



ARTIGO DE REVISÃO

Tratamento não farmacológico da angina refratária. Dispositivo de redução do seio coronário, uma nova alternativa terapêutica



Sérgio Madeira*, Catarina Brízido, Luís Raposo, João Brito, Nélson Vale,
Sílvio Leal, Pedro de Araújo Gonçalves, Henrique Mesquita Gabriel,
Rui Campante Teles, Manuel Almeida

Departamento de Cardiologia de Intervenção do Hospital de Santa Cruz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Carnaxide, Portugal

PALAVRAS-CHAVE

Dispositivo de redução do seio coronário;
Terapia antianginosa não farmacológica;
Angina refratária;
Doença coronária

Resumo A angina refratária define-se como a persistência de sintomas superior a três meses apesar da terapêutica médica otimizada e revascularização. É uma entidade em crescimento, resultado da melhoria do prognóstico da doença coronária com a terapêutica farmacológica e com as técnicas de revascularização contemporâneas. A mortalidade a longo prazo enquadra-se no espectro prognóstico da doença estável assintomática, contudo interfere com a qualidade de vida do doente e tem um impacto significativo nos sistemas de saúde.

Múltiplos alvos terapêuticos têm sido investigados, contudo, a maioria com resultados decepcionantes. Muitas das técnicas foram abandonadas por ausência de eficácia, problemas de segurança e limitações tanto logísticas como económicas à sua implantação.

Esta revisão incide essencialmente sobre o dispositivo de redução do seio coronário, cuja evidência, embora ainda escassa, é promissora relativamente à segurança e eficácia na redução dos sintomas anginosos e na melhoria da qualidade de vida. Para além do seu efeito terapêutico, é uma opção virtualmente acessível a todos os serviços de cardiologia de intervenção.

© 2021 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Coronary sinus reducer device;
Non-pharmacological antianginal therapy;

Non-pharmacological treatment of refractory angina: The coronary sinus reducer, the new kid on the block

Abstract Refractory angina is defined as persistent angina (≥ 3 months) despite optimal medical and interventional therapies. It is increasing in frequency, due to the success of current medical and interventional therapies in improving the prognosis of coronary artery disease.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: serg.lou.madeira@gmail.com (S. Madeira).

Refractory angina;
Coronary artery
disease.

Long-term mortality is similar to that of patients with asymptomatic stable disease, but it affects patients' quality of life, and has a significant impact on health care resources.

Several therapeutic targets have been investigated, most with disappointing results. Many of the techniques have been abandoned because of lack of efficacy, safety issues, or economic and logistic limitations to wider applicability.

The primary focus of this review is the coronary sinus Reducer, supporting evidence for which, although scarce, is promising regarding safety and efficacy in improving anginal symptoms and quality of life. It is also accessible to virtually all interventional cardiology departments.

© 2021 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Definição, epidemiologia e impacto na sociedade da angina refratária

A angina refratária é definida nas recomendações para o tratamento das síndromes coronárias crónicas da Sociedade Europeia de Cardiologia como a persistência de sintomas superior a três meses, na presença de isquemia e doença coronária obstrutiva, que não é controlável por terapêutica médica com fármacos antianginosos de segunda e terceira linha, cirurgia de revascularização ou intervenção percutânea, incluindo angioplastia de oclusões crónicas.¹ Não obstante, esta classificação exclui os doentes com sintomas de longa duração e isquemia, sem doença obstrutiva, pelo que muitos investigadores adotam uma definição mais abrangente, baseada no conceito de insuficiência coronária, permitindo deste modo a inclusão dos doentes com angina microvascular.^{2,3}

Pensa-se que a incidência esteja a aumentar, em virtude do envelhecimento da população, aumento da complexidade da doença coronária e da convivência com múltiplas comorbilidades, que limitam as opções terapêuticas.¹ Contudo, devido à grande variabilidade na definição, heterogeneidade clínica dos doentes afetados e constante evolução terapêutica, não existem estimativas contemporâneas exatas acerca da prevalência da angina refratária. A evidência existente deriva principalmente de registos de laboratórios de hemodinâmica do fim do século XX e início do século XXI, tendo-se estimado uma prevalência entre 9,3% e 15% entre os doentes referenciados para angiografia,⁴⁻⁹ levando a que o grupo de estudo de estudo e tratamento da angina refratária da Sociedade Europeia de Cardiologia tenha estimado uma incidência de 30.000 a 50.000 novos casos por ano, na Europa.³

A mortalidade anual dos doentes com angina refratária num registo de consulta dedicada foi inferior a 4% ano, sendo 3,9% no primeiro ano e 17,5% aos 5 anos.¹⁰ Num registo francês de mundo real incluindo 4.184 doentes com doença coronária estável, observou-se uma mortalidade aos cinco anos de aproximadamente 16%, o risco de morte variava entre menos de 2% em doentes com idade inferior a 65 anos sem história de insuficiência cardíaca e com fração de ejeção preservada para mais de 50% em doentes com mais de 65 anos, insuficiência cardíaca e fração de ejeção menor que 40%.¹¹ Por sua vez, em estudos aleatorizados

com populações altamente selecionadas de comparação de estratégias terapêuticas em contexto de doença coronária estável, a mortalidade foi de aproximadamente 7,9% aos 4,6 anos no estudo COURAGE;¹² 11,4% versus 13,9% aos cinco anos no grupo de revascularização cirúrgica versus grupo de revascularização percutânea no estudo SYNTAX;¹³ e 9% versus 8,3% aos cinco anos no estudo ISCHEMIA para estratégia invasiva e conservativa, respetivamente.¹⁴

A comparação entre o prognóstico da angina refratária com o da doença coronária estável assintomática está limitada pelas diferenças existentes nas características demográficas, no contexto clínico e nas comorbilidades das populações avaliadas.⁷ É expectável que o prognóstico dos doentes com angina refratária se enquadre no espetro prognóstico da doença estável, quando ajustado para outros fatores clinicamente relevantes.¹⁰ Por outro lado, estes doentes têm maior grau de incapacidade, pior qualidade de vida e maior consumo de recursos (internamentos, polimedicação, exames complementares de diagnóstico).¹⁵

Assim, a angina refratária configura-se como um problema emergente que carece de terapêuticas eficazes para mitigar os sintomas, melhorar a qualidade de vida dos indivíduos e otimizar a utilização de recursos e dos custos associados para a sociedade.

Fenótipos dos doentes com angina refratária

A angina é um diagnóstico clínico, tendo a investigação adicional o objetivo de confirmar a presença de doença coronária obstrutiva significativa ou de isquemia, não sendo a presença de ambas uma condição *sine qua non*.¹

A doença coronária obstrutiva tem sido o alvo terapêutico mais reconhecido. Contudo, existem outros mecanismos potencialmente responsáveis, como a disfunção microvascular, o vasoespasma e a componente neuro/psicogénica, que podem justificar os sintomas na ausência de doença obstrutiva ou após revascularização.

Atualmente a terapêutica médica e a revascularização aliviam os sintomas em cerca de 80% dos doentes, permanecendo ainda um grupo heterogéneo de doentes com queixas persistentes.¹⁶ Estes doentes devem ser categorizados como tendo síndrome de dor torácica crónica, que engloba um espectro que vai desde a dor torácica não

Tabela 1 Probabilidade clínica de angina refratária. Probabilidade de angina refratária de acordo com variáveis clínicas, anatômicas e funcionais.¹⁷

	Angina típica	Angina atípica	Doença epicárdica presente (+) ou ausente (-)	Documentação de isquemia	Etiologia provável
Alta	+	-	+	+	Doença epicárdica ± Doença microvascular
	+	-	-	+	Doença microvascular
Intermédia	+	-	+	-	Doença epicárdica ± doença microvascular
	-	+	+	+	Doença epicárdica ± doença microvascular
	-	+	-	+	Doença microvascular
Baixa	+	-	-	-	Provavelmente dor não cardíaca
	-	+	+	-	Provavelmente dor não cardíaca
	-	+	-	-	Provavelmente dor não cardíaca

cardíaca à angina refratária. A integração de dados clínicos (tipicidade das queixas), anatômicos (presença de doença obstrutiva) e funcionais (presença de isquemia) é fundamental para estabelecer a probabilidade de angina refratária¹⁷ (Tabela 1).

Assim, a angina refratária é a manifestação clínica de uma variedade de entidades, incluindo doença coronária obstrutiva, doença microvascular, vasoespasmos, doenças do miocárdio e disfunção diastólica.^{17,18}

Estão descritos quatro fenótipos angiográficos em doentes com angina refratária;² 1) ausência de doença coronária obstrutiva (síndrome X); 2) território circunscrito em risco; 3) aterosclerose coronária difusa filiforme; e 4) doença coronária obstrutiva terminal (Tabela 2).

Opções terapêuticas não farmacológicas

O paradigma do tratamento da angina baseia-se no restabelecimento do equilíbrio entre oferta e a demanda de oxigénio.¹⁹ No entanto, nos doentes com angina refratária, os sintomas resultam da interação de múltiplos mecanismos, pelo que a abordagem deverá ser holística (Figura 1).

A primeira linha de intervenção em todos os doentes deverá ser a reabilitação pragmática com desmistificação dos receios do doente, estímulo de autoconfiança e ensino de métodos para controlo dos sintomas. A intervenção subsequente deverá ser individualizada de acordo com o principal mecanismo para as queixas e os recursos locais.

A segunda linha de intervenção consiste na redução de isquemia. Foram desenvolvidas técnicas não invasivas e invasivas. As técnicas não invasivas incluem contrapulsção externa²⁰ e a terapia de onda de choque extracorpórea.²¹ As técnicas invasivas dividem-se em mecânicas, como a intervenção coronária percutânea de oclusões crónicas,^{22,23} a revascularização transmiocárdica com laser^{24,25} e a redução do seio coronário,^{26–32} e em biológicas, com terapia génica e celular.^{33,34}

A terceira linha de intervenção passa pela modulação da dor, que pode ser não invasiva com estimulação nervosa elétrica subcutânea e invasiva com bloqueio do gânglio estrelado e modulação da medula espinhal.^{17,35–37} A Tabela 3 resume as principais características, os resultados e as limitações dos estudos das terapêuticas não farmacológicas para angina, apenas a terapia celular, a intervenção percutânea de oclusões crónicas e a redução do seio coronário apresentam evidência sugestiva de eficácia e segurança na redução da angina.

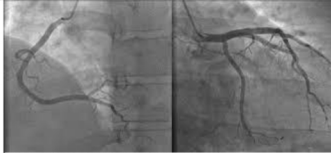

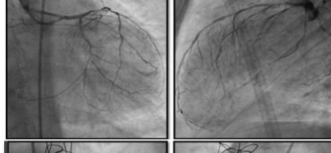

A terapia com dispositivo de redução do seio coronário apresenta-se, assim, como uma intervenção segura, potencialmente eficaz e implantável em qualquer laboratório de hemodinâmica.

Efeito antianginoso da redução do calibre do seio coronário

Conceito de redução do seio coronário

Na década de 50 do século XX, numa era pré angiografia coronária,³⁸ altura em que o tratamento não ia além do alívio empírico dos sintomas com nitratos, atropina, fenobarbital e narcóticos,³⁹ Claude Beck investigava intensamente diferentes intervenções cirúrgicas para o tratamento da angina, categorizadas como: 1) intervenções de revascularização indireta, com intuito de estimular a neoangiogénese e a colateralidade, através de insultos mecânicos ao pericárdio e miocárdio e 2) pela redução cirúrgica do calibre do seio coronário.⁴⁰ Destas, apenas a ligação do seio coronário com o intuito de reduzir o lúmen 60-70% para aproximadamente 3 mm revelou utilidade clínica. Um estudo comparativo incluindo 185 doentes demonstrou redução de mortalidade aos cinco anos (13% no grupo tratado *versus* 30% no grupo não tratado) e eficácia no alívio da angina, com 90% dos doentes tratados reportando alívio completo ou significativo da angina.⁴¹ Contudo, o interesse nesta intervenção veio a diminuir com os avanços e o sucesso tanto da

Tabela 2 Fenótipos angiográficos da angina refratária²

Fenótipo	Características	
Síndrome X	1. Angiografia sem doença obstrutiva - Evidência de isquemia sem doença obstrutiva - Resulta de disfunção microvascular, doenças metabólicas, doenças infiltrativas do miocárdio 2. Após revascularização - Evidência de isquemia apesar de revascularização completa com patência de pontagens e sem reestenose de stent - Provavelmente resulta de disfunção microvascular	
Território em risco circunscrito	1. Território em risco sem CABG prévia - Estenose epicárdica significativa não passível de angioplastia, mas suficiente para causar angina e sem características de alto risco na estratificação não invasiva - Pode resultar de oclusão crónica de vaso único (excluindo descendente anterior), ou de doença em ramos secundários finos ou no segmento distal 2. Território em risco após CABG - Estenose epicárdica significativa não passível de angioplastia, mas não suficiente grave que justifique repetição de CABG - Pode resultar de oclusão de pontagens venosas ou revascularização incompleta inicial	
Aterosclerose difusa filiforme	Infiltração ateromatosa difusa filiforme dos segmentos proximais aos distais com leito distal fino (< 1 mm) Tipicamente afeta os três territórios vasculares, pode coexistir doença focal, mas de baixo potencial de revascularização eficaz. Frequente nos diabéticos.	
Doença coronária terminal	Estado de falência coronária que combina a presença de doença significativa proximal com doença difusa distal. Associa-se frequentemente a colateralidade acentuada nos territórios viáveis. Encontra-se geralmente em doentes com CABG prévia degenerada.	

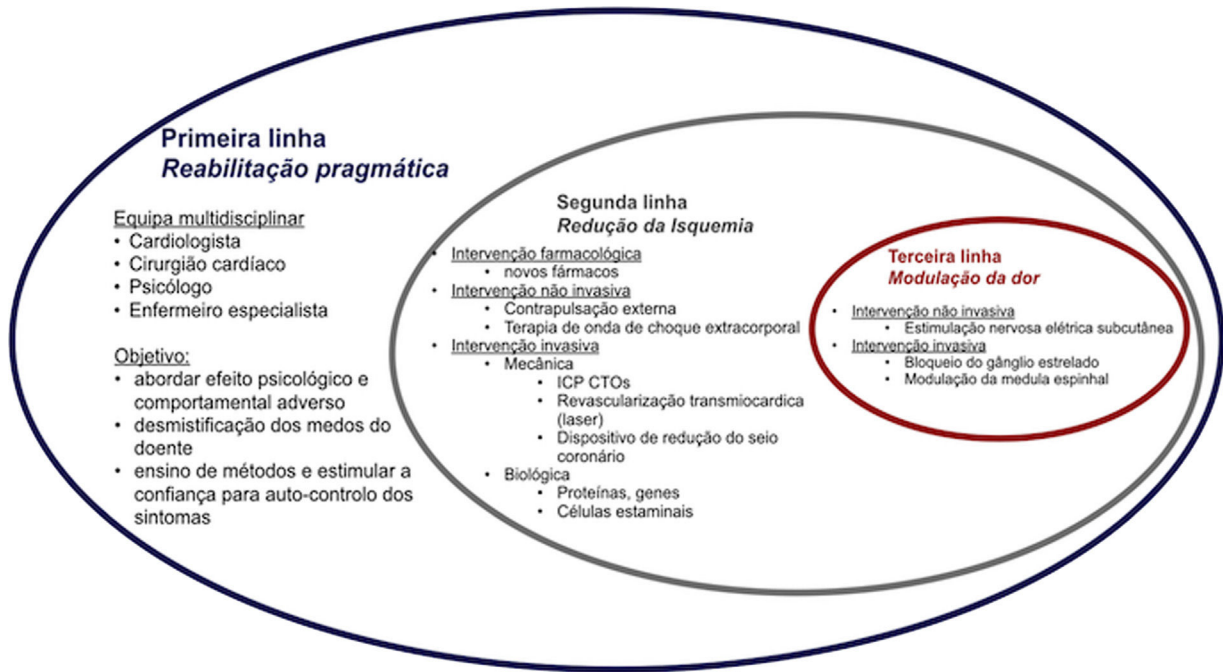


Figura 1 Abordagem e opções terapêuticas para a angina refratária (CTO - oclusão crónica, ICP - intervenção coronária percutânea).

terapêutica médica como da revascularização cirúrgica direta no tratamento da doença coronária estável.

Na década de 80, ressurgiu o interesse na utilidade da redução/oclusão percutânea intermitente do seio coronário em contexto de síndrome coronária aguda⁴² e cirurgia de revascularização miocárdica.⁴³ Esta técnica

foi progressivamente refinada e investigada no início do século XXI. Contudo, a pesar do benefício demonstrado na redução da extensão de enfarte e na recuperação funcional miocárdica,⁴⁴ nunca se firmou na prática clínica quotidiana.

Mais recentemente, como consequência da população crescente de doentes com angina refratária; dos resultados

Tabela 3 Terapias não farmacológicas para angina. ICP-CTO, intervenção coronária percutânea de oclusão crónica; Cosira, *CO*ronary *S*inus *R*educer for treatment of *R*efractory *A*ngina; Decision-CTO, *D*rug-*E*luting *S*tent *I*mplantation versus *O*ptimal *M*edical *T*reatment in *P*atients with *C*hronic *T*otal *O*clusion; Direct, *D*irect myocardial laser revascularization in *R*egeneration of *E*ndomyocardial *C*hannels *T*rial; Euro-CTO, *E*uropean *S*tudy on the *U*tilization of *R*evascularization vs. *O*ptimal *M*edical *T*herapy for the *T*reatment of *C*hronic *T*otal *C*oronary *O*clusions; Mace, evento cardiovascular maior; Rascal, *E*ffectiveness and *C*ost-*E*ffectiveness of *S*pinal *C*ord *S*timulation for *R*efractory *A*ngina; Renew, *E*fficacy and *S*afety of *I*ntramyocardial *A*utologous *C*D34+ *C*ell *A*dministration in *P*atients With *R*efractory *A*ngina; Startstim, *S*timulation *T*herapy for *A*ngina *R*efracTory to *S*tandard *T*reatments, *I*nterventions, and *M*edications

	População testada	Evidência	Redução de angina	Redução de MACE	Mortalidade	Limitações
Intervenção coronária de oclusões crónicas	Angina > angina refratária	Aleatorizada (ICP-CTO vs. TMO) – Euro-CTO (22), Decision-CTO (23)	+	-	-	<ul style="list-style-type: none"> • Taxa de sucesso < angioplastia convencional, sem excesso de risco
Contrapulsção externa	Angina > angina refratária	Aleatorizada (MUST-EECP - contrapulsção ativa vs. contrapulsção inativa) (20)	+	-	-	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento proposto de 35h ao longo de várias sessões durante 4 a 7 semanas, • Necessidade de infraestrutura física e profissionais habilitados • Desconhecimento de duração de eficácia e protocolo ideal de tratamento
Terapia de onda de choque extracorporal	Angina > angina refratária	Aleatorizada (vários pequenos estudos sem grupo <i>sham</i> adequado) (21)	+	-	-	<ul style="list-style-type: none"> • Necessidade de estudos aleatorizados adequadamente dimensionados e com grupo <i>sham</i> bem definido • Necessidade de infraestrutura física e profissionais habilitados • Desconhecimento de duração de eficácia e protocolo ideal de tratamento
Estimulação nervosa elétrica subcutânea	Angina	Estudos observacionais de pequena dimensão	+/-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> • Necessidade de estudos aleatorizados • Evidência para angina refratária escassa • Efeito temporário
Estimulação da medula espinhal	Angina refratária > angina	Estudos aleatorizados de pequenas dimensões (maior estudo EARL) e meta-análise destes estudos (35-37)	+	-	-	<ul style="list-style-type: none"> • Estudos aleatorizados Rascal e Starstim (17) terminados precocemente • Ausência de <i>sham</i>
Revascularização Transmiocárdica com laser (cirúrgica e percutânea)	Angina > angina refratária	Ensaio aleatorizados de pequena dimensão e meta-análise (27-29)	+ cirúrgica +/- percutânea	-	↑	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de mortalidade com procedimento cirúrgico (19) • Estudo de fase II negativo (DIRECT (20)) para a técnica percutânea

Tabela 3 (Continued)

	População testada	Evidência	Redução de angina	Redução de MACE	Mortalidade	Limitações
Terapia celular	Angina refratária	Meta-análises e estudos aleatorizados pequenos (33,34)	+	+/-	+/-	<ul style="list-style-type: none"> • Elevada heterogeneidade (tipo celular, protocolo de processamento celular, modo de entrega) • Ausência de <i>sham</i> • Único estudo de fase III (RENEW (34)) terminado precocemente • Necessidade de equipa multidisciplinar diferenciada e de infraestrutura necessárias para o processamento celular • Necessidade de estudo aleatorizado com poder adequado para confirmar os resultados favoráveis de estudos mais pequenos e meta-análises
Redução do seio coronário	Angina refratária	Múltiplos estudos observacionais e um estudo aleatorizado com <i>sham procedure</i> (26-32)	+	-	-	<ul style="list-style-type: none"> • Evidência aleatorizada escassa (1 estudo fase II - Cosira (24) incluindo 104 doentes) • Ausência de efeito em casos de isquemia confinada ao território da coronária direita

subótimos das opções terapêuticas alternativas contemporâneas; e dos resultados positivos dos estudos pioneiros, renovou-se o interesse neste potencial alvo terapêutico. Foi desenvolvido e investigado um dispositivo de implantação percutânea intraluminal para redução persistente do seio coronário à semelhança da ligação externa cirúrgica realizada por Beck.

Possíveis mecanismos de ação

No coração sem patologia, durante o exercício ocorre uma vasoconstrição simpático-mediada dos vasos subepicárdicos, que favorece um fluxo preferencial para a camada subendocárdica.⁴⁵⁻⁴⁷ Na presença de doença obstrutiva epicárdica ou de doença microvascular, os mecanismos reguladores estão desajustados. A distribuição da perfusão não favorece a camada subendocárdica, promovendo isquemia desta região, diminuindo a contractilidade, que por sua vez contribui para o aumento das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo e desequilíbrio adicional da razão entre a perfusão subendocárdica e a perfusão subepicárdica, sendo responsável pelos sintomas de angor e dispneia de esforço.^{45,46} Embora o mecanismo de ação do dispositivo de redução do seio coronário não esteja inequivocamente definido, especula-se que uma elevação da pressão no nível da extremidade venosa da circulação coronária poderá resultar

numa dilatação ligeira das arteríolas, que consequentemente leva a aumento significativo da área de secção deste leito vascular e, assim, a uma diminuição significativa da resistência ao nível da camada subendocárdica. Deste modo há uma redistribuição do fluxo das regiões subepicárdicas para as regiões isquémicas subendocárdicas, equilibrando a razão entre a perfusão subendocárdica e perfusão subepicárdica que contribuirá para o alívio dos sintomas⁴⁸ (Figura 2).

Outros autores sugerem que o aumento de pressão ao nível do sistema venoso coronário promove a neoangiogénese e que este fenómeno é o responsável pela melhoria da perfusão subendocárdica e dos sintomas.⁴⁹

Dispositivo

O único dispositivo de redução do seio coronário disponível e aprovado para uso clínico

é o Reducer® (Neovasc, Richmond, Canada). O dispositivo consiste numa malha de aço inoxidável, montada num balão em forma de ampulheta, que após insuflação configura a malha metálica na forma de um tubo com as extremidades proximal e distal de diferentes dimensões de modo a se adaptarem ao calibre crescente do seio coronário em direção ao óstio e com um estreitamento central que após endotelização (processo que cursa ao longo de quatro a seis semanas) é responsável por criar um gradiente de pressão

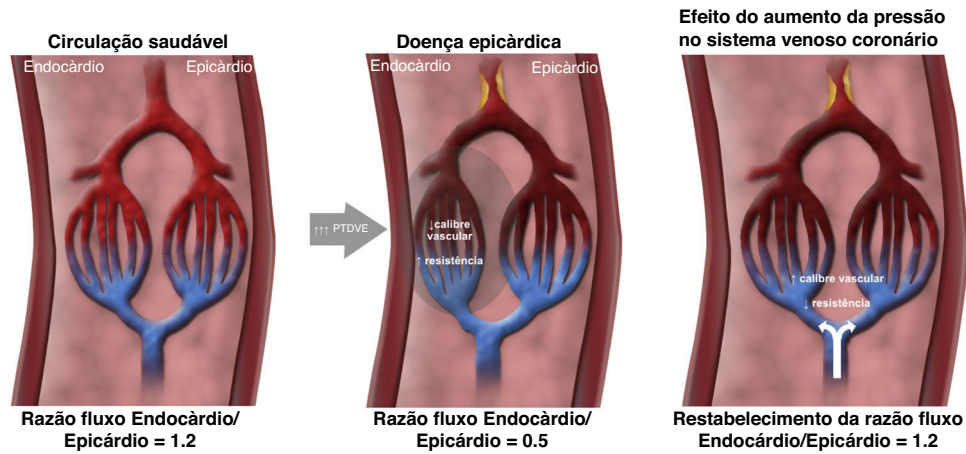


Figura 2 Mecanismo de ação da redução do seio coronário (PTDVE - pressão telediastólica do ventrículo esquerdo)⁴⁶.

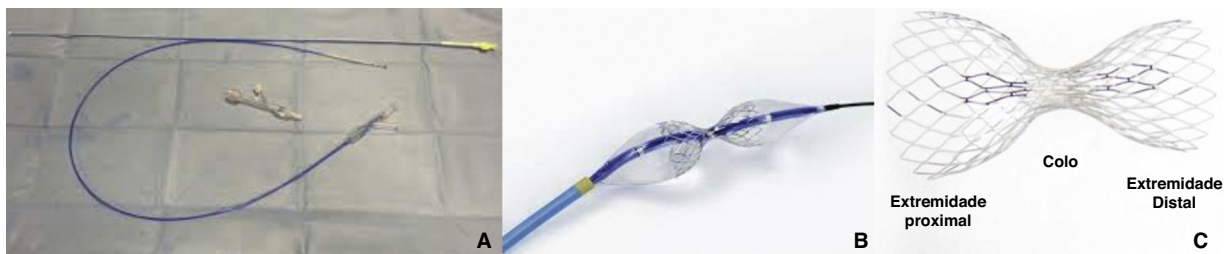


Figura 3 Bainha de entrega e cateter com balão e dispositivo de redução do seio coronário A) conjunto dispositivo montado no balão do sistema de entrada; B) balão insuflado; C) dispositivo na conformação assumida após insuflação e remoção do balão.

entre a circulação venosa correspondente ao território da artéria coronária esquerda e a aurícula direita. O balão é semicomplacente e está apenas disponível em tamanho único, estando os calibres finais das extremidades dependentes da pressão de insuflação, permitindo adaptar-se à anatomia do seio coronário da maioria dos doentes (calibres a variar 9-14 mm) mantendo sempre o diâmetro de 3 mm ao nível do estreitamento central (Figura 3).

A implantação é realizada com uma sobre-expansão intencional de 10-20% relativamente ao calibre do seio coronário em ambas a extremidades, de modo a ancorar adequadamente o dispositivo e promover lesão vascular indutora de regeneração tecidual e endotelização.

O dispositivo *in-situ* poderá ser sempre expandido com balão, não obviando intervenções adicionais através do seio coronário, caso necessário.

Evidência

Nos últimos 15 anos, desde o início da sua utilização em humanos, mais de 1000 dispositivos de redução do seio coronário foram implantados mundialmente, sem que tenham sido relatadas complicações a longo prazo.

O desempenho do dispositivo foi inicialmente testado em modelos animais e posteriormente passou para a avaliação clínica em pequenos estudos de prova de conceito, registos e um estudo aleatorizado. Todos os estudos em humanos incluíram exclusivamente doentes com angina

refratária sob terapêutica médica otimizada, não candidatos a revascularização.

Estudos pré-clínicos

A exequibilidade, eficácia e segurança foram inicialmente testadas em modelos suínos.⁵⁰ Foram criados dois braços, um de avaliação de exequibilidade/segurança e outro de eficácia. No global, o sucesso de implantação foi 100% em 32 animais, sem complicações imediatas associadas ao procedimento. No braço de segurança (n = 26), o exame histológico dos dispositivos recolhidos entre o 1.º e o 6.º mês após implantação demonstrou reparação tecidual favorável. A porção central demonstrou ao longo do tempo endotelização progressiva e em continuidade com o restante lúmen do vaso. Não se observaram complicações (migração, trombose, estenose, oclusão e erosão) associadas ao dispositivo, à data do sacrifício dos animais. No braço de avaliação de eficácia, 22 animais foram submetidos a constrição artificial da circunflexa proximal, oito destes apresentaram alterações segmentares deste território em ecocardiografia com stress farmacológico com dobutamina e alterações de perfusão por ecocardiografia com ecocontraste. Posteriormente, quatro implantaram Reducer e outros quatro não, no grupo de implantação verificou-se redução de 50% da isquemia aos seis meses em comparação com ausência de melhoria no grupo não tratado. No grupo não tratado, três dos quatro animais morreram prematuramente comparativamente com nenhuma morte no grupo tratado.

Estudos clínicos

O primeiro estudo de exequibilidade e segurança em humanos, incluiu 15 doentes com angina refratária e evidência de isquemia por cintigrafia de perfusão miocárdica ou ecocardiografia de stress.²⁶ A implantação foi bem-sucedida em todos os doentes. Aos seis meses: todos os dispositivos estavam patentes por angiotomografia computadorizada, a classe de angina pela *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) melhorou em 12 doentes, de 3 (valor médio) pré-implantação para 1,6 aos seis meses, documentou-se redução da extensão e gravidade de isquemia por cintigrafia de perfusão miocárdica e ecocardiografia de stress. A patência e localização do dispositivo foi reavaliada por angiotomografia computadorizada ao três anos, sem registo de nenhuma oclusão ou migração.⁵¹ **Tabela 4.**

Para destrinçar o efeito mecanicista antianginoso do efeito placebo habitualmente atribuído às intervenções na angina,^{52,53} os mesmos investigadores desenharam um estudo aleatorizado, multicêntrico, de dupla ocultação e com grupo controlo submetido a *sham-procedure* – o ensaio COSIRA.²⁸ Cento e quatro doentes com angina refratária (CCS III-IV) e evidência de isquemia foram incluídos ao longo de 38 meses, refletindo em parte a baixa prevalência relativa da angina refratária no universo da doença coronária estável e o carácter restritivo dos critérios de inclusão. Observou-se uma melhoria de pelo menos uma classe CCS em 42% dos doentes do grupo submetido a *sham-procedure* e de 71% no grupo que recebeu dispositivo ($p=0,003$). O *endpoint* primário (redução de dois valores da classe CCS) foi atingido em 35% dos doentes que receberam dispositivo *versus* 15% grupo controlo ($p=0,024$). A qualidade de vida avaliada pelo *Seattle Angina Questionnaire* (SAQ) apresentou uma melhoria significativamente superior no grupo tratado *versus* grupo controlo (17,6 *versus* 7,6 pontos, $p=0,03$). Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos no tempo de exercício e na extensão da isquemia determinada pelo *wall-motion index* (WMI). No entanto, a duração média do exercício melhorou 59 segundos (13%) no grupo de tratamento e apenas um segundo (1%) no grupo controlo ($p=0,07$), que do ponto de vista clínico pode traduzir um benefício significativo. Relativamente à extensão e gravidade da isquemia, na análise incluindo apenas os 11 segmentos dependentes da coronária esquerda (WMI modificado), verificou-se uma melhoria em 13% no grupo tratado *versus* 3% no grupo controlo ($p=0,06$), que, apesar de não ser estatisticamente significativa, demonstra uma clara tendência para redução da isquemia. Não houve diferença entre os grupos, na taxa de efeitos adversos associados ao procedimento ou durante o primeiro ano de seguimento.

Múltiplos estudos observacionais e registos pós-entrada no mercado demonstram consistentemente uma melhoria de pelo menos uma classe CCS em 70-80% dos doentes com uma percentagem de não respondedores constante à volta de 20-30%.^{29,31,32,54} **Figura 4.**

Apesar da maioria dos doentes incluídos nos estudos e registos apresentar doença coronária obstrutiva e de os doentes com doença microvascular estarem sub-representados, não se tem observado diferença do efeito terapêutico entre estes fenótipos de doentes com angina refratária. Um pequeno estudo de dois centros italianos

selecionou (de um pool de doentes referenciados para coronariografia) oito doentes com angina refratária (CCS III e IV), evidência não invasiva de isquemia e ausência de doença obstrutiva, para implantação *compassionate* de Reducer. O valor médio da classe CCS diminuiu de 3 para 1,5 ($p=0,014$), os índices do SAQ melhoraram, 40% dos doentes descontinuaram pelo menos um fármaco antianginoso e a distância percorrida no teste de marcha dos seis minutos aumentou. Três dos doentes realizaram ressonância cardíaca pré e pós-implantação de Reducer, o índice de reserva de perfusão miocárdica aumentou em todos.⁵⁵ Estes resultados sugerem um benefício da redução do seio coronário potencialmente extensível aos doentes com doença microvascular.

Não obstante a redução de sintomas e melhoria da qualidade de vida observada nos estudos observacionais estar em linha com os resultados do braço de tratamento do estudo COSIRA, a interpretação destes resultados têm que ter em linha de conta o enorme peso do efeito placebo nos doentes submetidos a esta intervenção. Estudos aleatorizados com dupla-ocultação controlados com *sham procedure* devidamente potenciados para identificar diferenças em medidas objetivas de isquemia poderão permitir esclarecer em que medida a melhoria sintomática se correlaciona com a diminuição da isquemia.

Com base na evidência apresentada, que embora consistente é ainda escassa (apenas um ensaio aleatorizado de pequenas dimensões e evidência não aleatorizada limitada pela reconhecida amplificação do efeito placebo associada a intervenções para o tratamento de angina^{24,53}), a Sociedade Europeia de Cardiologia atribuiu pela primeira vez uma indicação II b para o uso do dispositivo de redução do seio coronário no tratamento da angina refratária.¹

Para reforçar a evidência existente sobre o potencial benefício terapêutico do Reducer, está planeada a realização de um segundo estudo aleatorizado – COSIRA II – que apresenta um desenho idêntico ao Cosira I, visando incluir 380 doentes em 35 centros dos Estados Unidos da América e do Canadá.

Não respondedores

Cerca de 20 a 25% dos doentes não apresentam melhoria sintomática, a razão para tal não está completamente esclarecida. Poderá estar relacionada com a natureza heterogénea da circulação venosa cardíaca, em que a presença de sistemas de drenagem venosa alternativos ao seio coronário diminuiria hipoteticamente o benefício da redução do seio coronário. Outros fatores potencialmente associados à ausência de resposta são a isquemia proveniente do território da coronária direita, cardiopatias concomitantes que elevem a pressão da aurícula direita (> 15 mmHg), pressões de enchimento do ventrículo esquerdo muito elevadas em doentes com insuficiência cardíaca, endotelização incompleta da malha metálica com gradiente de pressão inadequado e a possibilidade da dor não ser anginosa.^{56,57}

Custo-eficácia

Um estudo de coorte retrospectivo, multicêntrico, incluindo 215 doentes com angina refratária que implantaram dispositivo de redução do seio coronário na Bélgica, Holanda e

Tabela 4 Estudos clínicos de avaliação do dispositivo de redução do seio coronário em doentes com angina refratária

Estudo	Ano	N	Desenho do estudo	Crítérios de inclusão	Endpoints	Resultados
Banai S. et al (26)	2007	15	Prospetivo, multicêntrico, sem ocultação, primeiro estudo de exequibilidade e segurança em humanos	Doença epicárdica não passível de CABG ou ICP, angina refratária (CCS II-IV) sob TMO	Primário (segurança): ausência de complicações associadas ao procedimento. Secundário (sucesso técnico): entrada e implantação bem-sucedida no seio coronário	Segurança: sem eventos adversos reportados; melhoria da angina em 12 dos 14 doentes, redução média CCS de 3,07 basal para 1,64 ($p < 0,0001$) Redução da depressão do segmento ST induzido por esforço em 6 de 9 doentes Redução da extensão e gravidade da isquemia por ecocardiografia com dobutamina ($p = 0,004$) e por cintigrafia de perfusão miocárdica ($p = 0,042$)
Konigstein M., et al. (27)	2014	23	Multicêntrico, observacional	Doentes com angina refratária (CCS II-IV) sob TMO não passível de CABG ou ICP, evidência objetiva de isquemia e Fej > 25%	Avaliação objetiva de isquemia aos 6 meses	A implantação foi bem-sucedida em 21 doentes (2 falências por anatomia do seio coronário desfavorável), sem efeitos adversos. 80% dos doentes tiveram uma redução de pelo menos 1 classe CCS e 45% 2 classes CCS. Redução CCS basal de $3,3 \pm 0,6$ para $2,0 \pm 1,0$ ($p < 0,001$). Aumento do tempo de exercício $3:16 \pm 1:48$ vs. $5:16 \pm 1:14$ min ($p = 0,17$) e do tempo até depressão de ST ($1:47 \pm 1:12$ vs. $3:57 \pm 2$ min, $p = 0,17$). Melhoria do WMSI durante ecocardiografia de stress ($1,9 \pm 0,4$ vs. $1,4 \pm 0,4$, $p = 0,046$).
Verheye S., et al. Cosira Trial (28)	2015	104	Multicêntrico, aleatorizado, dupla ocultação comparando procedimento terapêutico com <i>sham procedure</i>	Doentes com angina refratária (CCS III-IV) sob TMO não passível de CABG ou ICP, evidência objetiva de isquemia e Fej > 25%	Primário: redução de pelo menos 2 classes CCS aos 6 meses Secundário: redução de pelo menos 1 classe CCS aos 6 meses	Melhoria de pelo menos duas classes ocorreu em 35% dos doentes do grupo de tratamento vs. 15% dos doentes do grupo controlo ($p = 0,02$) Melhoria de 1 classe funcional em 71% dos doentes do grupo tratado vs. 42% do grupo controlo ($p = 0,003$) A classificação do SAQ QoL melhorou (numa escala de 100) no grupo tratado comparativamente ao controlo 17,6 pontos vs. 7,6 pontos ($p = 0,001$)

Tabela 4 (Continued)

Estudo	Ano	N	Desenho do estudo	Crítérios de inclusão	Endpoints	Resultados
Abawi M., et al. (29)	2016	23	Registo retrospectivo de centro-único	Doentes com angina refratária (CCS II-IV) sob TMO não passível de CABG ou ICP, evidência objetiva de isquemia	Segurança: ausência de complicações associadas ao procedimento. Eficácia: qualquer redução na classe CCS, sobrevivência livre de revascularização	Sem eventos adversos reportados Redução da classe CCS de $3,4 \pm 0,6$ basal para $2,1 \pm 1,0$, co redução de pelo menos 1 classe CCS em 74% dos doentes ($p = 0,001$) e 2 classes 30% ($p = 0,001$)
Giannini, F., et al. (31)	2018	141	Prospetivo, observacional, multicêntrico	Doentes com angina refratária (CCS II-IV) sob TMO não passível de CABG ou ICP, evidência objetiva de isquemia e Fej > 35%	Segurança: sucesso do procedimento e ausência de complicações associadas ao procedimento. Eficácia: redução da classe CCS, melhoria da qualidade de vida pelo SAQ	Sucesso de implantação 98,6% (2 falências por anatomia do seio coronário desfavorável), sem efeitos adversos associados. 81% dos doentes tiveram uma redução de pelos menos 1 classe CCS e 45% 2 classes CCS, com uma redução de $3,05 \pm 0,53$ para $1,63 \pm 0,98$ ($p < 0,001$) Todos os itens do SAQ melhoraram ($p < 0,001$) Redução significativa do número médio de fármacos antianginosos prescritos $2,37 \pm 0,97$ vs. $2,17 \pm 0,9$
Giannini, F., et al. (32)	2018	50	Prospetivo, observacional, centro único	Doentes com angina refratária (CCS II-IV) sob TMO não passível de CABG ou ICP, evidência objetiva de isquemia e Fej > 35%	Segurança: sucesso do procedimento e ausência de complicações associadas ao procedimento. Eficácia: redução da classe CCS, melhoria da qualidade de vida pelo SAQ, tolerância ao exercício (teste da marcha 6 minutos) e redução de fármacos antianginosos aos 4 e 12 meses	Sucesso de implantação 100%, sem efeitos adversos associados. 80% dos doentes tiveram uma redução de pelos menos 1 classe CCS e 20% 2 classes CCS, com uma redução de $2,98 \pm 0,5$ para $1,67 \pm 0,8$ ($p < 0,001$) Todos os itens do SAQ melhoraram ($p < 0,001$) Aumento da distância percorrida em 6 minutos de 287 ± 139 para 389 ± 120 m ($p = 0,004$) 32% reduziram pelo menos 1 fármaco antianginoso

Itália, avaliou os custos associados do ponto de vista do sistema de saúde de cada país.⁵⁸ Compararam o período pré-implantação de Reducer (como *standard of care*) com período o pós-implantação (seguimento um ano) e verificaram uma redução significativa dos internamentos motivados por angina, consultas, coronariografias e intervenções coronárias percutâneas por doente-ano, o que se traduziu em rácios de custo-efetividade incremental (ICER) 55.356 €/QALY, 34.948 €/QALY e 63.146 €/QALY para a Bélgica, Holanda e Itália, respetivamente, abaixo dos limiares de

custo-efetividade definidos pela OMS (ICER menor três vezes o produto interno bruto *per capita* do respetivo país)⁵⁹ em 99,9%, 100% e 93,3% dos doentes de cada país, respetivamente.

A interpretação deste estudo está condicionada pela ausência de um grupo controlo formal, curto período de seguimento e não contabilização dos custos associados à terapêutica farmacológica e custos indiretos. Contudo, atendendo ao cariz crónico dos sintomas, à história natural progressiva da doença coronária e ao benefício clínico

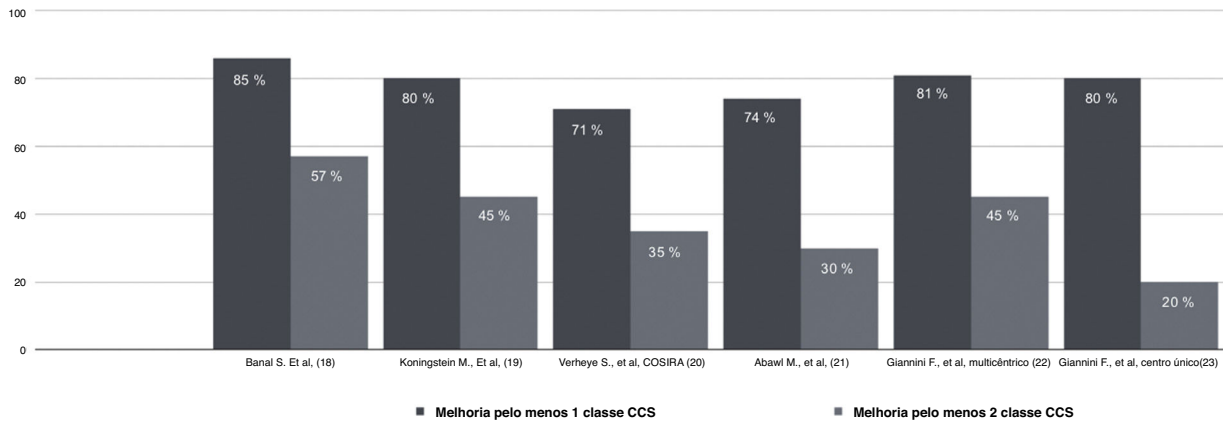


Figura 4 Variação de classe CCS após implantação de dispositivo de redução do seio coronário.

do dispositivo de redução do seio coronário, os resultados são sugestivos de custo efetividade nestes países. O limiar de custo efetividade em Portugal de acordo com os últimos dados do produto interno bruto *per capita* disponíveis,⁶⁰ pela definição da OMS, é de 65.040 €/QALY, acima dos ICERs determinados para as realidades belga, holandesa e italiana, sendo previsível que na realidade portuguesa o dispositivo de redução do seio coronário seja custo efetivo.

Conclusão

O dispositivo de redução do seio coronário é uma alternativa terapêutica promissora na redução dos sintomas e na melhoria da qualidade de vida, em doentes selecionados com angina refratária. Carece ainda de validação adicional por ensaios clínicos devidamente desenhados e dimensionados.

Bibliografia

1. Knuuti J, Wijns W, Achenbach S, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2020.
2. 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.
3. 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.
4. Bernstein SJ, Brorsson B, Åberg T, et al. Appropriateness of referral of coronary angiography patients in Sweden. *Heart.* 1999.
5. Brorsson B, Bernstein SJ, Brook RH, et al. Quality of life of patients with chronic stable angina before and four years after coronary revascularisation compared with a normal population. *Heart.* 2002.
6. Mukherjee D, Bhatt DL, Roe MT, et al. Direct myocardial revascularization and angiogenesis - How many patients might be eligible? *Am J Cardiol.* 1999.
7. 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.
8. Lenzen MJ, Boersma E, Bertrand ME, et al. Management and outcome of patients with established coronary artery disease:

The Euro Heart Survey on coronary revascularization. *Eur. Heart J.* 2005.

9. Lenzen M, Scholte op Reimer W, 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 Nurs.* 2006.
10. Henry TD, Satran D, Hodges JS, et al. Long-term survival in patients with refractory angina. *Eur Heart J.* 2013.
11. Bauters C, Tricot O, Meurice T, et al. Long-term risk and predictors of cardiovascular death in stable coronary artery disease: The CORONOR study. *Coron Artery Dis.* 2017.
12. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation.* 2008.
13. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet.* 2013.
14. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2020.
15. Povsic TJ, Broderick S, Anstrom KJ, et al. Predictors of long-term clinical endpoints in patients with refractory angina. *J Am Heart Assoc.* 2015.
16. Steg PG, Greenlaw N, Tendera M, et al. Prevalence of anginal symptoms and myocardial ischemia and their effect on clinical outcomes in outpatients with stable coronary artery disease data from the international observational CLARIFY registry. *JAMA Intern Med.* 2014.
17. Sainsbury PA, Fisher M, Silva RDe. Alternative interventions for refractory angina. *Heart.* 2017.
18. Ferrari R, Camici PG, Crea F, et al. Expert consensus document: A 'diamond' approach to personalized treatment of angina. *Nat. Rev. Cardiol.* 2018.
19. Henry TD, Satran D, Jolicoeur EM. Treatment of refractory angina in patients not suitable for revascularization. *Nat. Rev. Cardiol.* 2014.
20. Arora RR, Chou TM, Jain D, 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.
21. Wang J, Zhou C, Liu L, et al. Clinical effect of cardiac shock wave therapy on patients with ischaemic heart

- disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2015.
22. Werner GS, Martin-Yuste V, Hildick-Smith D, et al. A randomized multicentre trial to compare revascularization with optimal medical therapy for the treatment of chronic total coronary occlusions. *Eur Heart J*. 2018.
 23. Lee SW, Lee PH, Ahn JM, et al. Randomized trial evaluating percutaneous coronary intervention for the treatment of chronic total occlusion: The DECISION-CTO trial. *Circulation*. 2019.
 24. Leon MB, Kornowski R, Downey WE, 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.
 25. Briones E, Lacalle JR, Marin-Leon I, et al. Transmyocardial laser revascularization versus medical therapy for refractory angina. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2015.
 26. Banai S, Muvhar S, Ben, Parikh KH, et al. 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.
 27. Königstein M, Meyten N, Verheye S, et al. Transcatheter treatment for refractory angina with the coronary sinus Reducer. *EuroIntervention*. 2014.
 28. Verheye S, Jolicœur EM, Behan MW, et al. Efficacy of a device to narrow the coronary sinus in refractory Angina. *N Engl J Med*. 2015.
 29. Abawi M, Nijhoff F, Stella PR, et al. Safety and efficacy of a device to narrow the coronary sinus for the treatment of refractory angina: A single-centre real-world experience. *Netherlands Hear J*. 2016.
 30. Königstein M, Giannini F, Banai S. The Reducer device in patients with angina pectoris: Mechanisms, indications, and perspectives. *Eur Heart J*. 2018;39:925–33.
 31. Giannini F, Baldetti L, Ponticelli F, et al. Coronary sinus reducer implantation for the treatment of chronic refractory angina: a single-center experience. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018.
 32. Giannini F, Baldetti L, Königstein M, et al. Safety and efficacy of the reducer: A multi-center clinical registry - REDUCE study. *Int J Cardiol*. 2018.
 33. Khan AR, Farid TA, Pathan A, et al. 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.
 34. Povsic TJ, Henry TD, Traverse JH, et al. The RENEW trial: efficacy and safety of intramyocardial autologous CD34+ cell administration in patients with refractory angina. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016.
 35. Taylor RS, Vries J, De, Buchser E, et al. Spinal cord stimulation in the treatment of refractory angina: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2009.
 36. Andréll P, Yu W, Gersbach P, et al. Long-term effects of spinal cord stimulation on angina symptoms and quality of life in patients with refractory angina pectoris - Results from the European Angina Registry Link Study (EARL). *Heart*. 2010.
 37. Eldabe S, Thomson S, Duarte R, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of spinal cord stimulation for refractory angina (RASCAL study): A pilot randomized controlled trial. *Neuromodulation*. 2016.
 38. Bourassa MG. The history of cardiac catheterization. *Canadian Journal of Cardiology*. 2005.
 39. NC G. History of the treatment of coronary heart disease. *J Am Med Assoc* 1952;148:1372-1376.
 40. Mueller RL, Rosengart TK, Isom OW. The history of surgery for ischemic heart disease. *Ann Thorac Surg*. 1997.
 41. Wising PJ. The Beck-I Operation for Angina Pectoris Medical Aspects. *Acta Med Scand*. 1963.
 42. Mohl W, Glogar DH, Mayr H, et al. Reduction of infarct size induced by pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion. *Am J Cardiol*. 1984.
 43. Mohl W, Simon P, Neumann F, et al. Clinical evaluation of pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion: randomized trial during coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg*. 1988.
 44. Hoef TP, Van De, Nijveldt R, Ent M, Van Der, et al. Pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion (PICSO) in acute ST-segment elevation myocardial infarction: Results of the Prepare RAMSES safety and feasibility study. *EuroIntervention*. 2015.
 45. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N. Engl. J. Med*. 2007.
 46. Ielasi A, Todaro MC, Grigis G, et al. Coronary Sinus Reducer system™: A new therapeutic option in refractory angina patients unsuitable for revascularization. *Int. J. Cardiol*. 2016.
 47. Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol. Rev*. 2008.
 48. Ido A, Hasebe N, Matsuhashi H, et al. Coronary sinus occlusion enhances coronary collateral flow and reduces subendocardial ischemia. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2001.
 49. Giannini F, Aurelio A, Jabbour RJ, et al. The coronary sinus reducer: clinical evidence and technical aspects. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther*. 2017.
 50. Banai S, B-MS, Tsehori J, Keren G, et al. Abstract presentation at the 2004 annual conference of the Israel Heart Society 2004. Transcatheter coronary sinus narrowing with the Neovasc Reducer - an alternative treatment approach for patients with disabling angina who are not candidates for revascularization procedures - a preclinical study Israel Heart Society. 2004:2014.
 51. Banai S, Schwartz M, Sievert H, et al. Long-term follow-up to evaluate the safety of the Neovasc Reducer a device based therapy for chronic refractory angina. *J Am Coll Cardiol*. 2010.
 52. Kaptchuk TJ, Goldman P, Stone DA, et al. Do medical devices have enhanced placebo effects? *J Clin Epidemiol*. 2000.
 53. Bienenfeld L, Frishman W, Glasser S, et al. The placebo effect in cardiovascular disease. *Am Hear J*. 1998;132:1207–21.
 54. Königstein M, Bazan S, Revivo M, et al. 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.
 55. Giannini F, Baldetti L, Ielasi A, et al. 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.
 56. Königstein M. BS. The coronary sinus reducer: a device-based therapy for refractory angina. *Harefuah*. 2017;156:466–7.
 57. Baldetti L, Colombo A, Banai S, et al. Coronary sinus reducer non-responders: Insights and perspectives. *EuroIntervention*. 2018;13:1667–9.
 58. Gallone G, Armeni P, Verheye S, et al. Cost-effectiveness of the coronary sinus Reducer and its impact on the healthcare burden of refractory angina patients. *Eur Hear J - Qual Care Clin Outcomes*. 2020.
 59. WHO-CHOICE. Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis. Global programme on evidence for health policy. Geneva; 2003.
 60. Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European society of cardiology: Cardiovascular disease statistics 2019. *Eur Heart J*. 2020.