Lesperance J, Hermann J, et al. Loss of the improvement of angina between 1 and 7 years after aortocoronary bypass surgery: correlations with changes in vein grafts and in coronary arteries. *Circulation* 1979;60(2):1–5.

20. Brilakis ES, Mashayekhi K, Tsuchikane E, et al. Guiding Principles for Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention: A Global Expert Consensus Document. *Circulation* 2019;140:420–33.
21. Vescovo GM, Zivelonghi C, Scott B, Agostoni P. Percutaneous Coronary Intervention for Chronic Total Occlusion. *US Cardiology Review* 2020;14:e11.
22. Mohamed MO, Shoaib A, Gogas B, et al. Trends of repeat revascularization choice in patients with prior coronary artery bypass surgery. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020;98:470–80.
23. Farkouh ME, Domanski M, Dangas GD, et al. Long-Term Survival Following Multivessel Revascularization in Patients With Diabetes: The FREEDOM Follow-On Study. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:629–38.
24. Daemen J, Kuck KH, Macaya C, et al. Multivessel coronary revascularization in patients with and without diabetes mellitus: 3-year follow-up of the ARTS-II (Arterial Revascularization Therapies Study-Part II) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1957–67.
25. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:432–40.
26. Schmauss D, Weis M. Cardiac Allograft Vasculopathy: Recent Developments. *Circulation* 2008;117:2131–41.
27. Shetty M, Chowdhury YS. Heart Transplantation Allograft Vasculopathy. In: StatPearls Publishing. 8 Sep 2021;1:2021.
28. Graham MM, Chambers RJ, Davies RF. Angiographic quantification of diffuse coronary artery disease: Reliability and prognostic value for bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:618–27.
29. Kiernan TJ, Boilson BA, Sandhu GS, et al. Nonrevascularizable coronary artery disease following coronary artery bypass graft surgery: a population based study in Olmsted, Minnesota. *Coron Artery Dis* 2009;20:106–11.
30. Mukherjee D, Bhatt DL, Roe MT, et al. Direct myocardial revascularization and angiogenesis—how many patients might be eligible? *Am J Cardiol* 1999;84:598–600.
31. Williams B, Menon M, Satran D, et al. Patients with coronary artery disease not amenable to traditional revascularization: Prevalence and 3-year mortality. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75:886–91.
32. Lenzen M, op Reimer WS, Norekvål TM, et al. Pharmacological Treatment and Perceived Health Status During 1-Year Follow Up in Patients Diagnosed with Coronary Artery Disease, But Ineligible for Revascularization: Results from the Euro Heart Survey on Coronary Revascularization. *Eur J Cardiovasc Nursing* 2006;5:115–21.
33. Benck L, Henry TD. CD34+ Cell Therapy for No-Option Refractory Disabling Angina: Time for FDA Approval? *Cardiovasc Revasc Med* 2019;20:177–78.

34. Sharma R, Tradewell M, Kohl LP, et al. Revascularization in “no option” patients with refractory angina: Frequency, etiology and outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018;92:1215–19.
35. Mukherjee D, Comella K, Bhatt DL, et al. Clinical outcome of a cohort of patients eligible for therapeutic angiogenesis or transmyocardial revascularization. *Am Heart J* 2001;142:72–4.
36. Cavender MA, Alexander KP, Broderick S, et al. Long-term morbidity and mortality among medically managed patients with angina and multivessel coronary artery disease. *Am Heart J* 2009;158:933–40.
37. Henry TD, Satran D, Hodges JS, et al. Long-term survival in patients with refractory angina. *Eur Heart J* 2013;34:2683–88.
38. Al-Lamee RK, Nowbar AN, Francis DP. Percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease. *Heart* 2019;105:11–9.
39. Cannon RO, Epstein SE. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988;1338–43.
40. Cannon RO. The sensitive heart: a syndrome of abnormal cardiac pain perception. *JAMA* 1995;273: 883–7.
41. Marzilli M, Merz CNB, Boden WE, et al. Obstructive coronary atherosclerosis and ischemic heart disease: an elusive link! *J Am Coll Cardiol* 2012;60:951–6.
42. Camici PG, d'Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol* 2014;12:48–62.
43. Marzilli M, Huqi A, Morrone D. Persistent angina: the Araba Phoenix of cardiology. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;10 Suppl 1:27–32.
44. Niccoli G, Antonio R, Antonio G, Crea F. Angina after percutaneous coronary intervention: the need for precision medicine. *Int J Cardiol* 2017; 248:14–9.
45. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, et al. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia: a collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 2014;174:232–40.
46. Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation* 2014;129:2518–27.
47. Ford TJ, Stanley B, Good R, et al. Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: the CorMicA trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2841–55.
48. Arnold JR, Karamitsos TD, Bhamra-Ariza P, et al. Myocardial oxygenation in coronary artery disease: Insights from blood oxygen level dependent magnetic resonance imaging at 3 Tesla. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1954–64.
49. Gallone G, Baldetti L, Beneduce A, Giannini F. Reassessing the meaning of fractional flow reserve and myocardial perfusion imaging: hemodynamical significance does not equal ischemia. *J Am Coll Cardiol Img* 2019;12:941–3.

50. Fallavollita JA, Malm BJ, Canty JM. Hibernating myocardium retains metabolic and contractile reserve despite regional reductions in flow, function, and oxygen consumption at rest. *Circ Res* 2003;92:48–55.
51. Stanley W. Changes in cardiac metabolism: a critical step from stable angina to ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J Suppl* 2001;3:O2–7.
52. Foreman RD, Garrett KM, Blair RW. Mechanisms of cardiac pain. *Compr Physiol* 2015;5: 929–60.
53. Goldberger JJ, Arora R, Buckley U, Shivkumar K. Autonomic nervous system dysfunction: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1189–206.
54. Fu LW, Longhurst JC. Regulation of cardiac afferent excitability in ischemia. *Handb Exp Pharmacol* 2009:185–225.
55. Pan HL, Chen SR. Sensing tissue ischemia: another new function for capsaicin receptors? *Circulation* 2004;110:1826–31.
56. Gaspardone A, Crea F, Tomai F, et al. Substance P potentiates the algogenic effects of intraarterial infusion of adenosine. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:477–82.
57. Rosen SD, Camici PG. The brain-heart axis in the perception of cardiac Pain: the elusive link between ischaemia and pain. *Ann Med* 2000;32: 350–64.
58. Rosen SD, Paulesu E, Frith CD, et al. Central nervous pathways mediating angina pectoris. *Lancet* 1994;344:147–50.
59. Rosen SD, Paulesu E, Nihoyannopoulos P, et al. Silent ischemia as a central problem: Regional brain activation compared in silent and painful myocardial ischemia. *Ann Intern Med* 1996;124: 939–49.
60. Rosen SD, Paulesu E, Wise RJS, Camici PG. Central neural contribution to the perception of chest pain in cardiac syndrome X. *Heart* 2002;87: 513–9.
61. Sestito A, Lanza GA, Le Pera D, et al. Spinal cord stimulation normalizes abnormal cortical pain processing in patients with cardiac syndrome X. *Pain* 2008;139:82–9.
62. Liu A, Wijesurendra RS, Liu JM, et al. Diagnosis of microvascular angina using cardiac magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:969–79.
63. Povsic TJ, Broderick S, Anstrom KJ, et al. Predictors of longterm clinical endpoints in patients with refractory angina. *J Am Heart Assoc* 2015;e001287.

64. Henry TD, Satran D, Hodges JS, et al. Long-term survival in patients with refractory angina. *Eur Heart J* 2013;34:2683–8.
65. Cheng K, Sainsbury P, Fisher M, et al. Management of refractory angina pectoris. *Eur Cardiol Rev* 2016;11:69
66. Sainsbury PA, Fisher M, de Silva R. Alternative interventions for refractory angina. *Heart* 2017;103:1911–22.
67. Wright C, de Silva R. Management of refractory angina: the importance of winning over both hearts and minds. *Br J Cardiol* 2016;23:45–6.
68. Beck CS, Leighninger DS. Scientific basis for the surgical treatment of coronary artery disease. *J Am Med Assoc*. 1955;159:1264–1271.

69. Banai S, Ben Muvhar S, Parikh KH, Medina A, Sievert H, Seth A, Tsehorni J, Paz Y, Sheinfeld A, Keren G. Coronary Sinus Reducer Stent for the Treatment of Chronic Refractory Angina Pectoris. A Prospective, Open-Label, Multicenter, Safety Feasibility First-in-Man Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1783–1789.
70. Giannini F, Tzanis G, Ponticelli F, Baldetti L, Demir OM, Mitomo S, Gallone G, Banai S, Colombo A. Technical aspects in coronary sinus Reducer implantation. *EuroIntervention*. 2020;15:1269–1277.
71. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Eng J Med*. 2007;356:830–840.
72. Kaski JC, Crea F, Gersh BJ, Camici P. Reappraisal of ischemic heart disease: Fundamental role of coronary microvascular dysfunction in the pathogenesis of angina pectoris. *Circulation*. 2018;138:1463–1480.
73. Stoller M, Traupe T, Khattab AA, De Marchi SF, Steck H, Seiler C. Effects of coronary sinus occlusion on myocardial ischemia in humans: Role of coronary collateral function. *Heart*. 2013;99:548–555.
74. Ido A, Hasebe N, Matsushashi H, Kikuchi K. Coronary sinus occlusion enhances coronary collateral flow and reduces subendocardial ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280:1361–1367.
75. Giannini F, Baldetti L, Ielasi A, Ruparelina N, Ponticelli F, Latib A, Mitomo S. First Experience with the Coronary Sinus Reducer System for the Management of Refractory Angina in Patients Without Obstructive Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:1901–1903.
76. Parikh P, Bhatt P, Shah D, Thakar P, Naik A, Baxi H, Banai S, Parikh K. First-in-Human Use of Coronary Sinus Reducer in Patients with Refractory Angina. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:3227–3228.
77. Verheye S, Jolicœur EM, Behan MW, Pettersson P, Sainsbury P, Hill J, Vrolix M, Agostoni P, Engstrom T, Labinaz M. Efficacy of a device to narrow the coronary sinus in refractory Angina. *N Engl J Med*. 2015;372:519–527.
78. Abawi M, Nijho F, Stella PR, Voskuil M, Benedetto D, Doevendans PA, Agostoni P. Safety and efficacy of a device to narrow the coronary sinus for the treatment of refractory angina: A single-centre real-world experience. *Neth Heart J*. 2016;24:544–551.
79. Giannini F, Baldetti L, Ponticelli F, Ruparelina N, Mitomo S, Latib A, Montorfano M, Jabbour RJ, Aurelio A, Ferri L, et al. Coronary Sinus Reducer Implantation for the Treatment of Chronic Refractory Angina: A Single-Center Experience. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:784–792.
80. Königstein M, Bazan S, Revivo M, Banai S. Coronary Sinus Reducer implantation improves symptoms, ischaemia and physical capacity in patients with refractory angina unsuitable for myocardial revascularisation: A single-centre experience. *EuroIntervention*. 2018;14:e452–e458.
81. Giannini F, Baldetti L, Königstein M, Rosseel L, Ruparelina N, Gallone G, Colombo A, Banai S, Verheye S. Safety and efficacy of the reducer: A multi-center clinical registry–REDUCE study. *Int J Cardiol*. 2018;269:40–44.

82. Ponticelli F, Tzanis G, Gallone G. Safety and efficacy of Coronary Sinus Reducer implantation at 2-year follow-up. *Int J Cardiol.* 2019;292:87–90.
83. Zivelonghi C, Konigstein M, Azzano A, Agostoni P, Topilski Y, Banai S, Verheye S. Coronary sinus Reducer implantation results in improved oxygen kinetics at cardiopulmonary exercise test in patients with refractory angina. *EuroIntervention.* 2020.
84. Tzanis G, Palmisano A, Gallone G, Ponticelli F, Baldetti L, Esposito A, Colombo A, Giannini F. The impact of the coronary sinus reducer upon left ventricular function in patients with refractory angina pectoris. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019;95:6–10.
85. Giannini F, Palmisano A, Baldetti L, Benedetti G, Ponticelli F, Rancoita PMV, Ruparella N, Gallone G, Ancona M, Mangieri A, et al. Patterns of Regional Myocardial Perfusion Following Coronary Sinus Reducer Implantation: Insights by Stress Cardiac Magnetic Resonance. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2019;12:1–3.
86. Gallone G, Baldetti L, Palmisano A, Ponticelli F, Tzanis G, Colombo A, Esposito A, Giannini F. Coronary Sinus Reducer Implantation to Reduce the Ischemic Burden in Refractory Angina. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12:e11–e13.
87. Gallone G, Palmisano A, Baldetti L, Monti CB, Ponticelli F, Tzanis G, Colombo A, Esposito A, Giannini F. Improved Myocardial Function with Coronary Sinus Reducer in a Patient with Refractory Angina and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Can J Cardiol.* 2020;36:589.
88. Szekely Y, Topilsky Y, Bazan S, Revivo M, Banai S, Konigstein M. The impact of coronary sinus narrowing on diastolic function in patients with refractory angina. *Int J Cardiol.* 2019;291:8–12.
89. Brilakis ES, Mashayekhi K, Burke MN. How DECISION-CTO Can Help Guide the Decision to Perform Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation.* 2019;139:1684–1687.
90. Safley DM, Grantham JA, Hatch J, Jones PG, Spertus JA. Quality of life benefits of percutaneous coronary intervention for chronic occlusions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;84:629–634.
91. Grantham JA, Jones PG, Cannon L, Spertus JA. Quantifying the early health status benefits of successful chronic total occlusion Recanalization results from the FlowCardia's Approach to chronic total occlusion Recanalization (FACTOR) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3:284–290.
92. Hoebbers LP, Claessen BE, Elias J, Dangas GD, Mehran R, Henriques JPS. Meta-analysis on the impact of percutaneous coronary intervention of chronic total occlusions on left ventricular function and clinical outcome. *Int J Cardiol.* 2015;187:90–96.
93. Lee SW, Lee PH, Ahn JM, Park DW, Yun SC, Han S, Kang H. Randomized Trial Evaluating Percutaneous Coronary Intervention for the Treatment of Chronic Total Occlusion: The DECISION-CTO Trial. *Circulation.* 2019;139:1683.

94. Werner GS, Martin-Yuste V, Hildick-Smith D, Boudou N, Sianos G, Gelev V, Rumoroso JR. A randomized multicentre trial to compare revascularization with optimal medical therapy for the treatment of chronic total coronary occlusions. *Eur Heart J*. 2018;39:2484–2493.
95. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87–165.
96. Zivelonghi C, Verheye S, Timmers L, Van Kuijk JP, Giannini F, Dekker M, Silvis M. Efficacy of Coronary Sinus Reducer in Patients with Non-revascularized Chronic Total Occlusions. *J Interv Cardiol*. 2020;31:775–779.
97. Masuda D, Nohara R, Hirai T, Kataoka K, Chen LG, Hosokawa R, Inubushi M, Tadamura E, Fujita M, Sasayama S. Enhanced external counterpulsation improved myocardial perfusion and coronary flow reserve in patients with chronic stable angina: Evaluation by ¹³N-ammonia positron emission tomography. *Eur Heart J*. 2001;22:1451–1458.
98. Buschmann EE, Utz W, Pagonas N, Schulz-Menger J, Busjahn A, Monti J, Maerz W. Improvement of fractional flow reserve and collateral flow by treatment with external counterpulsation (Art.Net.-2 Trial). *Eur J Clin Investig*. 2009;39:866–875.
99. Gloekler S, Meier P, De Marchi SF, Rutz T, Traupe T, Rimoldi SF, Wustmann K. Coronary collateral growth by external counterpulsation: A randomised controlled trial. *Heart*. 2010;96:202–207.
100. Bonetti PO, Barsness GW, Keelan PC, Schnell TI, Pumper GM, Kuvin JT, Schnall RP, Holmes DR, Higano ST, Lerman A. Enhanced external counterpulsation improves endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1761–1768.
101. Nichols WW, Estrada JC, Braith RW, Owens K, Conti CR. Enhanced External Counterpulsation Treatment Improves Arterial Wall Properties and Wave Reflection Characteristics in Patients with Refractory Angina. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1208–1214.
102. Casey DP, Conti CR, Nichols WW, Choi CY, Khuddus MA, Braith RW. Effect of Enhanced External Counterpulsation on Inflammatory Cytokines and Adhesion Molecules in Patients with Angina Pectoris and Angiographic Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2008;101:300–302.
103. Braith RW, Conti CR, Nichols WW, Choi CY, Khuddus MA, Beck DT, Casey DP. Enhanced external counterpulsation improves peripheral artery flow-mediated dilation in patients with chronic angina: A randomized sham-controlled study. *Circulation*. 2010;122:1612–1620.
104. Kiernan TJ, Boilson BA, Tesmer L, Harbuzariu A, Simari RD, Barsness GW. Effect of enhanced external counterpulsation on circulating CD34+ progenitor cell subsets. *Int J Cardiol*. 2011;153:202–206.
105. Arora RR, Chou TM, Jain D, Fleishman B, Crawford L, McKiernan T, Nesto RW. 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;33:1833–1840.
106. Zhang C, Liu X, Wang X, Wang Q, Zhang Y, Ge Z. Efficacy of enhanced external counterpulsation in patients with chronic refractory angina on Canadian cardiovascular society (CCS) angina class. *Medicine*. 2015;94:e2002.
107. Shah SA, Shapiro RJ, Mehta R, Snyder JA. Impact of enhanced external counterpulsation on Canadian Cardiovascular Society angina class in patients with chronic stable angina: A meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2010;30:639–645.
108. Qin X, Deng Y, Wu D, Yu L, Huang R. Does enhanced external counterpulsation (EECP) significantly affect myocardial perfusion? A systematic review & meta-analysis. *PLoS ONE*. 2016;11:e0151822
109. McKenna C, Hawkins N, Claxton K, McDaid C, Suekarran S, Light K, Chester M, Cleland JGF, Woolacott N, Sculpher M. Cost-effectiveness of enhanced external counterpulsation (EECP) for the treatment of stable angina in the United Kingdom. *Int J Technol Assess Health Care*. 2010;26:175–182.
110. Li H, Liu ML. Cardiac shock wave therapy: An alternative non-invasive therapy for refractory angina. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22:5402–5410.
111. Cassar A, Prasad M, Rodriguez-Porcel M, Reeder GS, Karia D, DeMaria AN, Lerman A. Safety and efficacy of extracorporeal shock wave myocardial revascularization therapy for refractory angina pectoris. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:346–354.
112. Nishida T, Shimokawa H, Oi K, Tatewaki H, Uwatoku T, Abe K, Matsumoto Y. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. *Circulation*. 2004;110:3055–3061.
113. Yoshida J, Ohmori K, Takeuchi H, Shinomiya K, Namba T, Kondo I, Kiyomoto H, Kohno M. Treatment of ischemic limbs based on local recruitment of vascular endothelial growth factor-producing inflammatory cells with ultrasonic microbubble destruction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:899–905.
114. Mariotto S, Cavalieri E, Amelio E, Ciampa AR, De Prati AC, Marlinghaus E, Russo S, Suzuki H. Extracorporeal shock waves: From lithotripsy to anti-inflammatory action by NO production. *Nitric Oxide Biol Chem*. 2005;12:89–96.
115. Aicher A, Heeschen C, Sasaki KI, 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;114:2823–2830.
116. Prasad M, Wan Ahmad WA, Sukmawan R, Magsombol EBL, Cassar A, Vinshtok Y, Ismail MD. Extracorporeal shockwave myocardial therapy is efficacious in improving symptoms in patients with refractory angina pectoris—A multicenter study. *Coron Artery Dis*. 2015;26:194–200.

117. Alunni G, Marra S, Meynet I, D'Amico S, Pianelli M, Zema D, Bongiovanni F, Gaita F. The beneficial effect of extracorporeal shockwave myocardial revascularization in patients with refractory angina. *Cardiovasc Revascularization Med.* 2015;16:6–11.
118. Alunni G, Barbero U, Vairo A, D'Amico S, Pianelli M, Zema D, Bongiovanni F, Gaita F. The beneficial effect of extracorporeal shockwave myocardial revascularization: Two years of follow-up. *Cardiovasc Revascularization Med.* 2017;18:572–576.
119. Kikuchi Y, Ito K, Shindo T, Hao K, Shiroto T, Matsumoto Y, Takahashi J. A multicenter trial of extracorporeal cardiac shock wave therapy for refractory angina pectoris: Report of the highly advanced medical treatment in Japan. *Heart Vessels.* 2019;34:104–113.
120. Vainer J, Habets JHM, Schalla S, Lousberg HP, de Pont CDJM, Vöö SA, Brans BT, Hoorntje JCA, Waltenberger J. Cardiac shockwave therapy in patients with chronic refractory angina pectoris. *Neth Heart J.* 2016;24:343–349.
121. Schmid JP, Capoferri M, Wahl A, Eshtehardi P, Hess OM. Cardiac ShockWave Therapy for Chronic Refractory Angina Pectoris. A Prospective Placebo-Controlled Randomized Trial. *Cardiovasc Ther.* 2013;31:1–6.
122. Burneikaite G, Shkolnik E, Čelutkienė J, Zuoziene G, Butku viene I, Petrauskienė B, Šerpytis P, Laucevičius A, Lerman A. Cardiac shock-wave therapy in the treatment of coronary artery disease: Systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ultrasound.* 2017;15:1–13.
123. Prasad M, Corban MT, Henry TD, Dietz AB, Lerman LO, Lerman A. Promise of Autologous CD34+ Stem/Progenitor Cell Therapy for Treatment of Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Res.* 2020;116:1423–1424.
124. Patel RS, Li Q, Ghasemzadeh N, Eapen DJ, Moss LD, Janjua AU, Manocha P. Circulating CD34+ progenitor cells and risk of mortality in a population with coronary artery disease. *Circ Res.* 2015;116:289–297.
125. Kleinman ME, Blei F, Gurtner GC. Circulating endothelial progenitor cells and vascular anomalies. *Lymphat Res Biol.* 2005;3:234–239.
126. Kawamoto A, Iwasaki H, Kusano K, Murayama T, Oyamada A, Silver M, Hulbert C. CD34-positive cells exhibit increased potency and safety for therapeutic neovascularization after myocardial infarction compared with total mononuclear cells. *Circulation.* 2006;114:2163–2169.
127. Losordo DW, Schatz RA, White CJ, White CJ, Udelson JE, Veereshwarayya V, Durgin M, Poh KK, Weinstein R, Kearney M, et al. Intramyocardial transplantation of autologous CD34+ stem cells for intractable angina: A phase I/IIa double-blind, randomized controlled trial. *Circulation.* 2007;115:3165–3172.
128. Henry TD, Schaer GL, Traverse JH, Traverse JH, Povsic TJ, Davidson C, Lee JC, Costa MA. Autologous CD34+ cell therapy for refractory angina: 2-year outcomes from the ACT34-CMI study. *Cell Transplant.* 2016;25:1701–1711.

129. Henry TD, Losordo DW, Traverse JH, Schatz RA, Joliceur EM, Schaer GL, Clare R, Chiswell K, White CJ, Fortuin FD, et al. Autologous CD34+ cell therapy improves exercise capacity, angina frequency and reduces mortality in no-option refractory angina: A patient-level pooled analysis of randomized double-blinded trials. *Eur Heart J*. 2018;39:2208–2216.
130. Lee FY, Chen YL, Sung PH, Ma MC, Pei SN, Wu CJ, Yang CH. Intracoronary transfusion of circulation-derived CD34+ cells improves left ventricular function in patients with end-stage diffuse coronary artery disease unsuitable for coronary intervention. *Crit Care Med*. 2015;43:2117–2132.
131. Sung PH, Lee FY, Tong MS, Chiang JY, Pei SN, Ma MC, Li YC. The five-year clinical and angiographic follow-up outcomes of intracoronary transfusion of circulation-derived CD34+ cells for patients with end-stage diffuse coronary artery disease unsuitable for coronary intervention—Phase I clinical trial. *Crit Care Med*. 2018;46:e411-e418.
132. Jimenez-Quevedo P, Gonzalez-Ferrer JJ, Sabate M, Garcia-Moll X, Delgado-Bolton R, Llorente L, Bernardo E. Selected CD133+ progenitor cells to promote angiogenesis in patients with refractory angina final results of the PROGENITOR randomized trial. *Circ Res*. 2014;115:950-960.
133. Wojakowski W, Jadczyk T, Michalewska-Włodarczyk A, Parma Z, Markiewicz M, Rychlik W, Kostkiewicz M. Effects of transendocardial delivery of bone marrow-derived CD133+ cells on left ventricle perfusion and function in patients with refractory angina. *Circ Res*. 2017;120:670-680.
134. Bassetti B, Carbucicchio C, Catto V, Gambini E, Rurali E, Bestetti A, Gaipa G. Linking cell function with perfusion: Insights from the transcatheter delivery of bone marrow-derived CD133 + cells in ischemic refractory cardiomyopathy trial (RECARDIO). *Stem Cell Res Ther*. 2018;9:1-14.
135. Kucia M, Dawn B, Hunt G. Cells expressing early cardiac markers reside in the bone marrow and are mobilized into the peripheral blood after myocardial infarction. *Circ Res*. 2004;95:1191-1199.
136. Urbich C, Aicher A, Heeschen C, Dernbach E, Hofmann WK, Zeiher AM, Dimmeler S. Soluble factors released by endothelial progenitor cells promote migration of endothelial cells and cardiac resident progenitor cells. *J Mol Cell Cardiol*. 2005;39:733-742.
137. Jones DA, Weeraman D, Colicchia M, Hussain MA, Veerapen D, Andiapen M, Rathod KS, Baumbach A, Mathur A. The impact of cell therapy on cardiovascular outcomes in patients with refractory angina: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Circ Res*. 2019;124:1786-1795.
138. Khan AR, Farid TA, Pathan A, Tripathi A, Ghafghazi S, Wysoczynski M, Bolli R. Impact of cell therapy on myocardial perfusion and cardiovascular outcomes in patients with angina refractory to medical therapy: A systematic review and meta-analysis. *Circ Res*. 2016;118:984-993.
139. Gallone G, Baldetti L, Tzanis G, Gramegna M, Latib A, Colombo A, Henry TD, Giannini F. Refractory Angina: From Pathophysiology to New Therapeutic Nonpharmacological Technologies. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13:1-19.

140. Rosen SD, Paulesu E, Wise RJS, Camici PG. Central neural contribution to the perception of chest pain in cardiac syndrome X. *Heart*. 2002;87:513-519.
141. De Vries J, Anthonio RL, De Jongste MJL, Jessurun GA, Tan ES, de Smet BJGL, van den Heuvel AFM, Staal MJ, Zijlstra F. The effect of electrical neurostimulation on collateral perfusion during acute coronary occlusion. *BMC Cardiovasc Disord*. 2007;7:1-8.
142. Eldabe S, Thomson S, Duarte R, Brookes M, Debelder M, Raphael J, Davies E, Taylor R. The effectiveness and cost-effectiveness of spinal cord stimulation for refractory angina (RASCAL study): A pilot randomized controlled trial. *Neuromodulation*. 2016;19:60-69.
143. Saraste A, Ukkonen H, Varis A, Vasankari T, Tunturi S, Taittonen M, Rautakorpi P, Luotolahti M, Airaksinen KEJ, Knuuti J. Effect of spinal cord stimulation on myocardial perfusion reserve in patients with refractory angina pectoris. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:449-455.
144. Lanza GA, Sestito A, Sgueglia GA, Infusino F, Papacci F, Visocchi M, Ierardi C, Meglio M, Bellocchi F, Crea F. Effect of spinal cord stimulation on spontaneous and stress-induced angina and “ischemia-like” ST-segment depression in patients with cardiac syndrome X. *Eur Heart J*. 2005;26:983-989.
145. Eddicks S, Maier-Hau K, Schenk M, Müller A, Baumann G, Theres H. Thoracic spinal cord stimulation improves functional status and relieves symptoms in patients with refractory angina pectoris: The first placebo-controlled randomised study. *Heart*. 2007;93:585-590.
146. Imran TF, Malapero R, Qavi AH, Hasan Z, de la Torre B, Patel YR, Yong RJ, Djousse L, Gaziano JM, Gerhard-Herman MD. Efficacy of spinal cord stimulation as an adjunct therapy for chronic refractory angina pectoris. *Int J Cardiol*. 2017;227:535-542.
147. Pan X, Bao H, Si Y, Xu C, Chen H, Gao X, Xie X, Xu Y, Sun F, Zeng L. Spinal Cord Stimulation for Refractory Angina Pectoris. *Clin J Pain*. 2017;33:543-551.
148. Briones E, Lacalle JR, Marin-Leon I. Transmyocardial laser revascularization versus medical therapy for refractory angina. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2.
149. Schofield PM, McNab D. NICE evaluation of transmyocardial laser revascularisation and percutaneous laser revascularisation for refractory angina. *Heart*. 2010;96:312-313.
150. Leon MB, Kornowski R, Downey WE, Weisz G, Baim S, Bonow RO, Hendel RC, Cohen DJ, Gervino E, Laham R, et al. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of percutaneous laser myocardial revascularization to improve angina symptoms in patients with severe coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1812-1819.
151. Lanza GA, DeVita A, Kaski JC. “Primary” microvascular angina: Clinical characteristics, pathogenesis and management. *Interv Cardiol Rev*. 2018;13:108-111.

152. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2625-2641.
153. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Shimokawa H, Berry C. Treatment of coronary microvascular dysfunction. *Cardiovasc Res*. 2020;116:856-870.
154. Vermeltoort IAC, Teule GJJ, Van Dijk AB. Long-term prognosis of patients with cardiac syndrome X: A review. *Neth Heart J*. 2012;20:365-371.
155. Ford TJ, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S, Eteiba H, Shaukat A, Lindsay M, Robertson K, et al. Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina: The CorMicA Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2841-2855.
156. Lin S, Xiao-Ming W, Gui-Fu W. Expert consensus on the clinical application of enhanced external counterpulsation in elderly people (2019). *Aging Med*. 2020;3:19-27.
157. Kronhaus KD, Lawson WE. Enhanced external counterpulsation is an effective treatment for Syndrome X. *Int J Cardiol*. 2009;135:256-257.
158. Luo C, Liu D, Wu G, Hu C, Zhang Y, Du Z, Dong Y. Effect of enhanced external counterpulsation on coronary slow flow and its relation with endothelial function and inflammation: A mid-term follow-up study. *Cardiology*. 2012;122:260-268.
159. Liang J, Li X, Wu F, Zhang H, Wu G. GW29-e0861 Effect of Enhanced External Counterpulsation on Microvascular Dysfunction in Patients with Coronary Artery Disease after Coronary Stent Implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:C236.
160. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, Pickel J, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*. 2001;410:701-705.