



Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho- HUCFF
Instituto de Cardiologia Edson Saad - ICES

Doutoranda: Clarissa Antunes Thiers

**Título: AVALIAÇÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE DE MÉTODOS DE
ESTRATIFICAÇÃO NÃO-INVASIVA EM PACIENTES DE RISCO INTERMEDIÁRIO
PARA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA**

Linha de Pesquisa: Métodos Não Invasivos em Cardiologia
(ênfase na Avaliação de Tecnologia em Saúde – ATS)

Tese de conclusão de Doutorado em
Cardiologia da Universidade Federal do
Rio de Janeiro/ ICES.

Orientadores:

Prof. Basílio de Bragança Pereira
Prof. Bernardo Rangel Tura
Prof. Edilson Fernandes de Arruda

Rio de Janeiro
2016

Clarissa Antunes Thiers

**AVALIAÇÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE DE MÉTODOS DE ESTRATIFICAÇÃO
NÃO-INVASIVA EM PACIENTES DE RISCO INTERMEDIÁRIO PARA DOENÇA
ARTERIAL CORONARIANA**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Edson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito final para obtenção do grau de Doutor em Cardiologia.

Orientadores: Professor Basílio Bragança Pereira

Professor Bernardo Rangel Tura

Professor Edilson Fernandes Arruda

Rio de Janeiro

2016

A438a Antunes Thiers, Clarissa
AVALIAÇÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE DE MÉTODOS DE
ESTRATIFICAÇÃO NÃO-INVASIVA EM PACIENTES DE RISCO
INTERMEDIÁRIO PARA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA /
Clarissa Antunes Thiers. -- Rio de Janeiro, 2016.
66 f.

Orientadora: Basilio de Bragança Pereira.

Coorientadora: Edilson Fernandes Arruda.

Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio
de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós
Graduação em Cardiologia, 2016.

1. Doença coronariana. 2. Métodos diagnósticos .
3. Custo-efetividade. 4. Probabilidade
intermediária de doença. I. de Bragança Pereira,
Basilio , orient. II. Fernandes Arruda, Edilson ,
coorient. III. Título.

Clarissa Antunes Thiers

AVALIAÇÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE DE MÉTODOS DE ESTRATIFICAÇÃO NÃO-INVASIVA EM PACIENTES DE RISCO INTERMEDIÁRIO PARA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Edson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito final para obtenção do grau de Doutor em Cardiologia.

Rio de Janeiro _____ de _____ de 2016.

Orientadores:

Prof. Dr. Basílio de Bragança Pereira
Universidade Federal do Rio de Janeiro /COPPE

Prof. Dr. Bernardo Rangel Tura
Universidade Federal do Rio de Janeiro/INC

Prof. Dr. Edilson Fernandes Arruda
Universidade Federal do Rio de Janeiro /COPPE

Banca examinadora:

Profa. Dra. Andrea Rocha de Lorenzo
Universidade Federal do Rio de Janeiro/INC

Profa. Dra. Gláucia Maria Moraes de Oliveira
Universidade Federal do Rio de Janeiro - ICES

Prof. Dr. Nelson Albuquerque de Souza e Silva
Universidade Federal do Rio de Janeiro – ICES

Prof. Dr. Salvador Serra
Inst. Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro

Suplentes:

Profa. Dra. Aurora Felice Castro Issa
Instituto Nacional de Cardiologia

Profa. Dra. Lucia Helena Salis
Universidade Federal do Rio de Janeiro - ICES

DEDICATÓRIA

Dedico essa tese ao meu melhor amigo **Dr. João Luis Barbosa**, com quem tenho a felicidade de, há 20 anos, compartilhar absolutamente todos os meus projetos pessoais e profissionais e também às nossas pequenas **Giovanna Thiers Barbosa** e **Júlia Thiers Barbosa**, fontes de amor, alegria e inspiração, a quem espero influenciar demonstrando o quanto é bom ser aluno sempre, especialmente quando é possível se unir a pessoas na construção de algo muito mais importante e maior que nós.

Dedico ao meu amado avô **Julio José Antunes** que, onde estiver, apreciaria esse momento como a coroação de tudo o que sempre valorizou ao longo de seus 91 anos de vida.

Dedico também aos tantos pacientes que me motivaram para a elaboração desse projeto, para quem decisões corretas significam melhor otimização de recursos e maior abrangência da assistência médica.

Por fim, dedico aos meus queridos residentes do Instituto Nacional de Cardiologia, por serem um exemplo de amor e solidariedade, uma geração inteligente e generosa, que consegue extrair o melhor de si e dos que lhe cercam.

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente àqueles que me fizeram primeiramente acreditar que esse projeto um dia seria possível – **Dr. Bernardo Rangel Tura**, meu querido orientador que carinhosamente me acolheu e sempre mostrava luz quando tudo o que eu desejava parecia nebuloso e improvável, assim como **Dr. Ilan Gotlieb**, com uma inteligência e senso crítico fora do comum, foi minha fonte inspiradora desde o início.

Agradeço aos **Professores Basílio de Bragança Pereira** e ao **Professor Edilson Fernandes Arruda** pela inestimável contribuição a um novo olhar sobre esse trabalho. A intervenção que eu tanto temia inicialmente foi absolutamente necessária para o desenvolvimento da tese e meu crescimento pessoal.

Sou extremamente grata à **Professora Gláucia Maria Moraes de Oliveira**, cujas intervenções na minha vida iniciaram-se muito cedo, desde a graduação. Sua conduta absolutamente inspiradora como pessoa, médica e professora foram determinantes para a escolha da minha especialidade e também pela carreira acadêmica.

Agradeço aos **Professores Nelson Albuquerque Souza e Silva**, **Professora Andrea Rocha de Lorenzo**, **Profesora Laura**, **Professora Lúcia Salis**, **Professora Aurora Issa**, pela disponibilidade de compartilharem seus conhecimentos na elaboração de algo maior e melhor. Tê-los ao lado nesse momento é uma honra e um privilégio sonhado há tempos.

Agradeço especialmente ao **Professor Salvador Serra**, com quem tive o prazer de aprender ergometria e reforçar a minha crença no tratamento clínico e na medicina pública feita com amor e qualidade.

Agradeço ao meu coordenador do Americas Medical City, **Dr. Gabriel Treiger**, pela sua ajuda imensurável ao estimular e tolerar minha ausência quando foi preciso, por me mostrar uma Clínica Médica feita com um primor inspirador que jamais havia presenciado e por ser o melhor coach que alguém poderia ter.

Agradeço imensamente ao **Marcelo Goulart** que, com sua genialidade aliada a uma paciência infinita e enorme disponibilidade, foi essencial na construção do modelo, desvendando todos os mistérios do programa TREEAGE como ferramenta poderosa na tomada de decisão.

RESUMO

THIERS, Clarissa Antunes. **Avaliação de custo-efetividade de métodos de estratificação não-invasiva em pacientes de risco intermediário para doença arterial coronariana.** Rio de Janeiro, 2016. Tese (Doutorado em Cardiologia) – Faculdade de Medicina e Instituto do Coração Edson Saad. Univesidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

Introdução: A doença arterial coronariana destaca-se como a principal causa de morte no Brasil e no Mundo. No Brasil, apenas em 2015, segundo dados do DATASUS, foram registrados 5092 óbitos por Doenças Cardiovasculares e 82.370 internações, gerando um custo anual de R\$ 254.094.949,07 e custo total de R\$ 322.964.823,71. A angina estável surge como primeira manifestação de doença em até metade dos casos. O estabelecimento da melhor estratégia não invasiva nesse grupo de pacientes poderá representar uma abordagem mais acurada, com redução de eventos cardiovasculares e dos custos associados a um diagnóstico errôneo.

Objetivos: Estabelecer a melhor sequência de estratégia diagnóstica não invasiva em pacientes com probabilidade intermediária de doença arterial coronariana, conforme sua probabilidade pré-teste de doença.

Métodos: Revisão bibliográfica forneceu dados de desempenho dos principais métodos diagnósticos não invasivos – teste de esforço, cintilografia, eco-stress, ressonância nuclear magnética cardíaca e angiotomografia de coronárias. Foi utilizado inicialmente o modelo do caminho mínimo para revelar quais métodos promoveriam o diagnóstico como exame único nas probabilidades pré-teste de doença coronariana entre 20-60%. Posteriormente, os dados do desempenho dos exames em cada cenário permitiram delinear a árvore de decisão onde o parâmetro de efetividade foi óbito/sobrevida.

Resultados: O teste ergométrico foi o exame mais custo-efetivo em termos de redução de mortalidade em pacientes com probabilidade pré-teste entre 20 e 35%. Com o Eco-stress, o segundo método mais custo efetivo, utilizado como estratégia inicial, o valor a ser pago para salvar uma vida oscilava em torno de R\$46.841,06 nesse contexto. A cintilografia foi dominada em todos os cenários, ainda que seus valores fossem 50% inferiores aos praticados na atualidade, não gerou valores de RCEI. Entretanto, em pacientes de maior risco de doença, a angiotomografia de coronárias superou o TE em probabilidades acima de 52%, a um custo de R\$28.257,22 para salvar uma vida. Novamente, a cintilografia miocárdica e também o Eco-stress foram dominados pelos demais métodos.

Conclusão: O teste ergométrico é o exame mais custo-efetivo para o diagnóstico de DAC nos cenários onde o risco de doença arterial coronariana é menor. Quando a probabilidade de doença é maior, a angiotomografia de coronárias se torna o exame mais custo-efetivo.

Palavras-chave: Teste diagnóstico / doença arterial coronariana / custo-efetividade / teste ergométrico/ cintilografia miocárdica / eco-stress / ressonância nuclear magnética cardíaca / angiotomografia de coronárias.

ABSTRACT

THIERS, Clarissa Antunes. **Cost-effectiveness analysis of non-invasive stratification methods in patients at intermediate risk of coronary disease.** Rio de Janeiro, 2016. Thesis (Doctorate in Cardiology) – Medical School, Edson Saad Heart Institute, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

Introduction: Coronary artery disease stands out as the leading cause of death in Brazil and the World. In Brazil, only in 2015, according to DATASUS data, there were 5092 deaths from cardiovascular disease and 82.370 hospitalizations, generating an annual cost of R\$ 254.094.949,07 and total cost of R\$322.964.823,71. Stable angina comes as the first manifestation of disease in up to half of cases. The establishment of the best non-invasive strategy in this group of patients may represent a more accurate approach to reducing cardiovascular events and the costs associated with misdiagnosis.

Objectives: To establish the best non-invasive diagnostic strategy in patients with intermediate probability of coronary disease, according to pretest probability.

Methods: Literature review provided performance data of the main noninvasive diagnostic methods - stress test, scintigraphy, eco-stress, cardiac magnetic resonance imaging and CT angiography of coronary arteries. It was initially used the shortest path model to reveal what methods would promote the diagnosis as a unique test in pretest probability of coronary heart disease between 20-60%. Subsequently, performance data of the tests in each scenario allowed delineating the decision tree where the effectiveness parameter was death / survival.

Results: The exercise test was the most cost-effective exam in terms of reduced mortality in patients with pretest probability between 20% and 35%. With the Eco-stress, the second method more cost effective, the amount to be paid to save a life is about R\$ 46.841,06 in this context. Scintigraphy was dominated in all scenarios, even if their values were 50% lower than the one currently paid, the analysis did not generate ICER values. However, in patients at higher risk of disease, CT coronary angiography had better performance than TE when probabilities are higher than 52%, at a cost of R\$ 28.257,22 to save a life. Again, myocardial scintigraphy and also the Eco-stress were dominated by other methods.

Conclusion: The exercise stress test is the test most cost-effective for the diagnosis of CAD in scenarios where the risk of coronary heart disease is lower. When the probability of disease is higher, CT coronary angiography of coronary becomes the most cost-effective exam.

Keywords: Diagnostic test / coronary artery disease / cost-effectiveness / stress test / SPECT / eco-stress / cardiac magnetic resonance imaging / coronay CT angiography.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico representativo das 10 principais causas de mortalidade no ano de 2012, segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS)

Figura 1.....14

Nomograma de Fagan

Figura 2.....22

Probabilidade de doença aterosclerótica coronariana pré-teste em pacientes sintomáticos, de acordo com idade e sexo

Figura 3.....26

Comparação de probabilidade de doença aterosclerótica coronariana entre pacientes sintomáticos de baixo risco e pacientes sintomáticos de alto risco

Figura 4.....27

Cascata isquêmica

Figura 5.....29

Padrões de idade-tempo para risco de qualquer câncer sólido após exposição a 1 Sv de radiação

Figura 6.....34

Análise de custo-efetividade – cenário 1

Figura 7.....45

Análise de sensibilidade considerando-se o Eco-stress como método alternativo

Figura 8.....46

Gráfico do tornado com a análise de sensibilidade do cenário 1

Figura 9.....46

Análise de sensibilidade considerando-se a probabilidade de DAC e o custo do TE no cenário 2

Figura 10.....47

Análise de sensibilidade considerando-se a probabilidade de DAC e o custo da TC no cenário 2

Figura 11.....48

Gráfico do tornado com dados da análise de sensibilidade – cenário 2

Figura 12.....48

LISTA DE TABELAS

Desempenho dos testes diagnósticos

Tabela 1.....	35
---------------	----

Principais reações adversas dos testes diagnósticos

Tabela 2.....	35
---------------	----

Riscos e benefícios do tratamento

Tabela 3.....	37
---------------	----

Valores dos principais testes diagnósticos utilizados em Cardiologia conforme repasse do SUS

Tabela 4.....	38
---------------	----

AAS e versões comercializadas junto às unidades pesquisadas (Unidade administrativa de serviços gerais - UASG)

Tabela 5.....	39
---------------	----

Sinvastatina e versões mais frequentemente comercializadas

Tabela 6.....	39
---------------	----

Atenolol e versões mais frequentemente comercializadas

Tabela 7.....	39
---------------	----

Limiares de diagnóstico tratamento dos diferentes métodos diagnósticos

Tabela 8.....	44
---------------	----

Resultados da árvore de decisão – cenário 1

Tabela 9.....	45
---------------	----

Resultados da árvore de decisão – cenário 2

Tabela 10.....	47
----------------	----

SIGLAS E ABREVIATURAS

Angio-TC: angiotomografia coronária com múltiplos detectores

ATS: avaliação de tecnologia em saúde

Can\$: dólares canadenses

CAT: cateterismo cardíaco / angiografia coronariana

DAC: doença arterial coronariana

€: euros

Eco-stress: ecocardiograma de estresse

£: libras esterlinas

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

PET: tomografia com emissão de prótons

QALYs: quality adjusted life-years (anos de vida ajustados para qualidade)

RC: Razão de chance

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental

RNM: ressonância nuclear magnética cardíaca de estresse

RR: risco relativo

SPECT: cintilografia de perfusão miocárdica

SUS: sistema único de saúde

US\$: dólares americanos

WTP: willingness-to-pay (disposição a pagar)

SUMÁRIO

1	Introdução	14
2	Relevância e Justificativa	18
3	Objetivos	19
4	Metodologia	20
4.1	Busca bibliográfica.....	20
4.2	Definições.....	20
4.2.1	Características dos testes diagnósticos.....	20
4.2.2	Limiares diagnóstico e terapêutico.....	23
4.2.3	Diagnóstico de doença arterial coronariana.....	25
4.2.3.1	Doença arterial coronariana obstrutiva.....	25
4.3	Estimativa da probabilidade pré-teste de doença arterial coronariana.....	26
4.3.1	Probabilidade intermediária de DAC.....	27
4.4	Testes diagnósticos.....	28
4.4.1	Teste ergométrico.....	30
4.4.2	Exames de imagem.....	30
4.4.2.1	Ecocardiograma de estresse.....	31
4.4.2.2	Cintilografia miocárdica.....	31
4.4.2.3	Ressonância nuclear magnética.....	32
4.4.2.4	Angiotomografia coronariana.....	32
4.4.2.5	Cineangiocoronariografia.....	33

4.4.3	Exposição à radiação e risco de câncer.....	34
4.4.4	Desempenho e riscos dos testes diagnósticos.....	35
4.5	Levantamento de gastos.....	36
4.6	Benefícios e riscos do tratamento.....	36
4.7	Valores dos testes diagnósticos	37
4.8	Valores do tratamento.....	38
4.9	Modelagem estatística.....	40
4.9.1	Análise de sensibilidade.....	43
5	Resultados	44
6	Discussão	49
7	Limitações	55
8	Conclusões	56
9	Referências	57
10	Anexos	64
10.1	Árvore de decisão – cenário 1.....	64
10.2	Árvore de decisão – cenário 2.....	65
10.3	Probabilidades da árvore de decisão.....	66

1 INTRODUÇÃO

A doença arterial coronariana (DAC) destaca-se como principal causa de morbimortalidade no Brasil e no Mundo (1). Impressionantes também são os custos sociais – na medida em que torna-se cada vez mais prevalente em faixas etárias mais precoces, e os gastos associados ao tratamento e às complicações. O tratamento eficaz, especialmente na fase aguda, tem sido o principal responsável por redução dos óbitos relacionados à doença. Entretanto, a prevalência de pacientes com doença crônica vêm aumentando em todo o mundo.

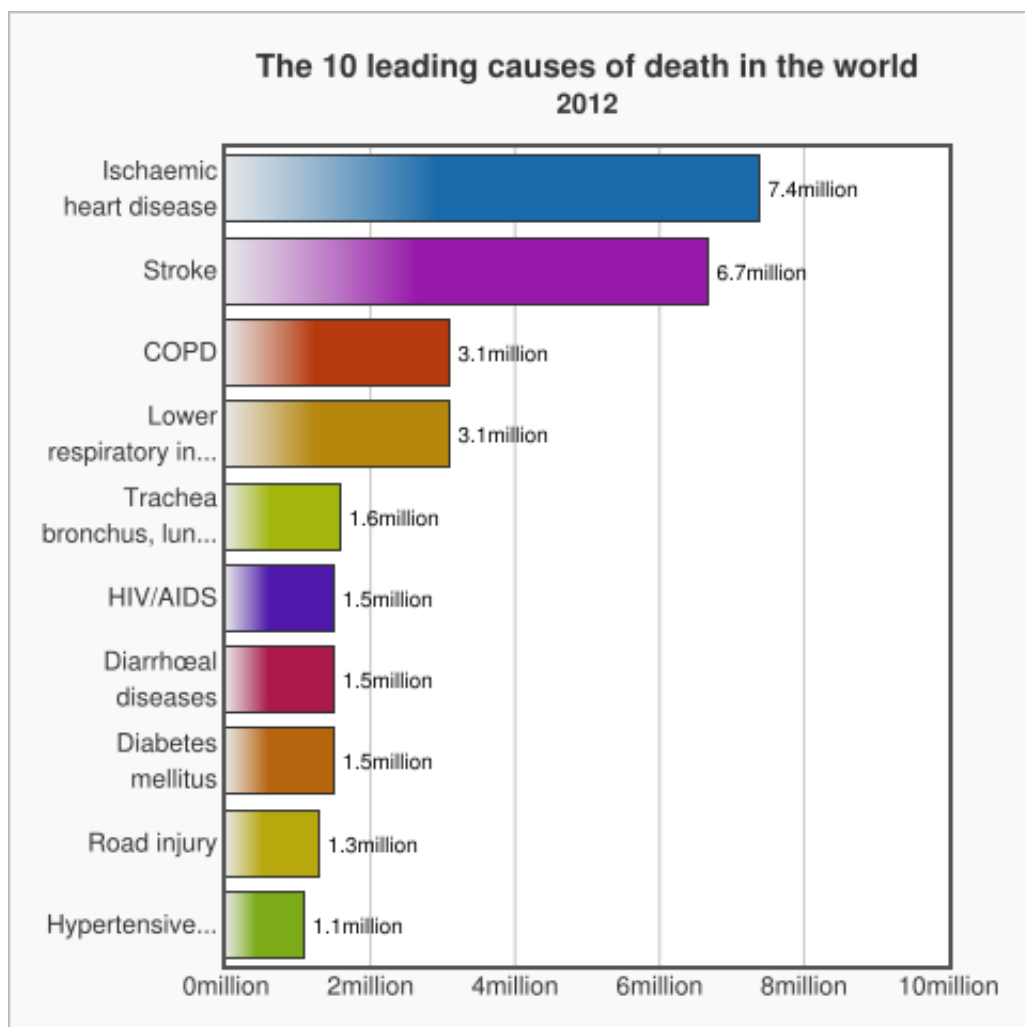


Figura 1. Gráfico representativo das 10 principais causas de mortalidade no ano de 2012, segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS).

Segundo dados do DATASUS, em 2014 o Brasil apresentou 340.284 mortes causadas por doença coronariana. Em 2015 foram registrados 5092 óbitos por Doenças Cardiovasculares e 82.370 internações, gerando um custo anual de R\$ 254.094.949,07 e custo total de R\$ 322.964.823,71. Apenas entre janeiro de 2015 e março de 2016 foram informadas 8908 internações por IAM, com uma taxa de mortalidade que oscilou entre 5,38 (eletivas) e 11,98 - em caso de internações de urgência, a um custo de R\$ 31.984.404,00 (2).

Para uma doença tão prevalente é premente a necessidade de investigação em pacientes cuja história clínica sugira a possibilidade de coronariopatia. Essa avaliação quanto à probabilidade de doença coronariana pode ser adequadamente estimada através do exame clínico, onde informações quanto à idade, sexo, fatores de risco para doença vascular e características da dor – já validadas em diferentes estudos prospectivos, como os de Diamond & Forrester e Duke & Stanford, poderão ser obtidas (3). O estudo *Coronary Artery Surgery Study* (CASS), realizado em 15 centros com cerca de 20.000 pacientes confirmou os achados dos estudos de Diamond & Forrester. A prevalência de doença arterial coronariana em pacientes com angina típica pode ser tão elevada quanto 93% para homens e 72% para mulheres e aproximadamente 45% destes pacientes possuem doença trivascular ou lesão de TCE (4).

Apenas nos Estados Unidos, cerca de 500.000 pacientes são diagnosticados com DAC a cada ano. Destes, cerca de 47% desenvolvem angina estável como primeira manifestação de doença (5). A identificação de doença arterial coronariana permite acessar o risco de eventos adversos futuros e guiar medidas terapêuticas de alto impacto nos indicadores de morbi-mortalidade de uma população.

Uma ótima estratégia de investigação de pacientes com probabilidade intermediária ainda carece de estudos posteriores. O estabelecimento da melhor estratégia não invasiva nesse grupo de pacientes poderá representar uma abordagem mais acurada, com redução de eventos cardiovasculares e dos custos associados a um diagnóstico errôneo. Atualmente caminha-se na investigação de doença coronariana partindo-se de exames menos complexos e dispendiosos para exames mais sofisticados e onerosos. Contudo, questionamentos são realizados a todo momento sobre sua racionalidade – no que tange à real necessidade de testar, e se os testes mais comumente solicitados de fato são a melhor escolha para um determinado paciente.

Os exames não invasivos habitualmente utilizados para diagnóstico de doença coronariana são, a saber: teste ergométrico, ecocardiograma de estresse, cintilografia miocárdica (com estresse físico ou farmacológico), ressonância nuclear magnética e angiotomografia de coronárias.

O teste ergométrico tem fácil exequibilidade e baixo custo, com protocolos variáveis de esforço. Requer um eletrocardiograma basal sem alterações que inviabilizem a correta interpretação das modificações que possam surgir em decorrência da isquemia. A acurácia do exame é maior em homens. Mulheres apresentam maior taxa de falso-positivo, além de sintomas atípicos e tratamento subótimos (6, 7).

A cintilografia miocárdica pode ser realizada com estresse físico (preferencial) ou farmacológico. Utiliza-se um radiotraçador (habitualmente tecnécio ou tálio) associado a uma molécula capaz de penetrar células cujas membranas estejam íntegras, em áreas adequadamente perfundidas. Os sinais são captados por uma gama-câmara e transformados em imagem. Requer maior aporte tecnológico e profissionais experientes para adequada interpretação das imagens de repouso e estresse.

O ecocardiograma de estresse ou eco-stress, deve ser executado por profissional experiente, capaz de reconhecer adequadamente o desenvolvimento de alterações segmentares (hipocinesia, acinesia ou discinesia) desenvolvidas durante a infusão de doses crescentes de dobutamina, comparando-as com as imagens de repouso. Alguns poucos centros realizam o exame com estresse físico – seja cicloergômetro ou através da esteira.

A ressonância nuclear magnética pode avaliar não apenas perfusão, mas também alterações segmentares e áreas de necrose prévias através da técnica do realce tardio, através da utilização de um contraste chamado gadolínio. O exame pode ser acrescido da informação da anatomia coronariana através da angioressonância de coronárias, porém com menor resolução espacial em relação à angiotomografia de coronárias.

A angiotomografia coronariana, especialmente com multidetectores (64 ou mais canais) permite a rápida aquisição de imagens da anatomia coronariana, de forma não invasiva e com doses progressivamente menores de radiação, graças à modulação de dose. Para a obtenção da imagem é utilizado contraste iodado e, habitualmente, nitratos e beta-bloqueadores para promover bradicardia e vasodilatação coronariana –aperfeiçoando a

imagem obtida. Apresenta alto valor preditivo negativo (VPN).

Historicamente, DAC significativa sempre foi sinônimo de DAC obstrutiva – ou seja, estenose superior a 70%. Entretanto, após o advento do estudo FAME, constatou-se que obstrução anatômica nem sempre apresenta repercussão funcional. Pacientes revascularizados cujas lesões são obstrutivas e funcionalmente significativas apresentam 28% menos eventos – como óbito, IAM, nova revascularização, quando comparados aos pacientes revascularizados apenas pelos critérios anatômicos (8).

Segundo trabalho realizado por Patel e colaboradores, cerca de 40% das cineangiocoronariografias realizadas nos EUA são normais, confirmando a necessidade de uma melhor estratificação da DAC na qual apenas pacientes com maior probabilidade de doença coronariana fossem levados à investigação invasiva. Um teste não invasivo ideal deveria ser capaz de tanto diagnosticar quanto excluir CAD (9).

Até o presente momento, não dispomos no SUS de um único método capaz de fornecer ambas as informações. Ainda mais relevante na tomada de decisão é o fato dos testes disponíveis apresentarem desempenhos distintos, ainda que a sensibilidade e especificidade sejam bastante similares. Desta forma, conhecer as propriedades de cada teste em pacientes com probabilidade intermediária de doença pode revelar estratégias diagnósticas mais custo-efetivas – tanto sob a ótica do paciente quanto sob a perspectiva do SUS.

2 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

Isquemia miocárdica é um importante preditor de eventos adversos – como morte e infarto não fatal, e sua detecção é parte importante de estratégias diagnósticas nos consensos atuais (10-13). A não demonstração de isquemia em exames de imagem demonstra excelente prognóstico, com baixa taxa de eventos cardíacos (14-16).

O paciente considerado, ao exame clínico, com probabilidade intermediária de doença coronariana representa um desafio diagnóstico. A escolha por um determinado método sofre variações conforme preferências do profissional assistente, familiaridade com o método em questão, custos, disponibilidade e expertise da equipe local. Novas tecnologias surgem e se aprimoram rapidamente. A tomada de decisão frente a esse paciente, com a adequada alocação das tecnologias vigentes pode repercutir não apenas na redução de desfechos cardiovasculares, mas no adequado direcionamento de recursos orçamentários. A análise de custo-efetividade vem se mostrando uma tendência recente. Entretanto, esse projeto é original na proposta de avaliação de cinco estratégias diagnósticas frequentemente adotadas na prática clínica, buscando-se a obtenção do diagnóstico através de um único teste ou de uma sequência de testes em série que possam promover um grau de certeza que justifique a implementação do tratamento clínico. Da mesma forma, foi revisto o conceito de probabilidade intermediária, adaptando um termo habitualmente genérico e arbitrário às propriedades de cada teste em análise.

3 OBJETIVOS

O presente trabalho tem por objetivo avaliar o desempenho diagnóstico e a custo-efetividade dos diferentes métodos habitualmente utilizados na investigação de pacientes com probabilidade intermediária para doença arterial coronariana, dentre eles: teste ergométrico (TE), cintilografia miocárdica - estresse físico ou farmacológico, eco-stress, angiotomografia de coronárias e ressonância nuclear magnética (RNM) – considerando-se parâmetro de efetividade a redução de morte e IAM não-fatal. Como objetivo secundário, dado que cada método apresenta riscos e benefícios distintos, conhecer os limiares de diagnóstico e tratamento dos mesmos se tornava fundamental para decidir quando seria adequado observar, testar ou tratar um paciente sob suspeita de coronariopatia.

4 METODOLOGIA

4.1 BUSCA BIBLIOGRÁFICA

Foram utilizados termos MESH para busca no PUBMED, Medline/Bireme, biblioteca Cochrane, Portal de Pesquisa da BVS, portal LILACS, Portal de evidências e SciELO: Diagnostic test / diagnostic accuracy / coronary artery disease / cost-effectiveness / stress test / SPECT / eco-stress / cardiac magnetic resonance imaging / coronary CT angiography.

Para obtenção de dados de acurácia dos teste diagnósticos em questão foram consideradas, preferencialmente, metanálises de estudos diagnósticos. Efeitos adversos mais frequentes e de maior impacto dos testes analisados também foram foco de pesquisa nas mesmas bases de dados. Em seguida, foram pesquisados estudos que auxiliassem na definição de “probabilidade intermediária de doença arterial coronariana” e, neste contexto, foram incluídos também estudos observacionais. A pesquisa prosseguiu visando a determinação do tratamento “padrão”- com base no mais frequentemente prescrito e com maior impacto em desfechos como óbito e IAM não fatal. Após a escolha dos medicamentos que constituíram a estratégia terapêutica, prosseguiu-se na busca de estudos – especialmente ensaios clínicos randomizados, mas também estudos observacionais, que determinaram o impacto das intervenções em termos de sobrevida.

Os valores pagos por cada exame, assim como do tratamento foram extraídos dos SIGTAP, sistema de informações do SUS.

4.2 DEFINIÇÕES

4.2.1 CARACTERÍSTICAS DE TESTES DIAGNÓSTICOS

Sensibilidade e especificidade são características inerentes a um teste diagnóstico que permitem, durante um processo de tomada de decisão, a capacidade de distinção entre pacientes acometidos/doentes e sem a condição de interesse/saudáveis. Os resultados do teste em questão serão comparados àqueles produzidos por um teste tido como “padrão ouro”- seja ele um exame laboratorial, de imagem, histopatológico... Essas características representam uma forma de determinar a habilidade diagnóstica de um teste de interesse (17).

Sensibilidade

Sensibilidade representa a capacidade de identificar uma determinada condição ou patologia em pacientes doentes. Em outros termos, é a proporção de verdadeiros positivos em pacientes corretamente identificados como acometidos por um teste padrão.

Especificidade

Especificidade diz respeito à capacidade de descartar uma determinada patologia em pacientes saudáveis ou sem a condição de interesse. Ela representa a proporção de verdadeiros negativos dentre pacientes saudáveis.

Valor preditivo positivo

Partindo-se da informação fornecida por um determinado teste, o valor preditivo positivo (VPP) diz respeito à probabilidade de um paciente de fato apresentar determinada condição, dado que o teste foi positivo.

Valor preditivo negativo

O valor preditivo negativo (VPN) exprime a chance de um paciente ser saudável ou não apresentar a condição de interesse, dado que o exame foi negativo.

Razão de Verossimilhança

Cada informação clínica nova pode ser caracterizada através de duas razões de probabilidades – uma correspondendo à presença do achado e outra à sua ausência. Desta forma, a razão de verossimilhança positiva retrata quantas vezes um dado evento ou achado é mais frequente em doentes em comparação aos não doentes. Igualmente, a razão de verossimilhança negativa exprime quantas vezes um resultado tido como negativo é mais frequente em doentes em comparação aos não doentes. Uma razão de verossimilhança de 1 significa que a probabilidade pós-teste é exatamente a mesma da probabilidade pré-teste. Quanto maior seu valor, maior a chance do paciente apresentar a condição de interesse. Da mesma forma, razão de verossimilhança negativa inferior a 1 reduz a probabilidade da doença em investigação. Para um determinado teste diagnóstico ser considerado útil ele deve apresentar uma razão de verossimilhança elevada (>5) – considerada adequada para confirmar

doença; da mesma forma, valores baixos para a razão de verossimilhança negativa ($<0,2$) também devem ser esperados quando o objetivo for descartar doença (18). De forma geral, a regra abaixo costuma nortear a análise do poder discriminatório de um teste em questão (19):

- RV maior que 10 ou menor que 0,1 geram mudanças expressivas entre as probabilidades pré- e pós-teste;
- RV entre 5 e 10 ou 0,1 e 0,2 geram mudanças moderadas;
- RV entre 2 e 5 ou 0,5 e 0,2 promovem pequenas mudanças;
- RV entre 1 e 2 ou 0,5 a 1 alteram muito pouco a probabilidade pós-teste.

Todo esse processo para obtenção da probabilidade pós-teste pode ser simplificado pela utilização do nomograma de Fagan, composto por três colunas – a primeira correspondendo à probabilidade pré-teste, a segunda à razão de verossimilhança e a Terceira à probabilidade pós-teste. Ao traçar uma linha ligando a probabilidade pré-teste à razão de verossimilhança, a mesma cruzará a terceira coluna no valor correspondente à probabilidade pós-teste (20).

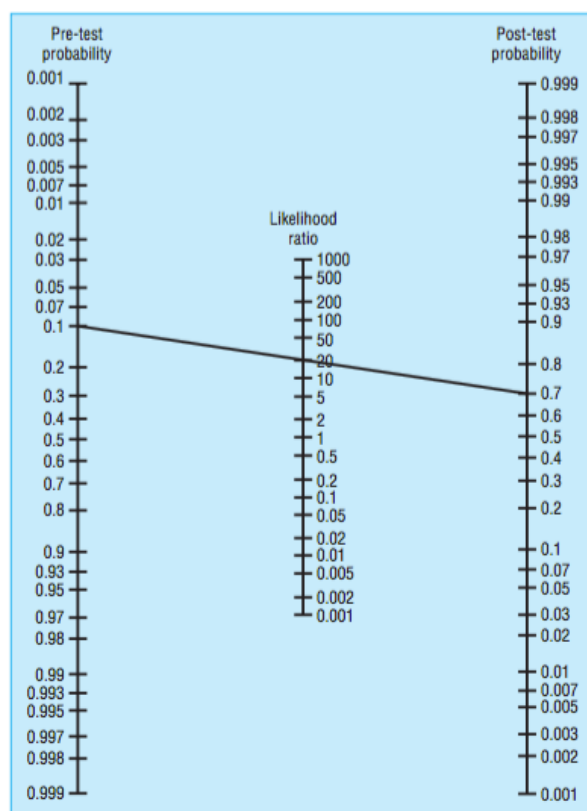


Figura 2. Nomograma de Fagan (21)

4.2.2 – LIMIARES DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICO

Através da determinação desses limiares e conhecendo-se a probabilidade pré-teste da doença após uma avaliação clínica, será possível escolher três alternativas possíveis: não tratar, selecionar um teste diagnóstico ou iniciar tratamento. O estabelecimento de valores a esse limiar pode ser realizado de forma intuitiva pelo médico assistente, considerando a relação custo-benefício do tratamento, lançando mão de dados da expectativa de vida para cálculo dessa relação ou mesmo atribuindo valor às preferências do paciente em relação às possibilidades de desfechos com a doença e seu tratamento. Entretanto, em 1980, Pauker e colaboradores já orientavam como estabelecer quantitativamente esses limiares com base nos dados referentes ao desempenho dos testes – sensibilidade, especificidade, seus riscos e benefícios, e riscos e benefícios do tratamento a ser instituído caso se confirme determinada patologia (22).

Limiar de Teste ou Limiar Diagnóstico (Tt):

$$Tt = \frac{(P_{pos/nd}) \times (R_{rx}) + R_t}{(P_{pos/nd}) \times (R_{rx}) + (P_{pos/d}) \times (B_{rx})}$$

Limiar de Tratamento (Ttrx):

$$Ttrx = \frac{(P_{neg/nd}) \times (R_{rx}) - R_t}{(P_{neg/nd}) \times (R_{rx}) + (P_{neg/d}) \times (B_{rx})}$$

Em que:

Tt = limiar diagnóstico

Ttrx = limiar terapêutico

Ppos/nd = probabilidade de um teste positivo, dado que não tem doença (Falso Positivo ou 1-Especificidade)

Ppos/d = probabilidade de um teste positivo, dado que há doença (Verdadeiro Positivo ou Sensibilidade)

Pneg/nd = probabilidade de um teste negativo, dado que não tem doença (Verdadeiro Negativo ou Especificidade)

Pneg/d = probabilidade de um teste negativo, dado que há doença (Falso Negativo ou 1-Sensibilidade)

Rrx = riscos do tratamento

Rt = riscos do teste

Brx = benefício do tratamento

À análise dos dados, observa-se que o risco do teste é o principal determinante do limiar diagnóstico, enquanto o risco do tratamento influencia no limiar terapêutico. Quando maior o risco do teste, maior será a probabilidade pré-teste necessária para justificar seu uso, com maior limiar diagnóstico e menor limiar terapêutico. Da mesma forma, quanto maior o risco do tratamento, maior deverá ser o grau de certeza para iniciar o tratamento, elevando os valores do limiar terapêutico.

Limiar Diagnóstico

Determina a probabilidade na qual não se observa diferença entre não tratar ou solicitar um teste diagnóstico. Acima desse valor, recomenda-se a realização de teste diagnóstico para confirmar ou afastar uma determinada condição ou patologia; abaixo dele o paciente apresenta uma probabilidade baixa de doença – o suficiente para que, mesmo diante um exame positivo, sua probabilidade pós-teste ainda estará abaixo do valor apresentado por este limiar.

O risco de não tratar um paciente que eventualmente possa apresentar doença é menor que o risco de testar e eventualmente tratar pacientes sem doença.

Limiar Terapêutico

Este conceito exprime a probabilidade de doença *acima* da qual o tratamento é preconizado, sem a necessidade de testes diagnósticos adicionais e *abaixo* da qual o tratamento não deve ser fornecido.

Esta probabilidade é determinada de tal forma que, ainda que um paciente apresente resultado negativo em determinado teste, sua probabilidade pós teste será elevada a ponto de indicar tratamento. Desta forma, o teste adicional se mostrou incapaz de mudar conduta e será desnecessário para a tomada de decisão.

O limiar de tratamento divide os pacientes em dois grupos: aqueles que serão tratados e aqueles que não receberão tratamento. A adequação dessa decisão estará na dependência da presença ou ausência de doença. O valor deste limiar irá variar de acordo com a gravidade da doença em questão e dos efeitos nocivos do tratamento. Diante de uma doença cujo retardo no tratamento possa gerar danos impactantes ou irreversíveis, e cujo tratamento apresenta-se inócuo ou com baixa probabilidade de dano, o limiar para início do tratamento será reduzido,

favorecendo a decisão pelo tratamento. Para um tratamento com maior potencial de dano, como cirurgia ou quimioterapia, o limiar para tomada de decisão a favor do tratamento certamente será mais elevado (23, 24).

4.2.3 DIAGNÓSTICO DE DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

O diagnóstico de doença arterial coronariana pode ser facilmente estimado através de ferramentas do exame clínico – tanto história como exame físico. À esta informação foram correlacionados achados de exames complementares para estipular a capacidade de prever a existência de coronariopatia. Entretanto, o desempenho de testes diagnósticos está diretamente relacionado à população na qual foram testados e comparados com o padrão-ouro. A validação de testes diagnósticos em população com alta prevalência de doença pode superestimar a sensibilidade do mesmo. Da mesma forma, a realização de um determinado teste em população com baixa prevalência de doença pode expressar especificidade falsamente elevada. Sendo assim, quando aplicados em pacientes com características diferentes das observadas na população índice na qual foram validados, eles podem não apresentar o mesmo poder discriminatório. Em vigência do exposto acima, é de suma importância o conhecimento dessas limitações e da familiaridade com a análise Bayesiana, na qual a probabilidade de um determinado diagnóstico ou evento é ajustada à medida em que novas informações vão sendo incorporadas.

4.2.3.1 DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA SIGNIFICATIVA

A definição de doença arterial coronariana obstrutiva sofre variações em grande parte dos estudos diagnósticos, que compararam o desempenho de testes não invasivos em relação ao padrão ouro – com valores que oscilam entre 50% e 70% de redução do lúmen vascular. Esse limiar é de extrema importância na medida em que a demonstração de isquemia costuma ocorrer após obstruções de 70%, quando mecanismos adaptativos já não são capazes de compensar a redução luminal em situações de estresse. Entretanto, dada a robustez das evidências disponíveis, foram incluídas, no presente estudo, metanálises que julgaram o desempenho dos testes diagnósticos com ambos os limiares (50% e 70% de obstrução)

4.3 ESTIMATIVA DA PROBABILIDADE PRÉ-TESTE DE DAC

A estimativa de doença coronariana ocorre a partir do conhecimento de fatores de risco para doença cardiovascular e da complexa interação entre eles. Entretanto, o empirismo é capaz tanto de subestimar quanto superestimar o risco. Desta forma, foram desenvolvidos algoritmos com base em análises de regressão de estudos populacionais nos quais a estimativa do risco é mais acurada.

Nos pacientes que relatam sintomas e com fatores de risco para DAC, Diamond e Forrester demonstraram que é possível, apenas através da anamnese, a obtenção de uma estimativa bastante aproximada do diagnóstico de DAC (3). Combinando-se os dados de estudos angiográficos realizados nas décadas de 1960 e 1970, notou-se que a simples observação clínica e a caracterização da dor, idade e sexo foram importantes preditores de DAC. Posteriormente o estudo CASS confirmou os achados anteriores (4).

Idade (anos)	Dor torácica não anginosa		Angina atípica		Angina típica	
	Homem	Mulher	Homem	Mulher	Homem	Mulher
35	3-35	1-19	8-59	2-39	30-88	10-78
45	9-47	2-22	21-70	5-43	51-92	20-79
55	23-59	4-25	25-79	10-47	80-95	38-82
65	49-69	9-29	71-86	20-51	93-97	56-84

Figura 3. Probabilidade de doença aterosclerótica coronariana pré-teste em pacientes sintomáticos, de acordo com idade e sexo. (Extraído de: Diretriz de doença coronariana estável, 2014. Adaptado de Diamond/Forrester e estudo CASS) (25).

IDADE	DOR NÃO ANGINOSA				ANGINA ATÍPICA				ANGINA TÍPICA			
	Homem		Mulher		Homem		Mulher		Homem		Mulher	
	BR	AR	BR	AR	BR	AR	BR	AR	BR	AR	BR	AR
35	3	35	1	19	8	59	2	39	30	88	10	78
45	9	47	2	22	21	70	5	43	51	92	20	79
55	23	59	4	25	45	79	10	47	80	95	38	82
65	49	69	9	29	71	86	20	51	93	97	56	84

Figura 4. Comparação de probabilidade de doença aterosclerótica coronariana em pacientes sintomáticos de baixo risco com pacientes sintomáticos de alto risco. (Extraído de: II Diretriz brasileira de cardiologia sobre teste ergométrico) (26).

No estudo observacional CONFIRM, 2506 pacientes foram submetidos à angiotomografia de corárias e acompanhados por 2,3 anos, em média. A população sob estudo era, em sua maioria, considerada de probabilidade intermediária para DAC – conforme estratificação pelos escores de risco - NCEP ATP III, Framingham e Morise. Pacientes com DAC conhecida haviam sido excluídos. O que se observou foi que todos os escores testados se correlacionaram, de forma significativa, com os desfechos apresentados. Entretanto, NCEP ATP III (c-index 0,706) apresentou melhor desempenho, seguido do escore de Framingham (c-index 0,623) e, depois, escore de Morise (c-index 0,618) (27).

4.3.1 PROBABILIDADE INTERMEDIÁRIA DE DAC

A margem de probabilidade dentro da qual o grau de incerteza é maior e onde habitualmente determinado exame é capaz de promover maiores mudanças entre as probabilidades pré e pós-teste, configura a probabilidade intermediária de doença. É justamente nessa maior faixa onde pesquisadores concentram esforços para uma melhor estratificação de risco – utilizando, dentre outras estratégias, submissão a testes diagnósticos. Testes eficazes não garantem, por si só, o melhor desfecho clínico, mas podem auxiliar na melhor conduta a ser adotada, com benefícios para o paciente e economia para os serviços de saúde quando utilizados adequadamente. Entretanto, a definição desses limites é frequentemente arbitrária, reproduzindo-se em estudos diagnósticos intervalos tão amplos quanto 10 e 90% (25).

Dentre os trabalhos que contemplavam a delimitação da probabilidade intermediária,

é de particular importância o realizado por Diamond e colaboradores que, em 1980, estudaram 43 pacientes submetidos a coronariografia, posteriormente estratificados com testes não invasivos. Destes, 8 entre 12 com coronariografia normal apresentavam probabilidade pós-teste inferior a 10%; enquanto 26 de 31 pacientes com doença arterial coronariana obstrutiva possuíam probabilidade pós-teste superior a 90%. Este foi o primeiro trabalho em que foram estabelecidos os limites de 10 e 90% para probabilidade intermediária (28).

Em trabalho realizado por Goldman, em 1982, considerou-se intermediária uma probabilidade pré-teste entre 1 e 92%, considerando-se a probabilidade sobre a qual o teste ergométrico fosse capaz de produzir um valor pós-teste acima ou abaixo de 50%. Ainda nesse mesmo artigo foram calculados limiares de probabilidade pré-teste sobre os quais a estratificação não invasiva fosse capaz de gerar um deslocamento para uma probabilidade que permitisse tomada de decisão (29).

A Diretriz Brasileira de Doença Coronariana Estável considera probabilidade intermediária valores entre 10% e 90%, Montalescot e colaboradores, no Consenso Europeu de Angina Estável, admitem como probabilidade intermediária valores entre 15% e 85%, considerando que a maioria dos testes diagnósticos apresenta sensibilidade e especificidade em torno de 85% (25, 30). Desta forma, segundo esses dados, quando aplicados a uma população saudável, 15 em cada 100 exames apresentarão falsos resultados e, desta forma, será mais adequado não submeter pacientes com baixa prevalência da doença (inferior a 15%) aos métodos em questão. Em pacientes com alta probabilidade de doença o teste igualmente não trará benefícios.

4.4 TESTES DIAGNÓSTICOS

A avaliação não invasiva se mostrou uma ferramenta fundamental tanto para a exclusão de DAC com alto grau de certeza, como para documentar a sua presença e a repercussão funcional em estágios precoces, fornecendo informações diagnósticas e prognósticas que influenciam no manejo adequado desses pacientes. Para a avaliação funcional, a ergometria (associada ou não a exames de imagem), o Eco-stress, a cintilografia miocárdica e a RNM são os métodos mais frequentemente usados, enquanto a avaliação anatômica não invasiva pode ser obtida com angio-RNM e angio-TC de coronárias – este

último mais frequentemente utilizado, dada sua maior resolução espacial em relação a RNM.

As alterações de perfusão ou contração segmentar induzidas ou agravadas pelo estresse (físico ou farmacológico) refletem a presença de isquemia. Este evento baseia-se no princípio de que o fluxo pode se tornar insuficiente em territórios irrigados por coronárias com lesão estenóticas, comumente acima de 70%, culminando nos eventos descritos como “cascata isquêmica”. Inicialmente surgem as alterações de perfusão, seguidas de alterações segmentares, eletrocardiográficas e, por fim, a dor anginosa (figura 4). Com base nesses fenômenos, as múltiplas formas de avaliação funcional foram desenvolvidas.

A escolha de um determinado método como primeiro teste na investigação diagnóstica em detrimento dos demais, deverá basear-se não apenas na probabilidade pré-teste, mas deverá contemplar também limitações relacionadas à interpretação do ECG basal, habilidade para realizar exercícios físicos, disponibilidade do método, expertise local e valores.



Figura 5. Cascata isquêmica (31)

4.4.1 TESTE ERGOMÉTRICO

O teste ergométrico tem fácil exequibilidade, alta disponibilidade e baixo custo, com protocolos variáveis de esforço. Requer um eletrocardiograma basal sem alterações que inviabilizem a correta interpretação das modificações que possam surgir em decorrência da isquemia. Suas características permitem uma melhor performance em pacientes com probabilidade pré-teste de doença entre 15-65% (30).

O principal critério de positividade consiste no infradesnívelamento do segmento ST, horizontal ou descendente, superior a 0,1 mV, persistindo por, pelo menos, 0,06 a 0,08s após o ponto J, em uma ou mais derivações no ECG. Entretanto, em aproximadamente 15% dos pacientes, as alterações indicativas de isquemia surgem apenas na recuperação (30).

Embora apresente uma excelente especificidade de 90%, sua sensibilidade é baixa, em torno de 50%, motivo pelo qual o número de falsos negativos será maior numa população de maior risco, com probabilidade pré-teste superior a 65% (32, 33). Entretanto, o teste ergométrico permite informações prognósticas valiosas, como resposta da frequência cardíaca, pressão arterial, pós-carga durante esforço, além dos dados fornecidos pela ergoespirometria (34).

É reconhecida a limitação da ergometria em pacientes com BRE, HVE, Síndrome de Wolf-Parkinson-White, intoxicação digitálica, distúrbios eletrolíticos, dentre outras, dadas as alterações do ECG basal.

4.4.2 EXAMES DE IMAGEM

O exame de imagem utilizando o estresse físico sempre deverá ser priorizado em relação ao estresse farmacológico, pois é mais fisiológico, reflete a capacidade física do paciente, aumenta débito cardíaco, fornece informações não apenas diagnósticas como prognósticas. Entretanto, em pacientes incapazes de realizar atividade física, o estresse farmacológico se mostrou uma boa opção naqueles com probabilidade pré-teste de doença entre 15-85%. Conforme recomendação do consenso europeu de angina estável, quando a probabilidade pré-teste de doença situar-se entre 65-85%, a estratificação com imagem deverá ser priorizada (30).

Exames de imagem possuem performance diagnóstica superior na detecção de doença arterial coronariana obstrutiva, assim como permitem localizar e quantificar áreas de isquemia. Essa habilidade poderia se traduzir numa melhor estratificação de risco, evitando procedimentos invasivos desnecessários.

Fato interessante é observar que, embora a performance de testes que englobem imagem seja de fato superior em relação à ergometria, ainda não dispomos de estudos prospectivos, randomizados, que tenham demonstrado que essa superioridade se traduz em melhores desfechos.

4.4.2.1 ECOCARDIOGRAMA DE ESTRESSE

Eco-stress é um exame facilmente disponível para a avaliação de alterações segmentares induzidas pelo estresse. Tanto as alterações segmentares observadas em repouso quanto as induzidas pelo estresse são indicativas de doença arterial coronariana. Alterações segmentares que surgem (ou pioram) durante estresse indicam isquemia, já aquelas detectadas em repouso podem representar miocárdio infartado.

O exame apresenta baixo custo, alta disponibilidade, portabilidade e ausência de radiação. Entretanto, requer operador experiente e boa “janela ecocardiográfica” na aquisição de uma imagem adequada, o que pode ser facilitado através da utilização de contraste ecocardiográfico (microbolhas).

4.4.2.2 CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA – SPECT

Muito da experiência adquirida atualmente no estudo da perfusão miocárdica foi obtida com o SPECT. Três radiofármacos destacam-se entre os mais utilizados: tálio-201, tecnécio-99m sestamibi e tecnécio-99m tetrofosmin. O tecnécio-99 tornou-se o mais utilizado graças à sua maior energia, resultando em menor quantidade de artefatos por atenuação. As imagens são obtidas em repouso e após stress. De um modo geral, defeitos fixos e reversíveis costumam ser indicativos de doença arterial coronariana. Enquanto defeitos reversíveis (induzidos pelo stress) refletem isquemia, defeitos fixos representam, principalmente,

miocárdio infartado. As imagens são interpretadas visualmente e com auxílio de quantificação automática. O ventrículo esquerdo é dividido em 17 segmentos – divisão aplicada a todos os métodos de imagem.

O método, hoje, é disponível em grande parte dos grandes centros e informa grande quantidade de dados. Contudo, envolve radiação e apresenta custos considerados elevados.

4.4.2.3 RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA

A utilidade clínica da RNM se torna mais evidente quando estamos diante de um teste negativo, ao reduzir a probabilidade de DAC para um nível igual ou inferior a 20% em pacientes com probabilidade pré-teste intermediária a baixa (<60%). Da mesma forma, diante de um teste positivo em pacientes com probabilidade pré-teste intermediária a alta (>40%), a probabilidade pós-teste deverá exceder, aproximadamente, 80% (18). Ainda no contexto da metanálise realizada por Nandalur e cols., sua principal recomendação diz respeito a pacientes com probabilidade intermediária de DAC, pois tanto um teste positivo quanto negativo conferem uma probabilidade pós-teste aceitável.

Uma limitação das principais metanálises avaliadas consiste no fato de que as técnicas evoluíram desde os primeiros estudos, como a inclusão da angioressonância de coronárias, técnica do “double contrast bolus” e realce tardio.

O American College of Cardiology recentemente recomendou a utilização da RNM em paciente sintomáticos com probabilidade intermediária de DAC com alterações do ECG ou incapacidade de exercitar (35).

4.4.2.4 ANGIOTOMOGRAFIA CORONARIANA

A angiotomografia coronariana, especialmente com multidetectores (64 ou mais canais) permite a rápida aquisição de imagens da anatomia coronariana, de forma não invasiva e com doses progressivamente menores de radiação, graças à modulação de dose. A ausência de lesões estenóticas coronarianas, dado o alto VPN, permite o início de tratamento

medicamentoso, dispensando exames complementares subsequentes – o que se mostra de grande valor especialmente em pacientes com probabilidade intermediária baixa de DAC, inferior a 50% (36). Dentre as limitações conhecidas do método, encontra-se a extensa calcificação, com escores de Agatston > 400 , quando pode haver prejuízo da identificação do lúmen vascular, superestimando as lesões encontradas. A aquisição de imagens também é bastante prejudicada em pacientes com arritmias ou frequência cardíaca elevada (superior a 60 bpm). Embora novos protocolos sejam desenvolvidos frequentemente com o intuito de reduzir exposição à radiação, os valores ficam em torno de 10 mSv (37). Ainda hoje, sua disponibilidade é limitada, com custos inferiores aos da Cintilografia Miocárdica, mas superiores em relação à ergometria.

4.4.2.5 CINEANGIOCORONARIOGRAFIA

Até o presente momento, a cineangiocoronariografia é considerada o padrão-ouro no diagnóstico de doença arterial coronariana. Tanto sua resolução espacial (0,2 mm) quanto temporal (5 ms) são extremamente elevadas, permitindo a determinação do grau de estenose luminal de forma precisa (38). Entretanto, a informação fornecida retrata apenas o estreitamento luminal, sem dados referentes à placa de ateroma em si ou a repercussão funcional da estenose luminal. Desta forma, placas com mesmo grau de obstrução luminal podem determinar graus diferentes de isquemia, na medida em que outros fatores não contemplados pela avaliação anatômica estão envolvidos na vaso-motricidade, como disfunção endotelial, remodelamento vascular, liberação de mediadores vasoconstrictores e vasodilatadores além da presença de colaterais. Quando comparados à análise da reserva de fluxo fracionada (fractional flow reserve - FFR), a acurácia da EVA comparada com FFR foi de 57% e 96% nas lesões moderadas versus graves (39).

Pacientes com insuficiência cardíaca e angina típica apresentam não apenas alta probabilidade de DAC, mas alto risco de eventos cardiovasculares. A Sociedade Europeia de Cardiologia (European Society of Cardiology -ESC), em seu último consenso sobre doença arterial coronarina estável, recomenda que pacientes com angina desenvolvida aos pequenos esforços, configurando maior risco de eventos, sejam submetidos à intervenção coronariana percutânea (30).

4.4.3 EXPOSIÇÃO À RADIAÇÃO E RISCO DE CÂNCER

A aquisição da imagem nos exames de cintilografia miocárdica, angio-TC de coronárias e cineangiocoronariografia requer utilização de radiação ionizante e os riscos de câncer a longo prazo são foco de debates frequentes. A hipótese de “linearidade sem limiar” é a que mais se mostrou adequada, enfatizando-se que mesmo exposições mínimas podem causar aumento no risco de câncer, de forma progressiva de acordo com a magnitude da exposição. As Sociedades de Cardiologia recomendam que a exposição seja tão baixa quanto possível, gerando o acrônimo “ALARA” (*as low as reasonable achievable*).

Ainda assim, considerando-se a radiação média em torno de 10 mSv utilizada em exames como angio-TC e SPECT, o risco atribuível de câncer fatal é de aproximadamente 0,5 caso por 1000 indivíduos expostos na segunda década após exposição. Entretanto, esse risco é mais alto quanto mais precoce for a idade na qual ocorre a exposição, com uma latência de 10 a 15 anos antes que qualquer mudança de risco seja detectável (40, 41).

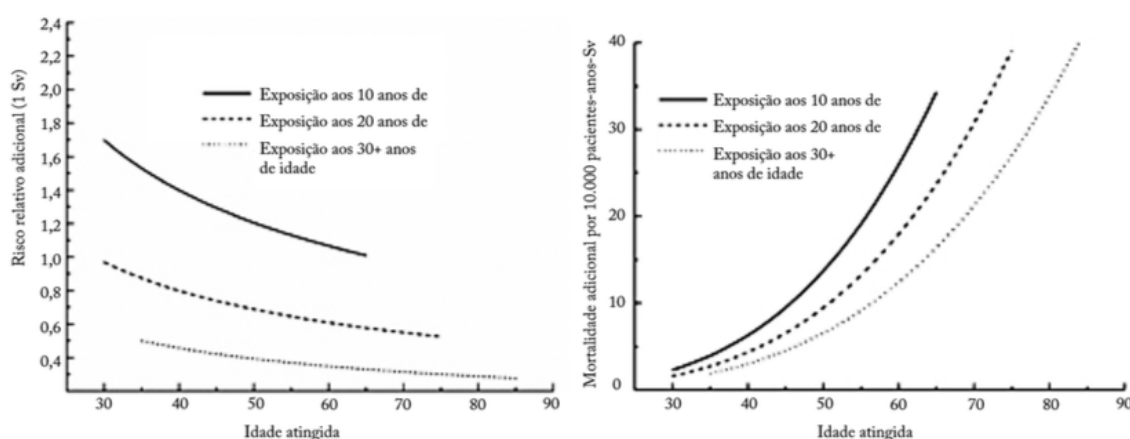


Figura 6. Padrões de idade-tempo para risco de qualquer câncer sólido após exposição a 1 Sv de radiação (40).

4.4.4 DESEMPENHO E RISCOS DOS TESTES DIAGNÓSTICOS

Tabela 1. Desempenho dos testes diagnósticos (RVP = razão de verossimilhança positiva; RVN = razão de verossimilhança negativa)

Testes Diagnósticos	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	RVP	RVN
Exame clínico	86	75	3,44	0,19
Teste Ergométrico (26)	67	71	2,31	0,46
Cintilografia Miocárdica (42)	87	81	4,57	0,16
Eco-stress com Dobutamina (43)	79	87	6,07	0,24
Ressonância Nuclear Magnética (44, 45)	89	76	3,7	0,14
Angiotomografia coronariana (44)	87	91	9,6	0,14
Cinenangiocoronariografia (39)	85,7	36,7	1,36	0,38

Para a determinação dos riscos relacionados ao testes analisados, foram considerados apenas eventos cuja repercussão fosse considerada significativa, capazes de interromper o teste ou gerar repercussão clínica ou hemodinâmica - como claustrofobia, hipotensão, arritmias, infarto, acidente vascular encefálico, parada cardíaca e morte – descritos na tabela 2.

Tabela 2. Principais reações adversas dos testes diagnósticos

Teste Diagnóstico	Reações Adversas	Incidência (%)
Teste Ergométrico (26)	arritmia, IAM, morte	0,11
Cintilografia Miocárdica com Dipiridamol (46)	hipotensão, arritmia, IAM, morte	
Eco-stress com dobutamina (47)	hipotensão, hipertensão, arritmia, IAM, morte	5,6
Ressonância Nuclear Magnética (48)	Claustrofobia	15
Angiotomografia Coronariana (49)	Reações graves, hipotensão pelo isordil	4,1
Cineangiocoronariografia (50)	Dissecção, oclusão do vaso, IAM, sangramento, AVC	11,5

4.5 LEVANTAMENTO DE GASTOS

Os gastos referentes aos métodos diagnósticos, tratamentos habitualmente destinados aos pacientes com resultado positivo para doença coronariana, complicações decorrentes do tratamento, assim como aquelas decorrentes do não-diagnóstico em pacientes que de fato apresentam doença coronariana serão pesquisados através do SUS/SIGTAP e tabelas de procedimentos do SUS em primeiro momento.

4.6 BENEFÍCIOS E RISCOS DO TRATAMENTO

Os benefícios promovidos pelo tratamento clínico são inquestionáveis à luz dos conhecimentos atuais e comparáveis – inclusive em termos de mortalidade, aos promovidos pelos procedimentos de revascularização, tanto percutânea quanto cirúrgica em pacientes com doença arterial coronariana crônica sem disfunção ventricular (51). O ensaio clínico randomizado COURAGE demonstrou que o tratamento clínico não é apenas seguro como eficaz no tratamento da isquemia miocárdica (52, 53). Mesmo nos pacientes com disfunção ventricular, o estudo STICH, hipótese 1, não demonstrou superioridade do procedimento cirúrgico, em termos de mortalidade, nos 5 anos de seguimento – fato que destaca a evolução do tratamento medicamentoso. Estudos longitudinais demonstram que pacientes com angina estável e teste de esforço positivo para isquemia, com ou sem passado de IAM ou DAC documentada angiograficamente, contanto que apresentem boa classe funcional (NYHA I-II), quando tratados clinicamente com AAS, beta-bloqueador, bloqueador de canais de cálcio, nitratos, IECA e estatinas, apresentam bom prognóstico a médio e longo prazo – com uma taxa anual de eventos de 0,8% para morte e 2,2% para IAM não fatal (54). Esses valores foram utilizados na construção da árvore de decisão que, embora não tenha sido a modelagem final da presente tese, foi utilizada e enviada para publicação numa primeira simulação. Desta forma, convencionou-se como tratamento padrão, para fins de modelagem, o uso de AAS associado ao betabloqueador e estatina. Todos os efeitos tiveram suas estimativas ajustadas para o período de 1 ano.

Para o AAS, o benefício em 1 ano foi de 2,47% e efeitos adversos estimados em 0,40% no mesmo período (55).

A estatina apresenta benefício em 1 ano de 4,61% e efeitos adversos em 4,20% (56, 57).

O betabloqueador teve seu benefício estimado 6,85% em 1 ano, assim como efeitos

adversos de 4,84% (58, 59).

A associação das três drogas (AAS, estatina e betabloqueador) foi capaz de promover redução de risco relativo de 13.34% ao ano, com uma taxa de efeitos adversos em 8,91% no mesmo período.

Tabela 3. Riscos e benefícios do tratamento

Medicamentos	Benefício (em 1 ano)	Riscos (em 1 ano)
AAS	2,47	0,4
Estatina	6,85	4,84
Beta-bloqueador	4,61	4,2
Conjunto	13,34	8,91

4.7 VALORES DOS TESTES DIAGNÓSTICOS

Os valores vinculados a cada teste diagnóstico foram extraídos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) e tabelas de procedimentos (60). Entretanto, como a angiotomografia de coronárias e a ressonância nuclear magnética cardíaca – especialmente o exame de estresse, ainda não estão amplamente disponíveis no SUS, seus valores foram extrapolados a partir de informações referentes à tomografia computadorizada de tórax e RNM convencional. Entretanto, considerou-se que, diferente da tomografia simples de tórax, a angiotomografia envolve maior número de insumos – como contraste, medicação beta-bloqueadora, vasodilatadora (nitrito sublingual). Da mesma forma, a RNM autorizada pelo SUS envolve apenas a fase de repouso, sem a etapa do estresse – que é fundamental na pesquisa de isquemia miocárdica. A exemplo do trabalho realizado por Bertoldi e colaboradores, a solução encontrada consistiu em estimar o valor repassado pelo SUS inflacionado proporcionalmente à diferença das modalidades no setor privado, o que gerou valores de \$102,67 dólares e \$203,76 dólares, convertidos em reais a uma taxa de R\$3,20/dólar – respectivamente R\$328,54 e R\$652,03 (61).

Tabela 4. Valores dos principais testes diagnósticos utilizados em Cardiologia conforme repasse do SUS (60)

Exames Diagnósticos	Código	Valor repassado pelo SUS/MS
Teste ergométrico	02.11.02.006-0	R\$ 30,00
Cintilografia Miocárdica, repouso	02.08.01.003-3	R\$ 383,07
Cintilografia Miocárdica, estresse	02.08.01.002-5	R\$ 408,32
Cintilografia Miocárdica, necrose	02.08.01.004-1	R\$ 166,47
Eco-stress	02.05.01.001-6	R\$ 165,00
RNM cardíaca	02.07.02.001-9	R\$ 361,25
TC de tórax	02.06.02.003-1	R\$ 136,41
Cateterismo cardíaco	02.11.02.001-0	R\$ 614,72

4.8 VALORES DO TRATAMENTO

Com base nas medicações consideradas como tratamento padrão de doença arterial coronariana, dado seu impacto na prevenção secundária de eventos e recomendação de utilização conforme os últimos consensos em Doença Arterial Coronariana Crônica, foram catalogados os preços dos medicamentos: AAS/Ácido acetilsalicílico (tamponado ou não) de 100 mg; sinvastatina 20mg ou 40 mg/atorvastatina 20 ou 40 mg e atenolol 25 mg ou 50 mg.

Os dados relacionados à compra e venda de medicamentos foram extraídos do Portal de Compras do Governo Federal, selecionando-se o período máximo permitido de ano, entre 01/06/2014 e 01/06/2015 (62).

Os valores fornecidos através da análise dos dados dos pregões abaixo citados referem-se ao valor unitário de cada medicamento selecionado. Para a obtenção do valor anual gasto, foi considerada a posologia usual, com cálculo da dose diária sendo, em seguida, multiplicado pelos 365,25 dias anuais.

Foram considerados cenários que contemplassem as doses mais comumente utilizadas (AAS associado à estatina e ao beta-bloqueador) e pequenas variações entre drogas dentro da mesma classe medicamentosa.

Tabela 5. AAS e versões comercializadas junto às unidades pesquisadas (Unidade administrativa de serviços gerais - UASG):

AAS - Dose	UASG	Preço	Valor Anual (100 mg/dia/ano/paciente)	Pregão
100 mg	INC	R\$ 0,020	R\$ 7,305	00071/2014
100 mg tamponado	UFES	R\$ 0,100	R\$ 36,525	00141/2014

Tabela 6. Sinvastatina e versões mais frequentemente comercializadas

Sinvastatina / Dose	UASG	Preço unitário	Valor Anual (40 mg/dia/ano/paciente)	Pregão
20 mg	EBSERH	R\$ 0,0559	R\$ 40,834	00007/2014
40 mg	INC	R\$ 0,1200	R\$ 43,830	00042/2015
Atorvastatina/Dose				
20 mg	INC	R\$ 0,3100	R\$ 226,455	00018/2015
40 mg	INC	R\$ 0,5500	R\$ 200,887	00042/2015

Tabela 7. Atenolol e versões mais frequentemente comercializadas

Atenolol / Dose	UASG	Preço unitário	Valor anual (50 mg/dia/ano/paciente)	Pregão
25 mg	INC	R\$ 0,0200	R\$ 14,610	00071/2014
50 mg	INCA	R\$ 0,0249	R\$ 9,094	00011/2015

Desta forma, o valor gasto anualmente por paciente com um tratamento composto por AAS 100 mg/dia, Atenolol 50 mg/dia e Sinvastatina 40 mg/dia poderia oscilar entre R\$ 57,233 e 94,965 – neste último caso considerando-se o uso do AAS tamponado. Caso a estatina escolhida fosse a atorvastatina, os valores partiriam de R\$ 217,28, podendo atingir R\$ 277,59.

4.9 MODELAGEM ESTATÍSTICA

O desempenho do exame clínico e dos 5 métodos diagnósticos selecionados foi avaliado em uma coorte hipotética, em pacientes cuja probabilidade pré-teste, considerada intermediária, oscilava entre 20 e 60% - tomando-se como base os valores do limiar de diagnóstico e tratamento do teste ergométrico. Embora alguns trabalhos definam probabilidade intermediária valores entre 10-90%, os limites descritos acima apresentam maior plausibilidade clínica.

Uma vez obtidas as informações acerca do desempenho de cada um dos cinco testes analisados, assim como seus riscos e efeitos adversos do tratamento, foi possível obter os limiares de diagnóstico e tratamento para cada teste em questão – conforme será explicitado adiante, por meio de um algoritmo desenvolvido por Pauker e colaboradores. Embora a cinenagiocoronariografia não tenha sido incluída no modelo inicial como um teste inicial, dado que o objetivo da tese é justamente a escolha da melhor estratégia para evitar levar ao cateterismo pacientes com maior probabilidade de coronariografias normais ou apenas aqueles nos quais se planeja uma intervenção, o método considerado padrão ouro também foi avaliado em relação à FFR, uma vez que a informação funcional supera o dado anatômico na tomada de decisão na maioria dos cenários clínicos.

Conforme os limiares de diagnóstico e tratamento do TE, considerou-se que pacientes com probabilidade pré-teste inferior a 20% apresentam baixo risco e, portanto, podem ser observados e/ou receber medidas de prevenção primária. Pacientes com probabilidade pré-teste de 60% ultrapassam o limiar de tratamento e, portanto, não necessitam de estratificação para obtenção do diagnóstico.

No primeiro modelo – “Caminho Mínimo”, partindo-se de valores iniciais de 20%, a probabilidade pré-teste de doença oscilou até valores iguais a 60%. Para fins de cálculo, a probabilidade pré-teste foi convertida em odds, por meio da seguinte fórmula: $\text{Odds} = \text{probabilidade} / (1 - \text{probabilidade})$. Através da razão de verossimilhança de cada um dos cinco testes foi possível obter o odds pós-teste para cada paciente com probabilidade pré-teste entre 20-60%, multiplicando-se Odds pré-teste pela razão de verossimilhança. Feita esta etapa, o Odds pós-teste era novamente convertido em probabilidade pós-teste através da fórmula: $\text{Probabilidade} = \text{Odds} / (1 + \text{Odds})$.

Em cada circunstância, existe a chance de erro inerente ao processo. Sendo assim, mesmo ao reduzir a probabilidade pós-teste a valores inferiores a 20%, assume-se o risco de não diagnosticar e, portanto, não tratar, pacientes com chance nada desprezível de DAC (cujo resultado seria um falso negativo). Alguns testes apresentam capacidade de reduzir a probabilidade de doença a tal patamar que a mortalidade se aproxima da apresentada pela população geral (alto valor preditivo negativo) e essa propriedade é fundamental nesse contexto. Esses resultados foram foco de atenção na medida em que é justamente nesse grupo de pacientes com doença e sem tratamento onde ocorre, proporcionalmente, a maior taxa de eventos cardiovasculares. Da mesma forma, ao assumir uma probabilidade pós-teste de DAC como 60%, por exemplo, considera-se a chance de 40% do diagnóstico inadequado de DAC, ou seja, falso-positivo, com os riscos inerentes ao tratamento desnecessário.

Esse primeiro modelo permitiu, de antemão, saber em quais cenários um determinado teste seria suficiente – ou não, para confirmar ou afastar doença. O conceito de caminho mínimo foi utilizado também para obter informações sobre o teste mais barato na obtenção do diagnóstico correto, ou seja, probabilidade pós-teste acima de 60%.

A modelagem do problema em questão foi construída com base na árvore de decisão (Figura XXX), onde o desempenho dos 5 métodos diagnósticos selecionados foi avaliado na mesma corte hipotética de pacientes com probabilidade pré-teste intermediária para doença arterial coronariana – nos valores pré-determinados entre 20 e 60%.

Os valores de sensibilidade e especificidade de cada um dos cinco testes diagnósticos foram extraídos de metanálises descritas anteriormente – e esses valores determinaram a frequência de pacientes adequadamente ou erroneamente diagnosticados.

Cada teste diagnóstico apresentou duas possibilidades de diagnóstico – positivo e negativo; em cada um desses resultados existia a possibilidade do paciente ter DAC ou não (verdadeiro positivo – com DAC diagnosticada/ falso negativo – DAC não diagnosticada/ falso positivo – DAC erroneamente diagnosticada/ verdadeiro negativo – DAC adequadamente excluída) e, para cada uma dessas 4 possibilidades vinculou-se o desfecho dicotômico óbito x sobrevida, considerando-se que todos os pacientes com teste positivo – tendo ou não DAC, receberam tratamento medicamentoso e o benefício correspondente em termos de redução de desfechos se apresentassem a doença.

Quando um único teste não fosse capaz de atingir o objetivo proposto, um segundo exame diferente do primeiro seria realizado obedecendo coerência clínica. Sendo assim, considerando-se o desempenho do teste ergométrico e confirmar ou afastar DAC, foram delineados 3 cenários para fins de modelagem:

CENÁRIO 1: pacientes com probabilidade pré-teste de DAC entre 20 e 35%

Nessas circunstâncias, um teste ergométrico negativo afasta o diagnóstico de DAC e mesmo um teste positivo, considerando-se essa probabilidade pré-teste, não confirma doença, requerendo, para tal, um segundo exame. Todos os demais quatro testes foram testados e comparados ao teste padrão. Conforme a análise prévia pelo “caminho mínimo”, todos os demais 4 testes foram capazes de confirmar ou descartar doença sem necessidade de exames sequenciais.

CENÁRIO 2: pacientes com probabilidade de DAC entre 40 e 60%

Nesse segundo cenário um teste ergométrico positivo fecha o diagnóstico, assim como os demais. Entretanto, ele não foi suficiente para afastar doença. Sendo assim, mesmo diante de um resultado negativo, nessa faixa de probabilidade pré-teste de doença, um segundo exames deveria ser feito para afastá-la como diagnóstico suspeito. O mesmo ocorreu em relação ao Eco-stress, que não foi capaz de afastar doença em pacientes com probabilidade superior a 53%.

CENÁRIO 3: pacientes com probabilidade pré-teste de DAC entre 36 e 39%

Nesses pacientes sempre será necessário um segundo exame após o TE para confirmar ou descartar DAC. Desta forma, foram simuladas combinações do teste ergométrico com os demais 4 exames.

Em relação aos eventos, foi considerado o desfecho dicotômico óbito/vivo e não diagnóstico correto, dada a maior relevância do primeiro. Para cada resultado do teste existia a “chance” de óbito no prazo estipulado de 10 anos. A probabilidade de IAM não fatal foi incluída nos ramos referentes aos pacientes com DAC que sobreviveram após a estratificação – tendo apresentado teste positivo ou negativo. A frequência e os custos do IAM não fatal foram incorporados e ajustados à frequência do evento em cada ramo, sabidamente mais expressiva em pacientes com DAC não tratada por terem apresentado teste negativo (falso

negativo). Nos pacientes sem DAC, a mortalidade por IAM foi considerada desprezível, motivo pelo qual utilizou-se mortalidade geral. Para o cálculo da mortalidade em cada braço, considerou-se que apenas os pacientes com testes positivos receberam o tratamento padrão para DAC descrito acima (AAS, estatina, beta-bloqueador). Nos pacientes coronariopatas que não receberam tratamento o risco de morte em 10 anos foi de 16,7%, IAM não fatal de 25,4% e procedimentos de revascularização de 58,7%. Dado que o tratamento medicamentoso promoveria uma redução do risco relativo de desfechos de 0,79, os pacientes coronariopatas devidamente tratados apresentariam uma taxa de mortalidade de 13,2% (NNT=29), de IAM não fatal de 19,9% (NNT=19) e revascularização de 46,1% (=NNT 8). Inferiu-se que pacientes sem DAC não sofreram IAM – ou apresentaram incidência desprezível do evento, com mortalidade idêntica à da população geral, cuja taxa foi extrapolada da análise da tabela de vida do IBGE, considerando-se a média ponderada da mortalidade de uma mulher com 65 anos e um homem com 55 anos ao longo de 10 anos, dados extraídos pela comparação do sexo e idade dos cenários nos quais os pacientes seriam considerados como de probabilidade intermediária por Diamond e Forrester caso apresentassem angina.

Para a análise de custo-efetividade, somaram-se os custos do teste, os custos do tratamento (o custo do tratamento apenas foi incorporado quando o teste foi positivo, tendo ou não doença coronariana, ou seja, nos VP tratados e os FP tratados) e os custos das internações decorrentes de eventos. Os custos da internação por IAM foram considerados distintos - caso o paciente tenha evoluído para óbito ou não e incorporados ao braço “vivo”, multiplicando-se a probabilidade do IAM não fatal pelo custo inerente ao seu diagnóstico e tratamento – incluindo-se a internação.

4.9.1 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Na análise de sensibilidade foram realizadas simulações oscilando-se todas as variáveis incorporadas nos três cenários representados em cada árvore de decisão, tomando-se como limites valores 50% acima e 50% abaixo da média estipulada. Apenas a probabilidade pré-teste de DAC oscilou em torno de valores pré-determinados nos 3 cenários delineados acima.

5 RESULTADOS

As informações acerca dos riscos e benefícios dos testes e também do tratamento padrão de DAC, ao serem contempladas na determinação dos limiares de diagnóstico e tratamento conforme sugerido no trabalho emblemático de Pauker e colaboradores, permitiram gerar os seguintes valores discriminados na tabela 8 (22).

Tabela 8. Limiares de diagnóstico tratamento dos diferentes métodos diagnósticos

Testes Diagnósticos	Limiar Diagnóstico (%)	Limiar Terapêutico (%)
Teste Ergométrico	22	58
Cintilografia Miocárdica	12	80
Eco-stress com Dobutamina	10	72
Ressonância Nuclear Magnética	16	80
Angiotomografia Coronariana	6,7	81
Coronariografia	34	61

De acordo com a modelagem do “caminho mínimo”, entre as probabilidades pré-teste de 20% e 60%, o ECO-Stress e a angiotomografia de coronárias foram os únicos exames aptos a confirmar o diagnóstico em todas as probabilidades pré-teste de DAC testadas, com os respectivos valores – R\$165,00 e R\$328,54. Entretanto, para afastar DAC, apenas a angiotomografia foi suficiente como exame único. O teste ergométrico isoladamente confirmou doença, quando positivo, apenas entre as probabilidades pré-teste de 40% a 60% e afastou doença, quando negativo, entre as probabilidades pré-teste de 20% a 35%. A cintilografia, quando negativa, afastou doença em todas as probabilidades testadas, mas foi capaz de confirmar DAC apenas quando a probabilidade pré-teste de doença superou 25%, a um valor de R\$791,39. A RNM confirmou doença, quando positiva, acima de 28% de probabilidade pós-teste e afastou doença em todas as faixas testadas, a um valor de R\$ 652,03.

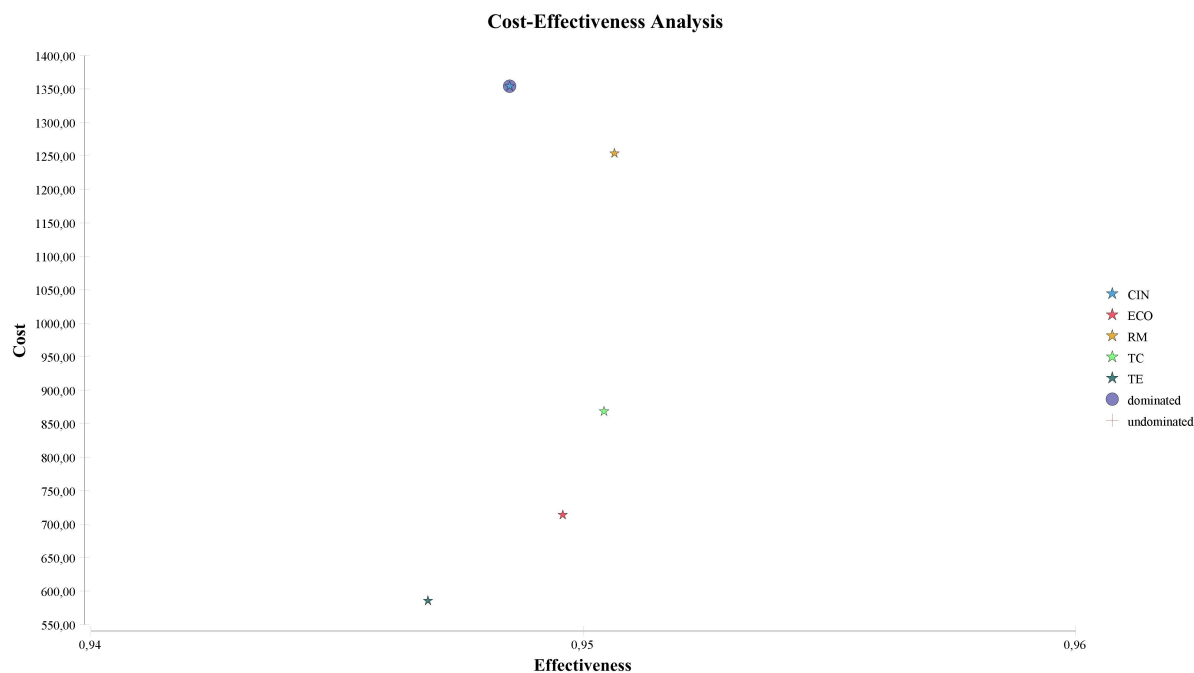
Com a modelagem através da árvore de decisão, no primeiro cenário – composto de pacientes com menor probabilidade de doença, o teste ergométrico superou todas as demais estratégias em termos de custo-efetividade em redução de mortalidade, enquanto a cintilografia foi dominada por todas as outras.

Tabela 9. Resultados da árvore de decisão – cenário 1

Teste	Custo	Efetividade	Custo-efetividade incremental	Custo incremental	Efetividade incremental
TE	585,7008908	0,94684765	0	0	0
Eco	713,9212817	0,949585	46841,06558	128,2203909	0,0027
TC	868,4653705	0,950425	79043,00101	282,7644797	0,0036
RNM	1253,803993	0,950635	176403,8449	668,1031019	0,0038
Cintilo	1354,114226	0,94850665	768,4133354		

TE – teste ergométrico; Eco – eco-stress; TC – angiotomografia de coronárias;
RNM – ressonância nuclear magnética; Cintilo – cintilografia micárdica.

Todos os testes apresentaram uma efetividade similar, porém a razão de custo efetividade incremental evidenciou valores bastante distintos – e elevados, para salvar uma vida, quando comparou-se as demais estratégias ao teste ergométrico. Como a cintilografia foi dominada em todos os cenários, ainda que seus valores fossem 50% inferiores aos praticados na atualidade, não gerou valores de RCEI. Escolhendo-se o Eco-stress ao invés do TE, o segundo exame mais custo-efetivo nesse cenário, o valor pago para salvar uma vida oscilaria em torno de R\$46.841, 06.

**Figura 7.** Análise de custo-efetividade

TE – teste ergométrico; ECO – eco-stress; TC – angiotomografia de coronárias;
RM – ressonância nuclear magnética; CIN – cintilografia micárdica.

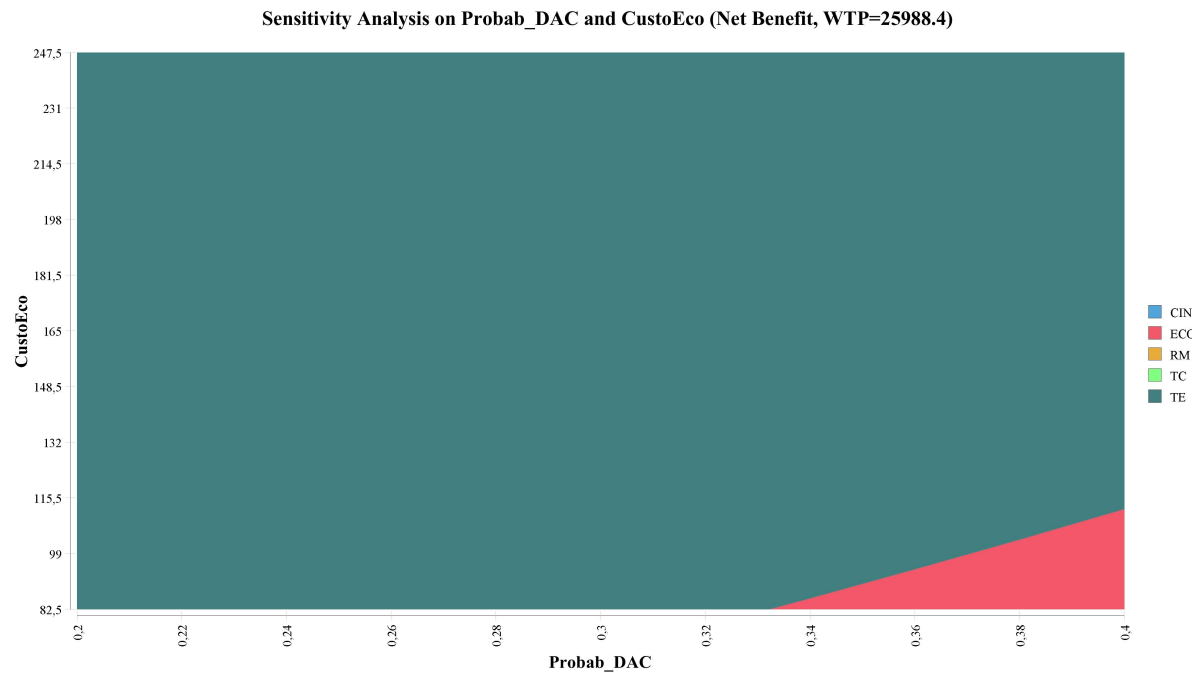


Figura 8. Análise de sensibilidade considerando-se o ECO-Stress como método alternativo
 TE – teste ergométrico; ECO – eco-stress; TC – angiotomografia de coronárias;
 RM – ressonância nuclear magnética; CIN – cintilografia micárdica.

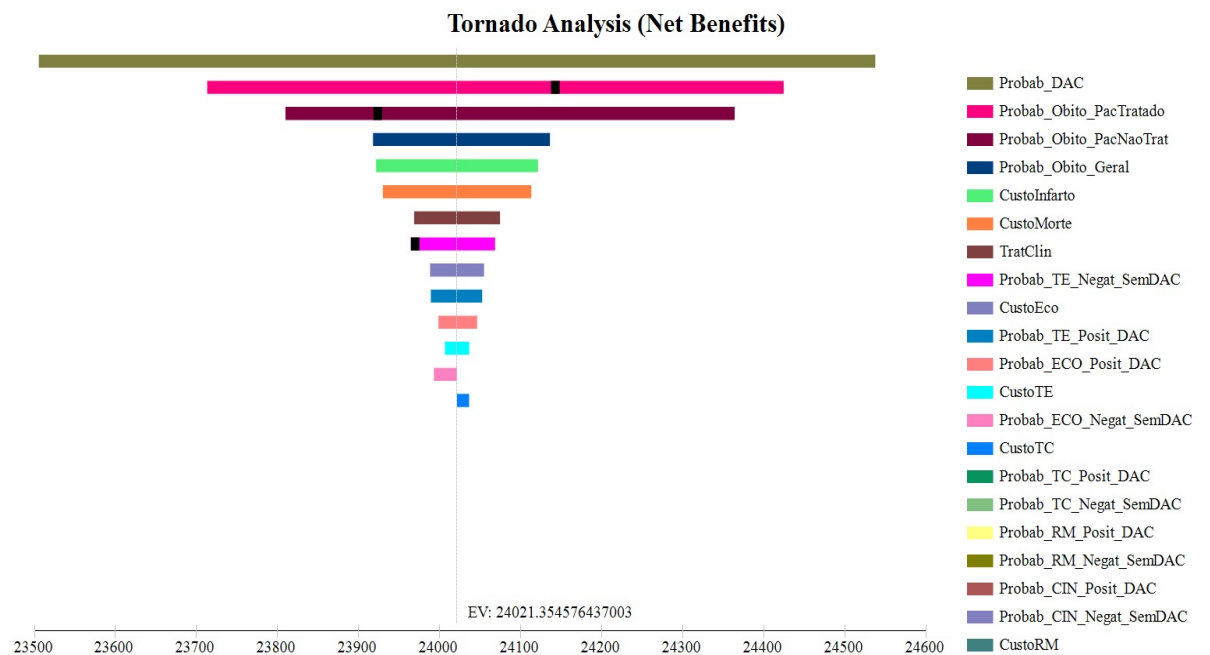


Figura 9. Gráfico do tornado com dados da análise de sensibilidade – cenário 1

Entretanto, no segundo cenário, composto de pacientes com maior probabilidade de DAC – entre 40 e 60%, ainda que o TE ainda se configure como uma estratégia custo-eficaz, a angiotomografia de coronárias se revelou o método mais custo-efetivo quanto maior a probabilidade pré-teste de doença, iniciando sua preponderância a partir de valores em torno de 53%. Se o valor pago pela angiotomografia fosse abaixo de R\$262,83 ela se tornaria o método mais custo-efetivo mesmo em probabilidades menores de doença coronariana – como acima de 35%. Utilizando-se a angiotomografia de coronárias ao invés da TE, o valor a ser pago para salvar uma vida salva ficaria em torno de R\$28257,22.

Tabela 10. Resultados da árvore de decisão – cenário 2

Teste	Custo	Efetividade	Custo-efetividade incremental	Custo incremental	Efetividade incremental
TE	892,7778828	0,91491225	0	0	0
Eco	1117,971755	0,91232925	-87183,07082	225,1938719	2182,870655
TC	1194,077618	0,925575	28257,22583	301,2997347	0,01066275
RNM	1563,418655	0,925925	1055260,106	369,341037	3,50E-04
Cintilo	1685,542618	0,925575	-348925,6086	122,123963	

TE – teste ergométrico; ECO – eco-stress; TC – angiotomografia de coronárias;
RM – ressonância nuclear magnética; CIN – cintilografia micárdica.

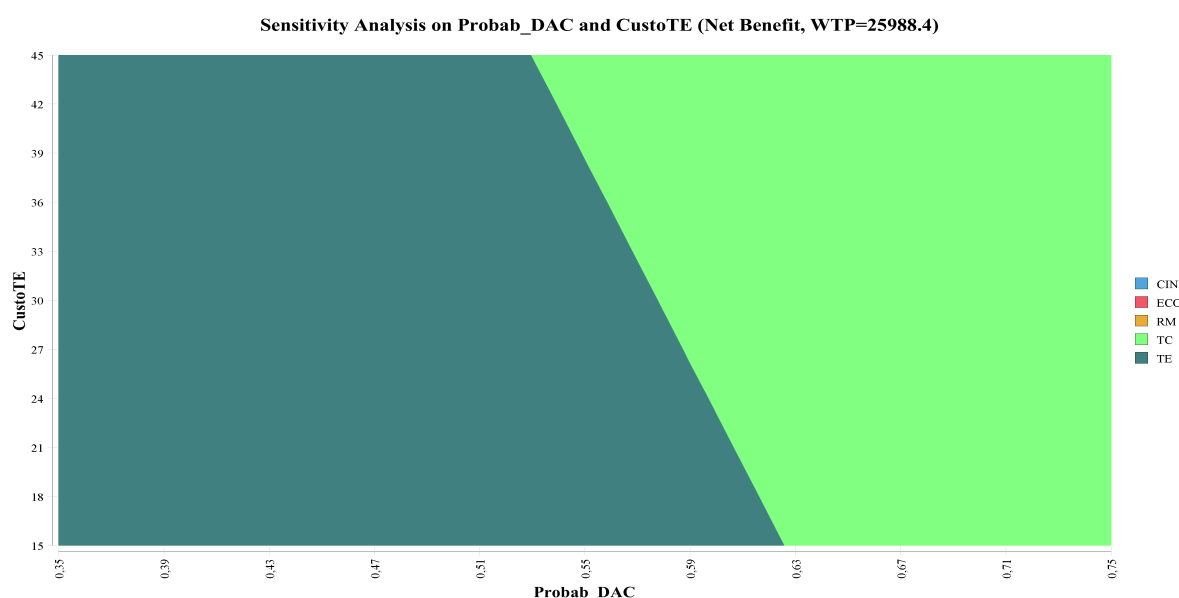
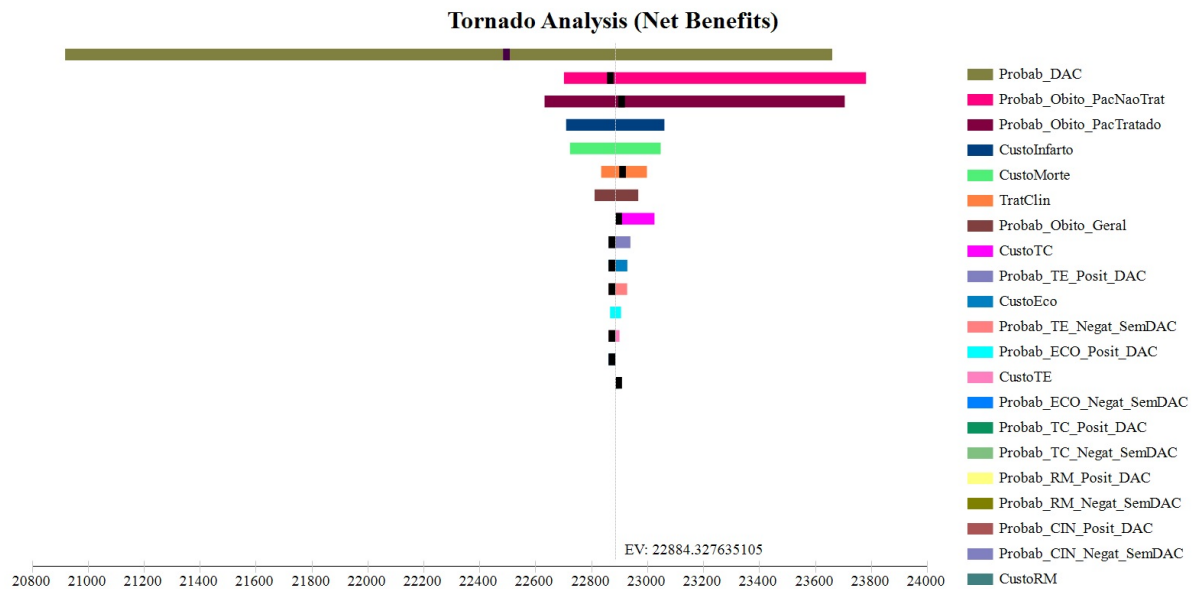
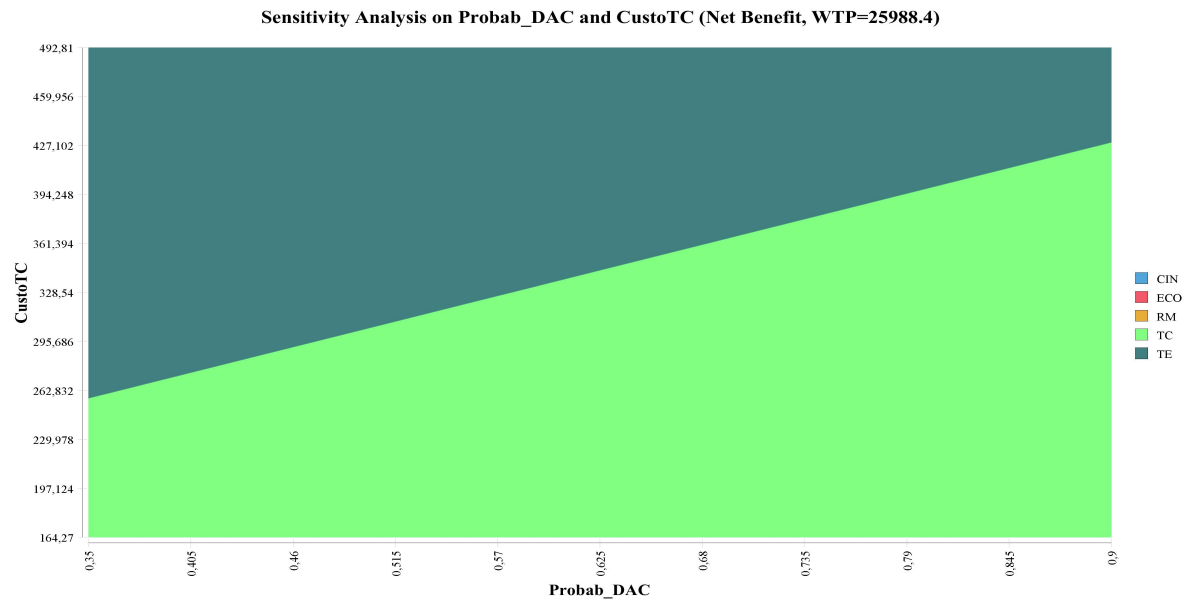


Figura 10. Análise de sensibilidade considerando-se a probabilidade de DAC e o custo do TE no cenário 2
TE – teste ergométrico; ECO – eco-stress; TC – angiotomografia de coronárias;
RM – ressonância nuclear magnética; CIN – cintilografia micárdica



6 DISCUSSÃO

As manifestações de doença coronariana estável, através do relato de angina – ou equivalente anginoso, fazem parte de um cenário bastante frequente em todos os níveis de complexidade. Na atenção primária, cerca de 15% dos pacientes com queixas anginosas apresentam doença coronariana. Esses números podem atingir valores acima de 22% dos atendimentos de emergência e até 28% em clínicas cardiológicas. O exame clínico é uma ferramenta poderosa e como tal deve ser encarada frente à necessidade de instituir medidas relativamente simples e pouco onerosas diante da suspeita de coronariopatia. Anamnese e exame físico devem ser o primeiro passo para guiar a avaliação clínica antes de se considerar a realização de testes diagnósticos. Tanto a utilização inadequada dos finitos recursos da Saúde quanto à falha no diagnóstico de DAC têm impacto direto nos custos e desfechos clínicos aos quais esses pacientes estão sujeitos. Modelos preditivos podem – e devem, auxiliar a tomada de decisão. O escore de Framingham, Qrisk e ASSIGN são exemplos de escores preditores de risco – entretanto eles não foram validados em pacientes com dor torácica (63-65). A recomendação produzida pelo National Institute of Health and Care Excellence também foram desenvolvidas através de um único estudo publicado em 1993 – que pode superestimar o risco de CAD na atenção primária (66). Estudos mais recentes podem revelar uma estimativa mais acurada do risco de CAD em cenários distintos (66). Em 2016, Ayerbe e colaboradores realizaram uma revisão sistemática justamente buscando estudos que pudessem trazer dados referentes às ferramentas clínicas para diagnóstico de DAC em pacientes com sintomas de início recente (67). O estudo realizado por Bosner e colaboradores, em 2010, levou em consideração pequeno número de variáveis, com alto valor preditivo negativo e resultados consistentes em sua validação, a partir das seguintes informações: idade, sexo, DAC conhecida ou não, dor à palpação, piora da dor com exercício (68). Genders e colaboradores, em 2012, produziram um modelo preditivo desenvolvido em 11 países, com o primor de realizar calibração, medidas de reclassificação e validação, inclusive gerando reclassificação de 35% dos pacientes estratificados inicialmente apenas pela idade, sexo e característica da dor – utilizando, para tal, dados como idade, sexo, características da dor, diabetes, HAS, dislipidemia, tabagismo e IMC (69).

A utilidade de um determinado teste está fortemente associada à sua capacidade de elevar ou reduzir a probabilidade da enfermidade suspeita a um patamar tal que permita observar ou tratar. Sendo assim, a razão de verossimilhança de cada teste se tornou uma

ferramenta fundamental nesse sentido, fazendo com que os dados isolados de sensibilidade e especificidade já não revelem tão claramente seu poder discriminatório. Desta forma, ocorre uma transição do raciocínio determinístico, no qual a interpretação dos resultados é feita de forma dicotômica – ter ou não doença, e passamos a lidar com a probabilidade de ter ou não doença, com os riscos inerentes a cada interpretação (tratar saudáveis e não diagnosticar doentes). As propriedades de um determinado teste podem mudar conforme a população em análise e isto necessita ser levado em consideração pelo médico ao se questionar se determinado exame terá o mesmo desempenho no seu paciente. Quando a doença é mais extensa e prevalente, a razão de verossimilhança se afasta do 1 (sensibilidade aumenta), ao passo que, quando a gravidade ou prevalência diminuem, a RV se aproxima de 1 (sensibilidade reduz). Para que o entendimento baseado na análise Bayesiana se aproxime do objetivo proposto, é absolutamente necessário que a estimativa da probabilidade pré-teste de doença seja feita de forma adequada, através do uso das inúmeras ferramentas disponíveis e previamente citadas no texto. Ainda que a estimativa da probabilidade pré-teste possa não ser tão precisa, uma alternativa é variá-la dentro do grau de incerteza e observar, através da multiplicação dos limites de odds pré-teste pelas razões de verossimilhança, se determinado resultado será influenciado por uma maior ou menor probabilidade pré-teste. Ter em mente os limiares de diagnóstico e tratamento são um exercício absolutamente necessário e esses limiares devem ser individualizados para cada exame em questão, dado que o desempenho dos mesmos muda com a aquisição de novas tecnologias e seus riscos precisam ser contemplados. Uma cineangiocoronariografia, por exemplo, pode não apenas induzir procedimentos desnecessários de revascularização percutânea ou cirúrgica, como causar complicações – a exemplo de hematomas, pseudoaneurisma, infecção, isquemia de membros, AVC, insuficiência renal, dissecação, infarto e morte, dentre outras complicações relacionadas ao contraste e radiação (50). Pelo exposto, é inaceitável que tanto no Brasil quanto em outros locais do Mundo, seja tão alta a taxa de exames sem lesões obstrutivas – podendo atingir valores em torno de 60% do total de procedimentos realizados. Segundo trabalho realizado por Patel e colaboradores, apenas 64% dos pacientes avaliados foram submetidos à estratificação não invasiva antes do cateterismo. Destes, 51,9% apresentaram resultado alterado, dos quais apenas 9% demonstraram critérios de alto risco (70). No cenário brasileiro, em pacientes de São Paulo e Curitiba que foram submetidos ao cateterismo cardíaco, a grande maioria não teve documentação de carga isquêmica. Mesmo em pacientes do INCOR, reconhecido centro de referência, apenas 24,3% dos pacientes com DAC estável submetidos à

revascularização realizaram testes não invasivos antes do procedimento (71). Estudos como esses reforçam a premissa de que o maior valor dos testes não invasivos reside na sua informação prognóstica e não diagnóstica. Para a obtenção da informação diagnóstica os testes não invasivos apresentam baixo valor incremental em relação à estratificação clínica (c-index = 0,75 contra 0,74 para os achados dos testes não invasivos) (70). A cinenangiocoronariografia deve ficar reservada aos pacientes de maior risco nos quais se planeja um procedimento de revascularização. Mais importante que atingir o diagnóstico correto é compreender de que forma os testes - e as condutas que são tomadas de posse dos resultados, podem promover redução de eventos, seja IAM ou morte. Desta forma, diferente das publicações mais recentes, o objetivo fim do presente trabalho – e o que o torna original, sempre foi redução de mortalidade e não apenas o diagnóstico correto.

Não é surpreendente que a estratégia mais custo-efetiva em pacientes com menor probabilidade de DAC seja, até o presente momento, a mais recomendada pelo Ministério da Saúde. Os resultados também reforçam a premissa de que “ a clínica é soberana”, uma vez que o exame clínico pode assumir desempenho similar ou mesmo superior a alguns testes diagnósticos, com sensibilidade tão elevada quanto 0,98, especificidade de 0,71 e área sobre a curva ROC 0,95 – mostrando-se uma ferramenta superior mesmo quando comparada ao estudo de Diamond e Forrester (72). Para que o resultado encontrado seja reprodutível na prática clínica, é fundamental que a determinação da probabilidade pré-teste seja precisa. Ainda que não seja a mais acurada, a tabela de Diamond e Forrester ainda é a mais utilizada na prática clínica e justamente por este motivo que a modelagem foi construída com base nela. Para que o Eco-stress, a segunda estratégia mais efetiva em pacientes de menor probabilidade de DAC, superasse o TE, deveria haver uma redução do valor repassado pelo SUS ou um aumento da probabilidade pré-teste de DAC. O último Consenso Europeu de DAC estável o recomenda como primeiro exame em pacientes com probabilidade intermediária alta de doença (30). A acurácia limitada do teste de esforço fez com que a estratégia iniciada por ele requeira um segundo exame para confirmar ou eventualmente descartar doença. Por tal motivo, a angiotomografia o superou em probabilidades intermediárias altas de doença coronariana. Embora não seja o escopo do presente trabalho a incorporação de tecnologia em Saúde, dado que essa análise envolve variáveis distintas e altamente complexas não contempladas na tese, é digno de nota o valor que tornaria a angiotomografia de coronárias custo-efetiva - similar aos praticados por outros métodos já disponíveis no SUS e inferior à cintilografia miocárdica - o segundo exame mais solicitado

para diagnóstico de DAC.

Nos Estados Unidos o principal teste não invasivo utilizado é a cintilografia miocárdica, seguido do ECO-Stress, TE, Tc Cor e RNM (70). No Brasil, o TE ainda configura como a principal forma de estratificação não invasiva (71). Um evento comumente observado é a utilização de testes em série para confirmar um diagnóstico. Entretanto, especialmente na cardiologia, muitos testes são relacionados ao demonstrarem o mesmo fenômeno. Sendo assim, a aplicação de um segundo teste pode acrescentar pouca informação, mas gera resultados equivocados ao aplicarmos a razão de verossimilhança sequencialmente (19).

Considerando-se o fato de que nem toda lesão obstrutiva gera isquemia tecidual, a comparação entre os métodos anatômicos e funcionais é passível de críticas, pois um mesmo paciente poderia obter o diagnóstico de DAC obstrutiva pela angio-TC sem positividade em outra prova funcional – não por falha do método, mas pela ausência de repercussão hemodinâmica das lesões apresentadas. Um outro ponto é o fato das informações prognósticas advirem, predominantemente, dos dados obtidos através de provas funcionais, como capacidade funcional, carga isquêmica, alteração da FE durante esforço e recuperação, dentre outras informações. Desta forma, uma das consequências da utilização de um método anatômico como exame inicial – e que não foi contemplada na modelagem inicial, seria a eventual necessidade de um método funcional em caso de dúvida em relação à repercussão de uma lesão obstrutiva e a possibilidade de indicar mais procedimentos de estratificação invasiva através desse método. Entretanto, em trabalho realizado por Cerci e colaboradores, pacientes de Curitiba e São Paulo que foram investigados inicialmente através da angiotomografia como exame inicial, embora mais frequentemente tenham sido levados à cinescintigrafia, isso não ocasionou maior taxa de revascularização. Nesse trabalho, os custos relacionados aos procedimentos e tratamentos invasivos representaram 59,7% dos custos diretos do SUS em São Paulo e 87,2% em Curitiba. Alarmante foi a constatação de que a grande maioria dos pacientes revascularizados não obteve a documentação da carga isquêmica previamente ao procedimento – ao menos dentro do SUS (71). Da mesma forma, no estudo PROMISE, os pacientes estratificados com prova anatômica ou funcional apresentaram resultados semelhantes (73).

Diante do desenvolvimento e disponibilidade de novas tecnologias em saúde, com gastos e complexidades crescentes, fato particularmente frequente na atenção terciária, a

análise de custo-efetividade se mostrou uma medida bastante solidificada para a tomada de decisão frente à alocação de recursos em Saúde. Em estudos de custo-efetividade, a medida mais importante é a razão de custo-efetividade incremental (RCEI), que quantifica o custo a ser pago pelo benefício adicional – frequentemente medido em anos de vida ajustados para a qualidade (QALY), proporcionado pela tecnologia em questão. Essa ferramenta econômica contempla peculiaridades locais, como diferenças nos custos das tecnologias, características da população de um determinado local, assim como organização dos serviços de saúde. Como considerou-se que não haveria distinção entre QALY nos diferentes métodos, dado que a utilidade da sobrevivência, IAM e óbito seria o mesmo independente do teste, não houve prejuízo de interpretação expressar os resultados da forma escolhida – e não em QALY.

Nos EUA, por exemplo, o limiar de \$50.000 dólares/QALY surgiu da custo-efetividade da hemodiálise no período de um ano. Na atualidade, esse limiar já oscila entre 50.000 e 100.000 dólares nos estados norte-americanos. No Reino Unido, esses valores situam-se entre £ 20.000 e £30.000. Shiroiwa e colaboradores analisaram o limiar de custo-efetividade por ano de vida ganho ajustado pela qualidade no Japão, Coréia, Taiwan, Austrália, Reino Unido e Estados Unidos e encontraram os seguintes valores JPY 5 million (Japão), KWN 68 million (Coreia), NT\$ 2.1 million (Taiwan), £23 000 (Reino Unido), AU\$ 64 000 (Australia), and US\$ 62 000 (EUA)(74). Diante da grande variação e arbitrariedade na determinação dos mesmos – o que dificulta comparações no processo de tomada de decisão, surgiu a proposta, já adotada, de ajustar esse limiar conforme o PIB per capita.

Patterson et al compararam ergometria, SPECT, PET e CAT para diagnóstico de DAC estável no sistema público de saúde norte-americano ao longo da perspectiva de 10 anos, onde deveria ser escolhida a tecnologia com menor custo por variação de QALY, sem possibilidade de reestratificação. Neste estudo, para uma probabilidade pré-teste de até 70%, o PET foi o método que demonstrou menor custo/QALY, enquanto o CAT se mostrou uma escolha mais adequada para pacientes com probabilidade pré-teste superior a 70% (75).

Ainda no contexto norte-americano, Kuntz et al avaliaram ergometria, eco-estresse, e SPECT através de modelos de Markov com horizonte temporal ao longo da vida, utilizando o conceito de escolha de tecnologia baseada em limiar de WTP. As razões de custo-efetividade incrementais encontradas em um cenário de pacientes com probabilidade intermediária para DAC foram de US\$ 57.700/QALY para ergometria contra nenhum teste, US\$ 41.900/QALY

para eco-estresse comparado à ergometria, US\$ 54.800/QALY para SPECT contra ergometria e US\$ 36.400/QALY para CAT em relação ao eco-estresse. Desta forma, o eco-estresse e a ergometria foram alternativas adequadas para a estratificação de pacientes com risco baixo ou moderado (76).

A determinação de um valor apropriado a ser pago pelo benefício adicional tem sido alvo de discussão, pois a determinação de uma quantia arbitrária pode representar impacto orçamentário diverso conforme a economia na qual o cenário está sendo analisado. No Brasil, não há disponível um valor oficial que se convencionou chamar de “disposição para pagar” (do termo em inglês “willingness to pay”) em relação aos procedimentos no País. Entretanto, a OMS recomenda um limiar entre 1 e 3 vezes o valor do produto interno bruto (PIB) per capita em países em desenvolvimento (77). Considerando-se o panorama econômico em 2016, o valor do PIB/percapita seria algo entre de US\$ 15000 e US\$ 45000. Muitas críticas surgem desses valores e os praticados na atualidade – e recomendados por agências que analisam incorporação de tecnologias em Saúde, já se aproximam de valores entre 0,6 a 0,8 PIB/percapita.

7 LIMITAÇÕES:

Como o propósito do presente trabalho é uma melhor estratificação dos pacientes candidatos à cineangiocoronariografia, o cateterismo diagnóstico não foi cogitado como uma das opções diagnósticas iniciais. Considerou-se, nesse modelo, que ele não é essencial para a obtenção do diagnóstico e sim quando se planeja intervenção em pacientes refratários ao tratamento clínico ou pacientes que apresentam critérios de gravidade – como disfunção de VE, alterações expressivas e sustentadas do segmento ST no TE, arritmias malignas, queda da pressão arterial ou fração de ejeção durante esforço, isquemia significativa em exames de imagem. Entretanto, o papel prognóstico dos exames não invasivos não foi contemplado afastar-se do escopo do presente trabalho – que envolve estritamente o desempenho diagnóstico dos mesmos.

Passível de questionamentos também são as escolhas pela sequência de testes diagnósticos ou seja, a combinação dos testes em série. Buscou-se manter a racionalidade clínica, evitando-se a associação de testes que analisassem o mesmo fenômeno. Desta forma, foram excluídas combinações que talvez fossem eficazes e baratas – como a realização de um segundo teste ergométrico para pacientes de baixo risco que não ultrapassaram o limiar de 60% para início do tratamento, mas que gerariam uma interpretação equivocada da aplicação do Teorema de Bayes.

Finalmente, em relação aos custos, no Brasil o Sistema Público de saúde reembolsa apenas TE, Eco-stress e cintiografia miocárdica. A angiotomografia de coronárias e a RNM cardíaca com estresse ainda não foram incluídas na tabela de procedimentos. Desta forma, os valores atribuídos a esses exames são extrapolações da TC de tórax e da RNM cardíaca (sem estresse).

8 CONCLUSÃO

A escolha por um determinado método precisa ser individualizada e a probabilidade pré-teste de DAC adequadamente estimada através das ferramentas clínicas disponíveis. As diversas estratégias diagnósticas apresentam um pequeno impacto em termos de diagnóstico quando comparadas ao exame clínico. Quanto menor for a probabilidade intermediária de DAC, melhor será o desempenho do TE como único exame. Em probabilidade intermediária-alta de DAC, a angiotomografia de coronárias se mostrou um método custo-efetivo para o cenário brasileiro. Valorizar o papel prognóstico de cada método e conduzir à estratificação invasiva apenas pacientes nos quais se planeja uma intervenção pode representar uma escolha mais inteligente e custo-efetiva, não apenas sob a perspectiva do SUS, mas principalmente do usuário, evitando-se os índices alarmantes de cinenagiocoronariografias sem lesões obstrutivas ou que não geram revascularização.

9 REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO) 2016 Disponível em: <http://www.who.int>.
2. Ministério da Saúde do Brasil. DATASUS. Consulta em 2016. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&id=6926>.
3. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med*. 1979;300(24):1350-8.
4. Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K, Rogers WJ, Tyras DH, Berger R, et al. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS). *Circulation*. 1981;64(2):360-7.
5. Elveback LR, Connolly DC, Kurland LT. Coronary heart disease in residents of Rochester, Minnesota. II. Mortality, incidence, and survivorship, 1950-1975. *Mayo Clinic proceedings*. 1981;56(11):665-72.
6. Dey S, Flather MD, Devlin G, Brieger D, Gurfinkel EP, Steg PG, et al. Sex-related differences in the presentation, treatment and outcomes among patients with acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart*. 2009;95(1):20-6.
7. van der Meer MG, Backus BE, van der Graaf Y, Cramer MJ, Appelman Y, Doevendans PA, et al. The diagnostic value of clinical symptoms in women and men presenting with chest pain at the emergency department, a prospective cohort study. *PloS one*. 2015;10(1):e0116431.
8. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360(3):213-24.
9. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med*. 2010;362(10):886-95.
10. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(6):535-43.
11. Jahnke C, Nagel E, Gebker R, Kokocinski T, Kelle S, Manka R, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation*. 2007;115(13):1769-76.
12. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2010;31(20):2501-55.
13. Smith TW, Cain ME. Sudden cardiac death: epidemiologic and financial worldwide perspective. *J Interv Card Electrophysiol*. 2006;17(3):199-203.

14. Yoshinaga K, Tamaki N. Imaging myocardial metabolism. *Curr Opin Biotechnol.* 2007;18(1):52-9.
15. Metz CE. ROC analysis in medical imaging: a tutorial review of the literature. *Radiol Phys Technol.* 2008;1(1):2-12.
16. Lerakis S, McLean DS, Anadiotis AV, Janik M, Oshinski JN, Alexopoulos N, et al. Prognostic value of adenosine stress cardiovascular magnetic resonance in patients with low-risk chest pain. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance.* 2009;11:37.
17. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity. *BMJ.* 1994;308(6943):1552.
18. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur MR, Carlos RC. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(14):1343-53.
19. Sackett D, Haynes R, Guyatt G, Tugwell P. *Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine.* 2nd ed 1991 1991.
20. Fagan TJ. Letter: Nomogram for Bayes theorem. *N Engl J Med.* 1975;293(5):257.
21. Deeks JJ, Altman DG. Diagnostic tests 4: likelihood ratios. *BMJ.* 2004;329(7458):168-9.
22. Pauker SG, Kassirer JP. The threshold approach to clinical decision making. *N Engl J Med.* 1980;302(20):1109-17.
23. H.C. Sox MB, MC Higgins, KI Marton. *Medical Decision Making.* Butterworth, editor. Boston 1988.
24. Sox HC, Hickam DH, Marton KI, Moses L, Skeff KM, Sox CH, et al. Using the patient's history to estimate the probability of coronary artery disease: a comparison of primary care and referral practices. *Am J Med.* 1990;89(1):7-14.
25. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, et al. Guideline for stable coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(2 Suppl 2):1-56.
26. RS Meneghelo CA, R Stein, Mastrocolla LE, PF Albuquerque, SM Serra III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Radiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(5 supl. 1):1-26.
27. Hadamitzky M, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman D, Budoff M, Cademartiri F, et al. Optimized prognostic score for coronary computed tomographic angiography: results from the CONFIRM registry (COronary CT Angiography EvaluationN For Clinical Outcomes: An InteRnational Multicenter Registry). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(5):468-76.
28. Diamond GA, Forrester JS, Hirsch M, Staniloff HM, Vas R, Berman DS, et al. Application of conditional probability analysis to the clinical diagnosis of coronary artery

disease. *J Clin Invest*. 1980;65(5):1210-21.

29. Goldman L, Cook EF, Mitchell N, Flatley M, Sherman H, Rosati R, et al. Incremental value of the exercise test for diagnosing the presence or absence of coronary artery disease. *Circulation*. 1982;66(5):945-53.

30. 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(38):2949-3003.

31. Serra S, Rabischoffsky A. Ecocardiograma com Exercício: Quando a Soma de Dois Ultrapassa O Algarismo Esperado. *Revista do DERC*. 2011;17(2):40- 3.

32. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(1):159-68.

33. Diamond GA, Kaul S. Gone fishing!: on the "real-world" accuracy of computed tomographic coronary angiography: Comment on the "Ontario multidetector computed tomographic coronary angiography study". *Arch Intern Med*. 2011;171(11):1029-31.

34. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE, Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Annals of internal medicine*. 1987;106(6):793-800.

35. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JG, Fletcher BJ, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2014;130(19):1749-67.

36. Genders TS, Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD, Mollet NR, Weustink AC, et al. CT coronary angiography in patients suspected of having coronary artery disease: decision making from various perspectives in the face of uncertainty. *Radiology*. 2009;253(3):734-44.

37. Gerber TC, Carr JJ, Arai AE, Dixon RL, Ferrari VA, Gomes AS, et al. Ionizing radiation in cardiac imaging: a science advisory from the American Heart Association Committee on Cardiac Imaging of the Council on Clinical Cardiology and Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. *Circulation*. 2009;119(7):1056-65.

38. Schuijf JD, Shaw LJ, Wijns W, Lamb HJ, Poldermans D, de Roos A, et al. Cardiac imaging in coronary artery disease: differing modalities. *Heart*. 2005;91(8):1110-7.

39. Sant'Anna FM, da Silva ER, Batista LA, Brito MB, Ventura FM, Ferraz HA, et al.

What is the angiography error when defining myocardial ischemia during percutaneous coronary interventions? *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(3):162-7, 79-84.

40. Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA.* 2007;298(3):317-23.

41. Einstein AJ, Moser KW, Thompson RC, Cerqueira MD, Henzlova MJ. Radiation dose to patients from cardiac diagnostic imaging. *Circulation.* 2007;116(11):1290-305.

42. Jaarsma C, Leiner T, Bekkers SC, Crijns HJ, Wildberger JE, Nagel E, et al. Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(19):1719-28.

43. Heijenbrok-Kal MH, Fleischmann KE, Hunink MG. Stress echocardiography, stress single-photon-emission computed tomography and electron beam computed tomography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis of diagnostic performance. *Am Heart J.* 2007;154(3):415-23.

44. Budoff MJ, Achenbach S, Duerinckx A. Clinical utility of computed tomography and magnetic resonance techniques for noninvasive coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(11):1867-78.

45. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(21):1724-32.

46. Ranhosky A, Kempthorne-Rawson J. The safety of intravenous dipyridamole thallium myocardial perfusion imaging. Intravenous Dipyridamole Thallium Imaging Study Group. *Circulation.* 1990;81(4):1205-9.

47. Geleijnse ML, Krenning BJ, Nemes A, van Dalen BM, Soliman OI, Ten Cate FJ, et al. Incidence, pathophysiology, and treatment of complications during dobutamine-atropine stress echocardiography. *Circulation.* 2010;121(15):1756-67.

48. Enders J, Zimmermann E, Rief M, Martus P, Klingebiel R, Asbach P, et al. Reduction of claustrophobia with short-bore versus open magnetic resonance imaging: a randomized controlled trial. *PloS one.* 2011;6(8):e23494.

49. Davies HE, Wathen CG, Gleeson FV. The risks of radiation exposure related to diagnostic imaging and how to minimise them. *BMJ.* 2011;342:d947.

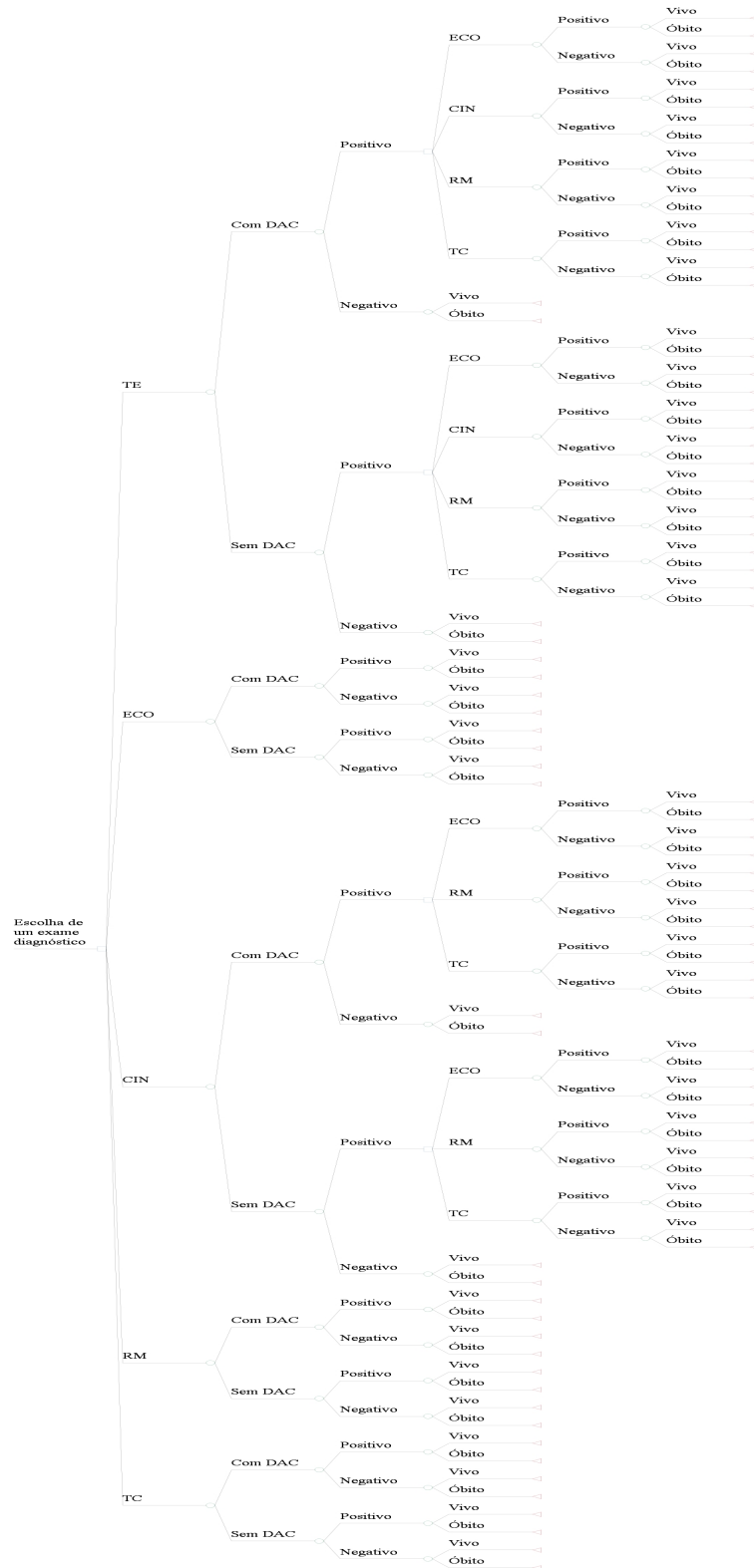
50. Mallet AL, Oliveira GM, Klein CH, Carvalho MR, Souza e Silva NA. In-hospital mortality and complications after coronary angioplasty, City of Rio de Janeiro, Southeastern Brazil. *Rev Saude Publica.* 2009;43(6):917-27.

51. Rocha AS. Medical Therapy of Stable Multivessel Coronary Artery Disease. Less is More? *Int J Cardiovasc Sci*. 2015.
52. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1503-16.
53. Boden WE. Interpreting the COURAGE trial. It takes COURAGE to alter our belief system. *Cleve Clin J Med*. 2007;74(9):623-5, 9-33.
54. Jabbour S, Young-Xu Y, Graboys TB, Blatt CM, Goldberg RJ, Bedell SE, et al. Long-term outcomes of optimized medical management of outpatients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2004;93(3):294-9.
55. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2002;136(2):161-72.
56. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 1999;282(24):2340-6.
57. Deanfield JE, Sellier P, Thaulow E, Bultas J, Yunis C, Shi H, et al. Potent anti-ischaemic effects of statins in chronic stable angina: incremental benefit beyond lipid lowering? *Eur Heart J*. 2010;31(21):2650-9.
58. Bunch TJ, Muhlestein JB, Bair TL, Renlund DG, Lappé DL, Jensen KR, et al. Effect of beta-blocker therapy on mortality rates and future myocardial infarction rates in patients with coronary artery disease but no history of myocardial infarction or congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 2005;95(7):827-31.
59. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA*. 1999;281(20):1927-36.
60. SIGTAP/DATASUS. Consulta em 2016. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
61. Bertoldi EG, Stella SF, Rohde LE, Polanczyk CA. Long-term Cost-Effectiveness of Diagnostic Tests for Assessing Stable Chest Pain: Modeled Analysis of Anatomical and Functional Strategies. *Clin Cardiol*. 2016;39(5):249-56.
62. COMPRASNET/DATASUS. Consulta em junho de 2016. Disponível em: http://www.comprasnet.gov.br/ConsultaLicitacoes/download/download_editais_detalhe.asp?coduasg=250098&modprp=5&numprp=32009
63. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Brindle P. Performance of the QRISK cardiovascular risk prediction algorithm in an independent UK sample of patients from general practice: a validation study. *Heart*. 2008;94(1):34-9.

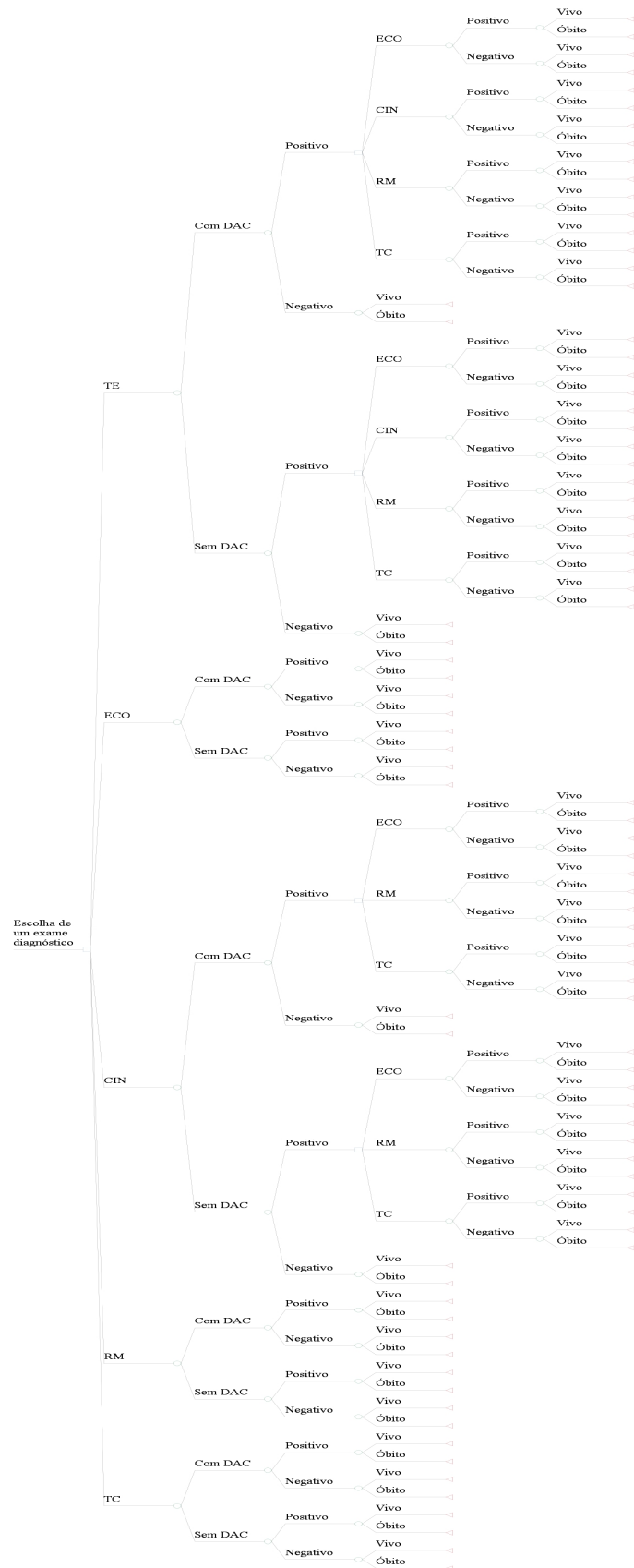
64. Hingorani AD, Vallance P. A simple computer program for guiding management of cardiovascular risk factors and prescribing. *BMJ*. 1999;318(7176):101-5.
65. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H, estimation Sgor. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart*. 2007;93(2):172-6.
66. Excellence NLoHC. Chest pain of recent onset: Assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin. .
67. Ayerbe L, González E, Gallo V, Coleman CL, Wragg A, Robson J. Clinical assessment of patients with chest pain; a systematic review of predictive tools. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:18.
68. Bösner S, Haasenritter J, Becker A, Karatolios K, Vaucher P, Gencer B, et al. Ruling out coronary artery disease in primary care: development and validation of a simple prediction rule. *CMAJ*. 2010;182(12):1295-300.
69. Genders TS, Steyerberg EW, Hunink MG, Nieman K, Galema TW, Mollet NR, et al. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. *BMJ*. 2012;344:e3485.
70. Patel MR, Dai D, Hernandez AF, Douglas PS, Messenger J, Garratt KN, et al. Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice. *Am Heart J*. 2014;167(6):846-52.e2.
71. Cerci JJ, Trindade E, Preto D, Cerci RJ, Lemos PA, Cesar LA, et al. Investigation route of the coronary patient in the public health system in Curitiba, Sao Paulo and in InCor--IMPACT study. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(3):192-200.
72. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1316-30.
73. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1291-300.
74. Shiroyiwa T, Sung YK, Fukuda T, Lang HC, Bae SC, Tsutani K. International survey on willingness-to-pay (WTP) for one additional QALY gained: what is the threshold of cost effectiveness? *Health Econ*. 2010;19(4):422-37.
75. Patterson RE, Eisner RL, Horowitz SF. Comparison of cost-effectiveness and utility of exercise ECG, single photon emission computed tomography, positron emission tomography, and coronary angiography for diagnosis of coronary artery disease. *Circulation*. 1995;91(1):54-65.
76. Kuntz KM, Fleischmann KE, Hunink MG, Douglas PS. Cost-effectiveness of diagnostic strategies for patients with chest pain. *Ann Intern Med*. 1999;130(9):709-18.

77. Health WCoMa. Macroeconomics and Health: Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva: World Health Organization.

10 ANEXOS



Anexo I. Árvore de decisão – cenário 1



Anexo II. Árvore de decisão – cenário 2

Anexo III. Probabilidades e valores dos principais métodos e eventos da árvore de decisão

Nome	Fórmula	Valor	Limite superior	Limite inferior
Custo CIN		R\$791,39		
Custo ECO		R\$165,00		
Custo IAM		R\$3.488,00		
Custo MORTE		R\$4.112,50		
Custo RM		R\$652,03		
Custo TC		R\$328,54		
Custo TE		R\$30,00	0,33	0,99
Custo do TTO Clínico		R\$57,00	R\$28,52	R\$85,85
Prob. Cintilo negativa sem DAC	0,81		0,40	0,99
Prob. Cintilo positiva com DAC	0,87		0,43	0,99
Prob. DAC	0,3		0,2	0,4
Prob. ECO negativo sem DAC	0,87		0,43	0,87
Prob. ECO positivo com DAC	0,79		0,39	0,99
Prob. RM negativa sem DAC	0,76		0,38	0,99
Prob. RM positiva com DAC	0,89		0,44	0,99
Prob. TC negativa sem DAC	0,91		0,45	0,99
Prob. TC positiva com DAC	0,87		0,43	0,99
Prob. TE negativo sem DAC	0,71		0,35	0,99
Prob. TE positivo com DAC	0,67		0,33	0,99
Prob. óbito geral	0,123		0,006	0,018
Prob. óbito sem tto.	0,167		0,084	0,251
Prob. óbito com tto.	0,132		0,066	0,198