



**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 ESTRATÉGIAS DIAGNÓSTICAS NÃO-INVASIVAS 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 pela 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**

**2017**

**Clarissa Antunes Thiers**

**AVALIAÇÃO DE ESTRATÉGIAS DIAGNÓSTICAS NÃO-INVASIVAS 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 de Bragança Pereira

Professor Bernardo Rangel Tura

Professor Edilson Fernandes Arruda

**Rio de Janeiro**

**2017**

A438a Antunes Thiers, Clarissa  
AVALIAÇÃO DE ESTRATÉGIAS DIAGNÓSTICAS NÃO  
INVASIVAS EM PACIENTES DE RISCO INTERMEDIÁRIO PARA  
DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA / Clarissa Antunes  
Thiers. -- Rio de Janeiro, 2017.  
71 f.

Orientadora: Edilson Fernandes Arruda.

Coorientadora: Basílio Bragança.

Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio  
de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós  
Graduação em Cardiologia, 2017.

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

**Clarissa Antunes Thiers**  
**AVALIAÇÃO DE ESTRATÉGIAS DIAGNÓSTICAS NÃO-INVASIVAS 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 2017.

**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:**

---

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

---

**Prof. Dra. Gláucia Maria Moraes de Oliveira**  
Universidade Federal do Rio de Janeiro – ICES

---

**Prof. Dra. Laura Silvia Bahiense da Silva Leite**  
Universidade Federal do Rio de Janeiro – COPPE

---

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

---

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

**Suplentes:**

---

**Prof. Dra. Aurora Felice Castro Issa**  
Instituto Nacional de Cardiologia

---

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

## DEDICATÓRIA

Dedico essa tese ao meu melhor amigo **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 estratégias diagnósticas não-invasivas em pacientes de risco intermediário para doença arterial coronariana.** Rio de Janeiro, 2017. Tese (Doutorado em Cardiologia) – Faculdade de Medicina e Instituto do Coração Edson Saad. Univesidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

**Introdução:** A doença coronariana é a principal causa de morte no mundo. A dor torácica de início recente é um sintoma de apresentação comum na atenção primária. O diagnóstico de doença coronária estável pode ser difícil e tanto exames desnecessários quanto a incapacidade de diagnosticar a doença coronariana são questões importantes sob a perspectiva do Sistema de Saúde. As estratégias diagnósticas são baseadas em eletrocardiograma de esforço (TE), ecocardiograma de estresse (Eco-stress), cintilografia (SPECT), angiotomografia coronariana (TC Cor) ou ressonância nuclear magnética cardíaca (RNM) como teste inicial. Este é o primeiro trabalho a utilizar a análise Bayesiana na modelagem do caminho mínimo contemplando uma estratégia ótima para cada probabilidade pré-teste de doença.

**Objetivos:** Buscamos identificar o a estratégia menos dispendiosa e a mais eficaz em termos de redução da mortalidade - de acordo com a probabilidade pré-teste de doença.

**Métodos:** Revisão sistemática forneceu informações de desempenho diagnóstico de cada teste. Foi desenvolvido um modelo de caminho mínimo utilizando análises Bayesianas, incluindo os custos derivados do Sistema Único de Saúde (SUS).

**Resultados:** Uma estratégia baseada em TE com ou sem Eco-stress como segundo teste, quando necessário, foi a política menos dispendiosa em pacientes com probabilidade pré-teste intermediária de doença arterial coronariana (DAC). Comparando esta estratégia econômica com aquela que se priorizou maior redução de mortalidade, houve um pequeno benefício proporcionado a custo sensivelmente mais expressivo.

**Conclusão:** Uma estratégia Baseada em TE com ou sem Eco-stress como segundo teste, quando necessário, foi a política menos dispendiosa em pacientes com probabilidade pré-teste intermediária de doença arterial coronariana.

**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. **Evaluation of noninvasive diagnostic strategies in patients at intermediate risk for coronary artery disease.** Rio de Janeiro, 2017. Thesis (Doctorate in Cardiology) – Medical School, Edson Saad Heart Institute, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

**Introduction:** Coronary artery disease is the leading cause of death in the World. Chest pain of recent onset is a common presenting symptom in primary care. The diagnosis of stable coronary disease may be difficult and both unnecessary investigations and failure to diagnose coronary disease are important issues from a health care perspective. Diagnostic strategies are based on exercise electrocardiography (TE), stress echocardiography (Eco-stress), single-photon emission computed tomography (SPECT), computed tomography coronary angiography (TC Cor), or stress cardiac magnetic resonance imaging (RNM) as the initial test. This is the first work that used the Bayesian analysis for this shortest path model taking into account each pre-test probability to determine the optimal diagnostic strategy.

**Objectives:** We sought to identify the less expensive and the most effective strategy in terms of mortality reduction - according to patient's pre-test probability of disease.

**Methods:** Systematic review provided diagnostic accuracy information about each test. A shortest path model using a Bayesian analyses was developed, including costs derived from the Brazilian Public Health System Information (SUS).

**Results:** A strategy based on Ex-ECG with or without ECHO as a second test, when necessary, was the less expensive policy in patients with intermediate pre-test probability of coronary artery disease (DAC). Comparing this economic strategy with the one that focus on reduced mortality as effectiveness parameters, in which all the five exams could be used according to each pre-test probability of disease, there was a small benefit in terms of mortality reduction with higher costs.

**Conclusion:** A strategy based on Ex-ECG with or without ECHO as a second test, when necessary, was the less expensive policy in patients with intermediate pre-test probability of coronary artery disease.

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



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Dez principais causas de mortalidade em países de renda média-baixa</b>	
Figura 1.....	14
<b>Nomograma de Fagan</b>	
Figura 2.....	24
<b>Cascata isquêmica</b>	
Figura 3.....	29
<b>Padrões de idade-tempo para risco de qualquer câncer sólido após exposição a 1 Sv de radiação</b>	
Figura 4.....	34
<b>Exemplo simplificado de problema solucionado pelo método do caminho mínimo</b>	
Figura 5.....	38
<b>Transição entre probabilidades utilizando a análise Bayesiana no caminho mínimo</b>	
Figura 6.....	49
<b>Probabilidade de diagnóstico correto conforme a estratégia utilizada</b>	
Gráfico 1.....	53
<b>Valor das estratégias conforme a probabilidade pré-teste</b>	
Gráfico 2.....	53
<b>Probabilidade de morte em 10 anos em ambas as estratégias conforme a probabilidade pré-teste</b>	
Gráfico 3.....	54

**LISTA DE TABELAS**

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

Tabela 1.....19

**Desempenho dos testes diagnósticos**

Tabela 2.....35

**Principais reações adversas dos testes diagnósticos**

Tabela 3.....35

**Impacto do tratamento conforme NNT**

Tabela 4.....36

**Riscos e benefícios do tratamento**

Tabela 5.....42

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

Tabela 6.....43

**AAS e versões comercializadas junto às unidades pesquisadas**

Tabela 7.....44

**Sinvastatina e versões mais frequentemente comercializadas**

Tabela 8.....45

**Atenolol e versões mais frequentemente comercializadas**

Tabela 9.....45

**Limiars de diagnóstico tratamento dos diferentes métodos diagnósticos**

Tabela 10.....49

**Estratégia de menor gasto**

Tabela 11.....	51
----------------	----

**Estratégia mais efetiva**

Tabela 12.....	52
----------------	----

## SIGLAS E ABREVIATURAS

ATS: avaliação de tecnologia em saúde

CAT: cateterismo cardíaco / angiografia coronariana

DAC: doença arterial coronariana

ECO-STRESS: ecocardiograma de estresse

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)

RNM: ressonância nuclear magnética cardíaca de estresse

RR: risco relativo

SPECT: cintilografia de perfusão miocárdica

SUS: sistema único de saúde

TC COR: angiotomografia coronária com múltiplos detectores

US\$: dólares americanos

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

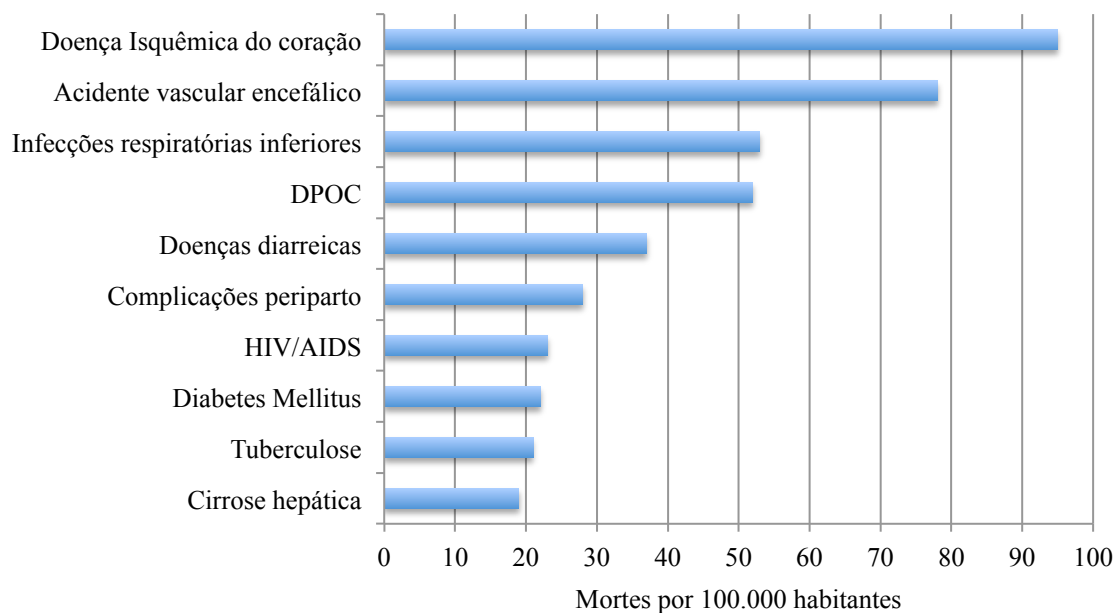
## SUMÁRIO

<b>1 Introdução.....</b>	<b>14</b>
<b>2 Revisão de Literatura.....</b>	<b>18</b>
<b>2.2 Definições.....</b>	<b>18</b>
2.2.1 <b>DAC significativa.....</b>	<b>18</b>
2.2.2 <b>O método clínico e a estimativa pré-teste de DAC.....</b>	<b>18</b>
2.2.3 <b>Probabilidade intermediária de DAC.....</b>	<b>21</b>
2.2.4 <b>Características dos testes diagnósticos.....</b>	<b>22</b>
2.2.5 <b>Testes em série.....</b>	<b>24</b>
2.2.6 <b>Testes em paralelo.....</b>	<b>25</b>
2.2.7 <b>Limiares diagnóstico e terapêutico.....</b>	<b>25</b>
2.2.8 <b>Testes diagnósticos em doença coronariana.....</b>	<b>28</b>
2.2.8.1 <b>Testes ergométrico .....</b>	<b>29</b>
2.2.8.2 <b>Exames de imagem .....</b>	<b>30</b>
2.2.8.2.1 <b>Ecocardiograma de estresse .....</b>	<b>31</b>
2.2.8.2.2 <b>Cintilografia miocárdica (SPECT) .....</b>	<b>31</b>
2.2.8.2.3 <b>Ressonância nuclear magnética .....</b>	<b>32</b>
2.2.8.2.4 <b>Angiotomografia coronariana.....</b>	<b>33</b>
2.2.8.2.5 <b>Cineangiocoronariografia.....</b>	<b>33</b>
2.2.9 <b>Exposição à radiação e risco de câncer.....</b>	<b>34</b>
<b>2.3 Desempenho e riscos dos testes diagnósticos .....</b>	<b>35</b>
<b>2.4 Benefícios e riscos do tratamento.....</b>	<b>36</b>
2.4.1 <b>Benefícios do tratamento clínico de DAC.....</b>	<b>37</b>
<b>2.5 Caminho mínimo.....</b>	<b>38</b>

3 Relevância e justificativa.....	39
4 Objetivos .....	40
5 Metodologia .....	41
5.1 Busca bibliográfica.....	41
5.2 Levantamento de gastos.....	41
5.3 Benefícios e riscos do tratamento .....	42
5.4 Valores dos testes diagnósticos .....	43
5.5 Valores dos do tratamento.....	44
5.6 Modelagem estocástica.....	45
6 Resultados.....	49
7 Discussão.....	55
8 Limitações.....	62
9 Conclusões.....	63
10 Referências.....	64

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças do aparelho circulatório englobam a doença arterial coronariana (DAC) e o acidente vascular cerebral e são a principal causa de mortalidade no Mundo, responsáveis por mais de 17 milhões de mortes/ano, correspondendo a 30% de todos os óbitos - 80% destes ocorrendo em países de baixa e média renda (Figura 1) (1). Para 2030 estão previstos 23,6 milhões de óbitos por DCV/ano. Em 2010, a doença isquêmica cardíaca causou 7 milhões de mortes – um aumento de 35% em relação a 1990. O adequado controle da obesidade, dietas inadequadas e sedentarismo poderia prevenir 80% dos casos de diabetes mellitus, doença cardíaca e acidente vascular cerebral (2).



**Figura 1.** 10 principais causas de mortalidade em países de renda média-baixa. Adaptado de WHO, 2017 (1)

No Brasil, de acordo com o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) em 2013, 28,1% de todos os óbitos tiveram sua causa básica classificada como doença do aparelho circulatório (339.672). Destes óbitos, 31,5% se deram por DAC e 29,5% por doença cerebrovascular (3).

Desde a década de 1960, observou-se uma transição entre as principais causas de mortalidade, quando as causas infecciosas e nutricionais passaram a ser superadas pelas

causas não comunicáveis. Essa transição ocorreu em paralelo com a urbanização, melhores condições sanitárias e nutricionais, maior cobertura de imunizações e crescimento econômico. Desde então, as DCV têm sido a principal causa de óbito. Entretanto, nas últimas décadas, observa-se uma queda nas taxas de mortalidade relacionadas à doença coronariana e AVE. Apesar do aumento no número total de óbitos, a taxa de mortalidade ajustada para a idade apresentou declínio de 24% entre 2000 e 2011 (2, 4). No estado do Rio de Janeiro, entre 1979 e 2010, houve declínio importante na taxa média de mortalidade por 100.000 habitantes por doenças do aparelho circulatório, reduzindo de 656,8 no período de 1979 a 1989, para 347,1 no período de 2000 a 2010 (5). Em outro artigo do mesmo grupo, observou-se redução da taxa de mortalidade por DAC nos estados do Rio de Janeiro, São Paulo e Rio Grande do Sul, entre 1980 e 2008 (6). Esse fenômeno, contudo, não ocorreu de forma igualitária entre sexos, raças ou nível sócio-econômico, comprometendo de forma mais contundente a população afro-descendente das camadas mais pobres da sociedade, em faixa etária mais precoce (2). A política de saúde focada na prevenção primária foi a principal responsável pelas mudanças observadas. Segundo Vilela e cols., as taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares apresentaram relação inversa com indicadores socioeconômicos, representados pelo índice de desenvolvimento humano das Unidades Federativas e pela cobertura da saúde suplementar – o que pode refletir renda e desigualdade (7). Em 2012, a doença coronariana e o AVE ainda vigoravam como a primeira e a terceira causa mais comuns de morte prematura em todo o território nacional, respectivamente (8). Com um dos maiores sistemas de saúde em termos de cobertura populacional, o Brasil possui meios de implementar ações para superar o impacto das DCV na população, através da prevenção primária e na adequada alocação de recursos. Entretanto, disparidades sociais, econômicas, baixo nível educacional e recursos financeiros insuficientes representam as principais barreiras a serem ultrapassadas (2).

Para uma doença tão prevalente é premente a necessidade de investigação em pacientes cuja história clínica sugira a possibilidade de coronariopatia. A avaliação do paciente com suspeita de doença coronariana requer, primeiramente, o conhecimento do dado epidemiológico, através do qual estima-se a probabilidade de DAC numa população de interesse. O exame clínico é uma ferramenta poderosa através da qual as 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 os realizados em Duke e Stanford, poderão fornecer a probabilidade pré-teste de doença (9, 10). 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 (11).

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 (12). A identificação de doença arterial coronariana permite acessar o risco de eventos adversos futuros e guiar medidas terapêuticas que promovam impacto nos indicadores de morbi-mortalidade de uma população.

Uma ótima estratégia de investigação de pacientes com probabilidade intermediária tem sido alvo de inúmeros estudos em todo o mundo, envolvendo análises de custo-efetividade em termos de anos de vida ganhos ajustados para a qualidade (QALY), obtenção de diagnóstico correto a um menor custo e estratégias que apresentem impacto em termos de redução de mortalidade a longo prazo, em cenários que vão desde a atenção primária até a atenção terciária (13-15). O estabelecimento da melhor estratégia não invasiva nesse grupo de pacientes com suspeita de doença coronariana estável poderá promover redução não apenas dos eventos cardiovasculares, como também 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. Uma investigação inadequada poderá conduzir à estratificação invasiva pacientes sem perspectiva de benefício com tal conduta – sujeitos aos riscos inerentes à técnica e os desmembramentos dela, como uma revascularização desnecessária.

Tanto no Brasil como nos Estados Unidos da América, as taxas de cinesangiocoronariografias sem lesões obstrutivas apresentam índices alarmantes. 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 (16). No Brasil o cenário se repete em algumas das principais capitais do País, talvez corroborado pelo fato de que a grande maioria dos cateterismos

cardíacos solicitados não sejam precedidos de avaliação funcional (13). No Rio de Janeiro, em trabalho realizado no HUCFF/UFRJ, 207 pacientes encaminhados para realização de coronariografia foram avaliados entre os anos de 2007 e 2009, dos quais apenas 62,3% apresentavam doença coronariana obstrutiva (lesão > 70%). Os índices podem atingir 66,7% em pacientes com menos de 51 anos. Fato particularmente curioso foi a constatação de que as consultas ambulatoriais prévias não foram capazes de reduzir esses índices (17).

Um teste não invasivo ideal deveria ser capaz de tanto diagnosticar quanto excluir CAD (18). 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 (19) . 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 REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.2 DEFINIÇÕES**

#### **2.2.1 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. Embora, historicamente, DAC significativa sempre tenha sido sinônimo de DAC obstrutiva – ou seja, estenose superior a 70%, após o advento do estudo FAME constatou-se que obstrução anatômica nem necessariamente 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 (20).

#### **2.2.2 O MÉTODO CLÍNICO E A ESTIMATIVA DA PROBABILIDADE PRÉ-TESTE DE DOENÇA CORONARIANA**

O processo de investigação de uma determinada patologia inicia-se através do conhecimento do dado epidemiológico, no qual estima-se a probabilidade de uma determinada doença - dado que o sexo, idade e região demográfica onde nasceu ou habita são conhecidos. À essa estimativa inicial são incorporados novos dados relacionados às suas queixas, habitualmente obtidos na anamnese. O exame físico, realizado em seguida, pode e deve ser direcionado para a busca de achados que corroborem a suspeita inicial e manifestações em outros sistemas que indiquem comprometimento mais extenso da patologia em questão. 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 (9). 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, conforme demonstrado na tabela 1 (11).

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

**Tabela 1.** Probabilidade pré-teste de doença coronariana em pacientes sintomáticos, de acordo com idade e sexo. (Adaptado de Diamond/Forrester e estudo CASS) (11, 21).

O escore de Framingham, Qrisk e ASSIGN são exemplos de escores preditores de risco – entretanto eles não foram validados em pacientes com dor torácica (22-24). 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 (25). Estudos mais recentes podem revelar uma estimativa mais acurada do risco de CAD em cenários distintos (25). 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 (26). 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 (27). 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 (28).

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. 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.

No estudo observacional CONFIRM, 2506 pacientes foram submetidos à angiotomografia de coronárias e acompanhados por 2,3 anos, em média. A população sob estudo era, em sua maioria, considerada de probabilidade intermediária para DAC – conforme estratificação pelo escore 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) (29).

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. A realização de um teste diagnóstico só se justifica se houver tratamento disponível para a doença em questão e o mesmo deve apresentar, para a população de interesse, uma estimativa de benefício que justifique sua implementação. Da mesma forma, seu potencial de dano deverá ser considerado na tomada de decisão. Esse parâmetro pode ser facilmente analisado através da relação entre o número necessário para tratar (NNT) e o número necessário para causar dano – do termo em

inglês “*number needed to harm*” (NNH) – conforme exposto adiante em benefícios e riscos do tratamento.

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 (30, 31).

### **2.2.3 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% (21).

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 (32).

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 (33).

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% (19, 21). 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.

#### **2.2.4 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 (34).

##### **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 (34).

##### **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 (34).

### **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 (35).

### **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 (35).

### **Razão de Verossimilhança**

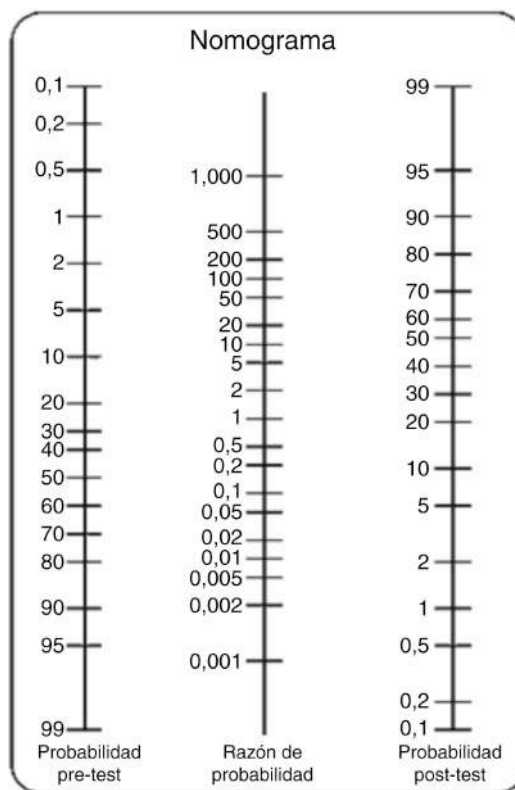
Cada informação clínica nova pode ser caracterizada através de duas razões de probabilidades – uma correspondendo à presença do achado e outra à sua ausência. Desta forma, a razão de verossimilhança positiva retrata quantas vezes um dado evento ou achado é mais frequente em doentes em comparação aos 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 (36). 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 (37). De forma geral, a regra abaixo costuma nortear a análise do poder discriminatório de um teste em questão (38):

- 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 (Figura 2). 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 (36).



**Figura 2.** Nomograma de Fagan. Adaptado de Sox e cols. (39)

### 2.2.5 TESTES EM SÉRIE

Na realização de testes em série, só será realizado um segundo exame se o primeiro resultado for positivo. Essa estratégia garante maior especificidade, ao considerar que apenas os pacientes com dois testes positivos receberão o diagnóstico em questão. Para a adequada interpretação de testes em série, é preciso levar em conta que a sensibilidade do segundo teste deve ser ajustada ao resultado do primeiro, considerada “probabilidade condicional” e, idealmente, os testes devem expressar fenômenos diferentes para que a informação nova seja

complementar ao dado já conhecido.

### **2.2.6 TESTES EM PARALELO**

Quando testes em paralelo são utilizados, os exames são realizados num mesmo momento e a interpretação da presença de doença surgirá diante da positividade do resultado de apenas um ou ambos os testes. Nessa lógica, apenas dois resultados negativos excluem doença, garantindo maior sensibilidade diagnóstica. Essa estratégia é particularmente interessante se estamos diante de uma doença com alta prevalência, cujo diagnóstico requer a realização de exames complementares e para qual existe tratamento eficaz.

Quando consideramos a doença coronariana estável como cenário, a discussão sobre testar para obter informações além das obtidas com o método clínico deve não apenas envolver a escolha de um determinado exame diagnóstico, mas também a estratégia em que serão feitos. Conforme a probabilidade pré-teste de doença, realizar um único exame com razão de verossimilhança positiva alta e negativa baixa pode ser mais custo-efetivo que realizar dois testes, em série, com menor acurácia – e esse questionamento norteou a elaboração do presente trabalho.

### **2.2.7 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 (39). 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 (40).

Limiar de Teste ou Limiar Diagnóstico (Tt):

$$\mathbf{Tt = (Ppos/nd) x (Rrx) + Rt}$$

$$\mathbf{(Ppos/nd) x (Rrx) + (Ppos/d) x (Brx)}$$

Limiar de Tratamento (Ttrx):

$$\mathbf{Ttrx = (Pneg/nd) x (Rrx) - Rt}$$

$$\mathbf{(Pneg/nd) x (Rrx) + (Pneg/d) x (Brx)}$$

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 (39).

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 (39).

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 (39, 41).

### 2.2.8 TESTES DIAGNÓSTICOS EM DOENÇA CORONARIANA

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 (37, 42, 43).

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 3). Com base nesses fenômenos, as múltiplas formas de avaliação funcional foram desenvolvidas (44).

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 3.** Cascata isquêmica (Reproduzido com permissão). (45)

### 2.2.8.1 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. A acurácia do exame é maior em homens. Mulheres apresentam maior taxa de falso-positivo, além de sintomas atípicos e tratamento subótimos (46, 47). Suas características permitem uma melhor performance em pacientes com probabilidade pré-teste de doença entre 15-65% (19).

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 (19).

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% (48, 49). 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 (50).

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

#### **2.2.8.2 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 (19).

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.

### **2.2.8.2.1 ECOCARDIOGRAMA DE ESTRESSE**

Eco-stress é um exame facilmente disponível para a avaliação de alterações segmentares induzidas pelo estresse. 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. 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).

### **2.2.8.2.2 CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA – SPECT**

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.

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.

### **2.2.8.2.3 RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA**

A ressonância nuclear magnética pode avaliar não apenas perfusão, mas também alterações segmentares e áreas de necrose prévias através da técnica do realce tardio, com a utilização do 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 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% (37). 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 (51).

#### 2.2.8.2.4 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. 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. 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% (52). 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 (53). Ainda hoje, sua disponibilidade é limitada, com custos inferiores aos da Cintilografia Miocárdica, mas superiores em relação à ergometria.

#### 2.2.8.2.5 CINEANGIOCORONARIOGRAFIA

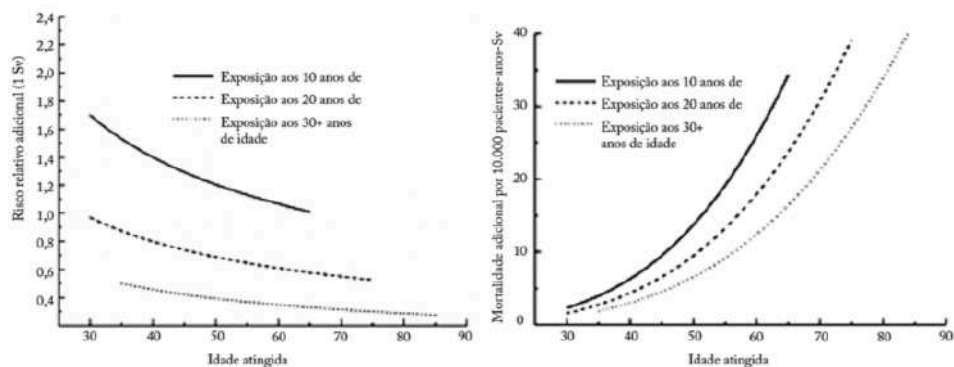
Até o presente momento, a cineangiocoronariografia é considerada o padrão-ouro no diagnóstico de doença arterial coronariana. Tanto sua resolução espacial (0,2 mm) quanto temporal (5 ms) são extremamente elevadas, permitindo a determinação do grau de estenose luminal de forma precisa (54). Entretanto, 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 (55).

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 coronária estável, recomenda que pacientes com angina desenvolvida aos pequenos esforços, configurando maior risco de eventos, sejam submetidos à intervenção coronária percutânea (19).

### 2.2.9 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, conforme figura 4 (56, 57).



**Figura 4.** Padrões de idade-tempo para risco de qualquer câncer sólido após exposição a 1 Sv de radiação. Reproduzido com permissão (56).

### 2.3 DESEMPENHO E RISCOS DOS TESTES DIAGNÓSTICOS

O desempenho dos testes diagnósticos foi analisado através de metanálises que compararam sua performance aos dados fornecidos pelo cateterismo – considerado padrão-ouro. Entretanto, trabalho brasileiro que avaliou o desempenho do padrão-ouro em relação à análise da fração de reserva de fluxo (FFR) em lesões obstrutivas revelou uma razão de verossimilhança positiva de apenas 1,36 e negativa de 0,38 (55).

**Tabela 2.** Desempenho dos testes diagnósticos

<b>Testes Diagnósticos</b>	<b>Sensibilidade (%)</b>	<b>Especificidade (%)</b>	<b>RVP</b>	<b>RVN</b>
Teste Ergométrico (58)	67	71	2,31	0,46
Cintilografia Miocárdica (43)	87	81	4,57	0,16
Eco-stress com Dobutamina (59)	79	87	6,07	0,24
Ressonância Nuclear Magnética (60, 61)	89	76	3,7	0,14
Angiotomografia coronariana (60)	87	91	9,6	0,14

RVP - razão de verossimilhança positiva; RVN - razão de verossimilhança negativa

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 tabela 3.

**Tabela 3.** Principais reações adversas dos testes diagnósticos

<b>Teste Diagnóstico</b>	<b>Reações Adversas</b>	<b>Incidência (%)</b>
Teste Ergométrico (58)	arritmia, IAM, morte	0,11
Cintilografia Miocárdica com Dipiridamol (62)	hipotensão, arritmia, IAM, morte	
Eco-stress com dobutamina (63)	hipotensão, hipertensão, arritmia, IAM, morte	5,6
Ressonância Nuclear Magnética (64)	Claustrofobia	15
Angiotomografia Coronariana (65)	Reações graves, hipotensão pelo isordil	4,1
Cineangiocoronariografia (66)	Dissecção, oclusão do vaso, IAM, sangramento, AVC, morte	11,5

## 2.4 BENEFÍCIOS E RISCOS DO TRATAMENTO

### NNT (number needed to treat)

Quanto menor o NNT, maior o benefício do tratamento, ou seja, uma quantidade menor de pacientes precisará ser tratada para que um indivíduo se beneficie. A subtração do risco observado no grupo controle (RA controle) pelo risco observado no grupo tratado (RA do tratamento) fornece a redução absoluta do risco (RAR). Dividindo-se 100 por esse valor obtido fornecerá o NNT (39). Frequentemente esse valor não é fornecido nos artigos, cabendo ao leitor crítico a realização o cálculo. Entretanto, não há um valor de corte para o que deve ser considerado relevante em termos de NNT. Essa análise deve ser individualizada, considerando-se principalmente o tipo de desfecho em questão. Quando morte é um desfecho de interesse, um NNT maior pode, ainda assim, demonstrar benefício significativo de determinada intervenção. Outra variável a ser levada em consideração é o tempo de tratamento necessário para obter o benefício. Entretanto, de uma forma geral, NNT < 50 para morte é considerado tratamento de grande relevância e, para desfechos não necessariamente fatais, NNT < 50 é tratamento de moderada relevância – expressos na tabela 4 (67, 68)

**RAR = RA do controle – RA do tratamento**

**NNT = 100 / RAR**

**Tabela 4.** Impacto do tratamento conforme NNT

#### Impacto do Tratamento

	Óbito	Eventos não fatais
NNT < 25	Muito grande	Grande
NNT 25-50	Grande	Moderado
NNT 50-100	Moderado	Pequeno

## **NNH**

A mesma análise, realizada em termos de benefício deve ser feita em relação aos riscos de um tratamento. Este valor, quando comparado ao NNT, permite que seja feita uma estimativa do risco/benefício de forma mais acurada (39).

### **2.4.1 BENEFÍCIOS DO TRATAMENTO CLÍNICO DE DAC**

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 (69). O ensaio clínico randomizado COURAGE demonstrou que o tratamento clínico não é apenas seguro como também eficaz no tratamento da isquemia miocárdica (70, 71). 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 (72). 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.

## 2.5 CAMINHO MÍNIMO

O caminho mínimo, também chamado de algoritmo de Dijkstra, consiste no modelo através do qual obtém-se o caminho mais curto – seja em termos de distância, tempo ou custo, entre dois pontos ou dois estágios. Ele pode ser utilizado para resolver problemas cotidianos, como os relacionados ao trânsito, cabeamento de dados, custos, dentre outras aplicações. Na sua representação gráfica, as conexões entre dois pontos, ou vértices, apresentam pesos – que são contemplados para a obtenção do resultado final. as transições entre nós estão sujeitas a incerteza. Utiliza-se uma formulação onde o objetivo é garantir que um estado de destino especial seja atingido com um caminho de custo mínimo mesmo sob a pior possível instância da incerteza, conforme exemplificado na figura 5. No presente trabalho a transição entre os nós ocorreu através da utilização da razão de verossimilhança, que permitiu promover as mudanças entre as probabilidades pré e pós-teste.

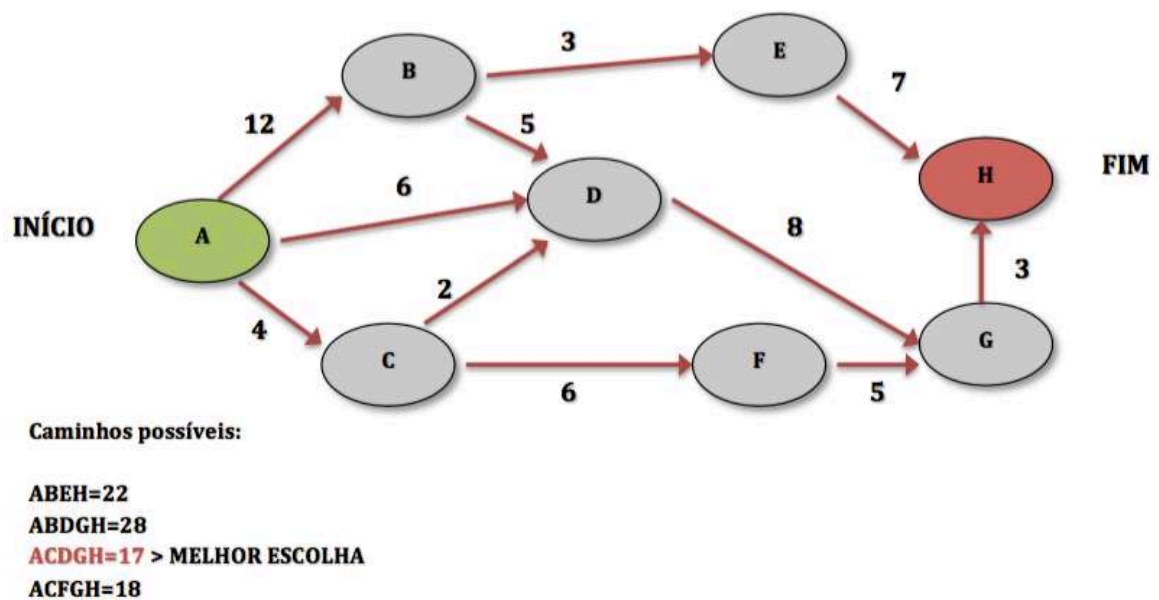


Figura 5. Exemplo simplificado de problema solucionado pelo método do caminho mínimo

### **3 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 (73-76). A não demonstração de isquemia em exames de imagem apresenta excelente prognóstico, com baixa taxa de eventos cardíacos (77-79).

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. 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, considerando-se uma estratégia para cada probabilidade pré-teste de doença.



#### 4 OBJETIVOS

- 1) Determinar a melhor estratégia diagnóstica em pacientes com probabilidade intermediária de doença coronariana – considerando-se menor valor a ser pago para a obtenção do diagnóstico e qual a melhor estratégia em termos de redução de mortalidade.
- 2) Conhecer os limiares de diagnóstico e tratamento dos cinco principais testes utilizados para diagnóstico de DAC – teste ergométrico, eco-stress, cintilografia miocárdica, angiotomografia de coronária e ressonância nuclear magnética.

## **5 METODOLOGIA**

### **5.1 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 do sistema de informações do SUS, das tabelas de procedimentos diagnósticos em cardiologia (SIGTAP) (80).

### **5.2 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 foram pesquisados através do SUS/SIGTAP e tabelas de procedimentos do SUS em primeiro momento.

Os valores atribuídos a um determinado procedimento não necessariamente expressam

os custos advindos dele. Para o adequado conhecimento dos custos, uma análise pormenorizada deve ser feita considerando-se, dentre outros fatores, adicionais por pagamento básico, custos diretos – como mão de obra, e custos indiretos - a exemplo do fornecimento de energia, resfriamento, cabeamento, além de transporte, alimentação e perdas de dias de trabalho do paciente.

### 5.3 BENEFÍCIOS E RISCOS DO TRATAMENTO

Convencionou-se como tratamento padrão, para fins de modelagem, o uso de AAS associado ao betabloqueador e estatina. O desfechos considerados foram redução de óbitos e IAM não-fatal. 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 (81).

A estatina apresenta benefício em 1 ano de 4,61% e efeitos adversos em 4,20% (82, 83).

O betabloqueador teve seu benefício estimado 6,85% em 1 ano, assim como efeitos adversos de 4,84% (84, 85).

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 5.** Riscos e benefícios do tratamento

<b>Medicamentos</b>	<b>Benefício (em 1 ano)</b>	<b>Riscos (em 1 ano)</b>
AAS (81)	2,47 %	0,4 %
Estatina (82, 83)	6,85 %	4,84 %
Beta-bloqueador (84, 85)	4,61 %	4,2 %
Conjunto	13,34 %	8,91 %

## 5.4 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 (86). 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 (14, 86).

**Tabela 6.** Valores dos principais testes diagnósticos utilizados em Cardiologia conforme repasse do SUS

<b>Exames Diagnósticos</b>	<b>Código</b>	<b>Valor repassado pelo SUS/MS</b>
Teste ergométrico <sup>60</sup>	02.11.02.006-0	R\$ 30,00
Cintilografia Miocárdica, repouso <sup>60</sup>	02.08.01.003-3	R\$ 383,07
Cintilografia Miocárdica, estresse <sup>60</sup>	02.08.01.002-5	R\$ 408,32
Cintilografia Miocárdica, necrose <sup>60</sup>	02.08.01.004-1	R\$ 166,47
Eco-stress <sup>60</sup>	02.05.01.001-6	R\$ 165,00
RNM cardíaca <sup>60</sup>	02.07.02.001-9	R\$ 361,25
TC de tórax <sup>60</sup>	02.06.02.003-1	R\$ 136,41
Cateterismo cardíaco <sup>60</sup>	02.11.02.001-0	R\$ 614,72

## 5.5 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 (87).

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 7.** AAS e versões comercializadas junto às unidades pesquisadas

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

UASG - Unidade administrativa de serviços gerais

**Tabela 8.** Sinvastatina e versões mais frequentemente comercializadas

<b>Sinvastatina / Dose</b>	<b>UASG</b>	<b>Preço unitário</b>	<b>Valor Anual (40 mg/dia/ano/paciente)</b>	<b>Pregão</b>
20 mg	EBSERH	R\$ 0,06	R\$ 40,83	00007/2014
40 mg	INC	R\$ 0,12	R\$ 43,83	00042/2015
<b>Atorvastatina/Dose</b>				
20 mg	INC	R\$ 0,31	R\$ 226,45	00018/2015
40 mg	INC	R\$ 0,55	R\$ 200,88	00042/2015

**Tabela 9.** Atenolol e versões mais frequentemente comercializadas

<b>Atenolol / Dose</b>	<b>UASG</b>	<b>Preço unitário</b>	<b>Valor anual (50 mg/dia/ano/paciente)</b>	<b>Pregão</b>
25 mg	INC	R\$ 0,02	R\$ 14,61	00071/2014
50 mg	INCA	R\$ 0,02	R\$ 9,09	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.

## 5.6 MODELAGEM ESTOCÁSTICA

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 através de 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 (40). Embora a cineangiocoronariografia não tenha sido incluída no modelo como um teste inicial, o método considerado padrão ouro também teve sua performance avaliada 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 necessitariam de estratificação para obtenção do diagnóstico e instituição do tratamento medicamentoso ótimo.

No 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 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%.

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 a taxa de mortalidade, 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.

Caso um único teste não fosse capaz de atingir o objetivo proposto, um segundo exame diferente do primeiro seria realizado obedecendo coerência clínica.

Em busca de uma estratégia com menor custo para atingir o diagnóstico, o teste ergométrico foi considerado como exame inicial dada sua ampla disponibilidade e baixo custo. Quando necessário, um segundo exame seria indicado. Novamente, nessa primeira estratégia de caminho mínimo até a obtenção do diagnóstico com menor custo, o valor pago também pelo segundo teste foi determinante para a sua escolha.

Nos pacientes com probabilidade pré-teste de DAC entre 20 e 35%, um teste ergométrico negativo afastaria o diagnóstico de DAC porém, mesmo um teste positivo não confirmaria doença, requerendo um segundo exame para tal propósito. Conforme a análise pelo “caminho mínimo”, todos os demais 4 testes foram capazes de confirmar ou descartar doença sem necessidade de exames sequenciais.

Em pacientes com probabilidade pré-teste entre 36 e 39%, o TE como único exame, independente do resultado (positivo ou negativo), seria incapaz de ultrapassar o limiar de tratamento ou reduzir a probabilidade pós-teste abaixo do limiar que permitiria apenas



observar e não investigar. Neste cenário, sempre será necessário um segundo exame caso se inicie a investigação com o TE.

Entre 40 e 60% de probabilidade pré-teste, um teste ergométrico positivo fecharia 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 exame deveria ser feito para afastá-la como diagnóstico suspeito.

Em relação aos desfechos, primeiramente foi avaliada a estratégia capaz de permitir atingir o diagnóstico a um menor custo. Em seguida, avaliou-se a estratégia capaz de promover maior redução de mortalidade para cada probabilidade pré-teste de doença. Desta forma, para cada resultado do teste em questão existia a “chance” de óbito no prazo estipulado de 10 anos. 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%, com base no resultados divulgados por Jabour ajustados para 10 anos (72). 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). Entretanto, para fins de modelagem, apenas os dados de mortalidade foram considerados. 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 tábua se 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, com uma probabilidade de óbito geral estimada em 12,3%.

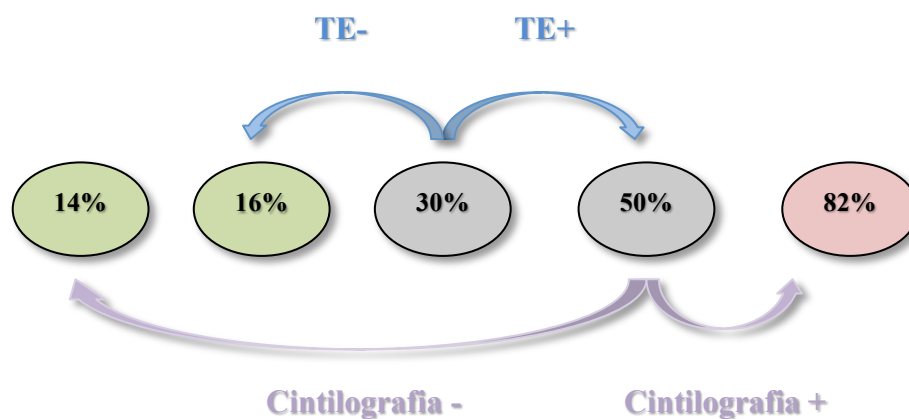
## 6 RESULTADOS

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 (40). Fato particularmente digno de nota é a possibilidade de determinar limiares de diagnóstico e tratamento também para a cineangiocoronariografia – até então considerada exame padrão com a qual todos o demais são comparados, quando comparamos seu desempenho com os dados fornecidos pela fração de reserva de fluxo (FFR) (55) .

**Tabela 10.** Limiares de diagnóstico tratamento dos diferentes métodos diagnósticos

Testes Diagnósticos	Limiar Diagnóstico (%)	Limiar Terapêutico (%)	Gasto por exame (R\$)
Teste Ergométrico	22	58	30,00
Cintilografia Miocárdica	12	80	791,39
Eco-stress com Dobutamina	10	72	165,00
Ressonância Nuclear Magnética	16	80	361,25
Angiotomografia Coronariana	6,7	81	328,54

O modelo do caminho mínimo permitiu não apenas delinear a melhor sequência de exames para se obter o diagnóstico com menor gasto, mas também a melhor sequência de exames para que o diagnóstico fosse atingido de forma a gerar a menor taxa de mortalidade, a exemplo da figura 6.



**Figura 6.** Transição entre probabilidades utilizando a análise Bayesiana no caminho mínimo.

Na estratégia mais barata, através da análise Bayesiana obteve-se a probabilidade pós-teste de doença de acordo com a razão de verossimilhança de cada método. Entre as probabilidades pré-teste de 20% e 30%, o teste ergométrico - exame preconizado pelo Ministério da Saúde para avaliação inicial de pacientes sob suspeita de coronariopatia, foi incapaz de ultrapassar o limiar de tratamento ainda que o resultado fosse positivo. Isso deve a uma probabilidade pós-teste abaixo de 60% para essa menor probabilidade pré-teste de doença. Desta forma, para aumentar a probabilidade de doença de forma a motivar a instituição do tratamento, um segundo exame seria necessário. De posse dos valores de cada exame, o Eco-stress (a um valor de R\$165,00) seria a melhor opção como segundo exame após um resultado não diagnóstico do TE.

O inverso não ocorreu diante de um resultado negativo, pois a probabilidade pós-teste reduziu-se a um nível abaixo do limiar diagnóstico, ou seja, no qual seria seguro assumir que o paciente não apresenta doença estabelecida e, desta forma, poderia apenas ser observado e orientado a reduzir fatores de risco relacionados aos hábitos de vida.

Entre as probabilidades pré-teste de 30 a 39%, apenas o Eco-stress foi o exame de menor custo capaz de, como método único, tanto diagnosticar quanto afastar a doença. Nessa faixa o teste ergométrico requer um segundo exame tanto para confirmar quanto para descartar o diagnóstico.

Entre as probabilidades pré-teste de 40 e 60%, o TE foi capaz de, sozinho, confirmar doença coronariana diante de resultado positivo. Entretanto, não foi suficiente para excluir doença diante de um resultado negativo. Assim sendo, novamente um segundo exame foi necessário para tal propósito e o Eco-stress também se revelou a melhor opção nesse contexto

Tabela 11. Estratégia de menor gasto

Probabilidade pré-teste (%)	Teste inicial	Segundo teste		Gasto	Mortalidade em 10 anos (%)
		Se +	Se -		
20	TE	ECO-STRESS	-	R\$90,39	12,80
21	TE	ECO-STRESS	-	R\$91,02	12,84
22	TE	ECO-STRESS	-	R\$91,64	12,84
23	TE	ECO-STRESS	-	R\$92,27	12,88
24	TE	ECO-STRESS	-	R\$92,90	12,92
25	TE	ECO-STRESS	-	R\$93,53	12,93
26	TE	ECO-STRESS	-	R\$94,15	12,96
27	TE	ECO-STRESS	-	R\$94,78	13,00
28	TE	ECO-STRESS	-	R\$95,41	13,01
29	TE	ECO-STRESS	-	R\$96,03	13,04
30	TE	ECO-STRESS	-	R\$96,66	13,05
31	TE	ECO-STRESS	-	R\$163,98	13,03
32	ECO-STRESS	-	-	R\$165,00	12,82
33	ECO-STRESS	-	-	R\$165,00	12,85
34	ECO-STRESS	-	-	R\$165,00	12,85
35	ECO-STRESS	-	-	R\$165,00	12,86
36	ECO-STRESS	-	-	R\$165,00	12,89
37	ECO-STRESS	-	-	R\$165,00	12,89
38	ECO-STRESS	-	-	R\$165,00	12,92
39	ECO-STRESS	-	-	R\$165,00	12,93
40	TE	-	ECO-STRESS	R\$122,07	12,76
41	TE	-	ECO-STRESS	R\$121,44	12,77
42	TE	-	ECO-STRESS	R\$120,82	12,77
43	TE	-	ECO-STRESS	R\$120,19	12,80
44	TE	-	ECO-STRESS	R\$119,56	12,80
45	TE	-	ECO-STRESS	R\$118,94	12,80
46	TE	-	ECO-STRESS	R\$118,31	12,83
47	TE	-	ECO-STRESS	R\$117,68	12,83
48	TE	-	ECO-STRESS	R\$117,05	12,84
49	TE	-	ECO-STRESS	R\$116,43	12,86
50	TE	-	ECO-STRESS	R\$115,80	12,87
51	TE	-	ECO-STRESS	R\$115,17	12,88
52	TE	-	ECO-STRESS	R\$114,55	12,89
53	TE	-	ECO-STRESS	R\$113,92	12,90
54	TE	-	ECO-STRESS	R\$113,29	12,91
55	TE	-	ECO-STRESS	R\$112,67	12,93
56	TE	-	ECO-STRESS	R\$112,04	12,93
57	TE	-	ECO-STRESS	R\$111,41	12,95
58	TE	-	ECO-STRESS	R\$110,78	12,96
59	TE	-	ECO-STRESS	R\$110,16	12,98
60	TE	-	ECO-STRESS	R\$109,53	12,98

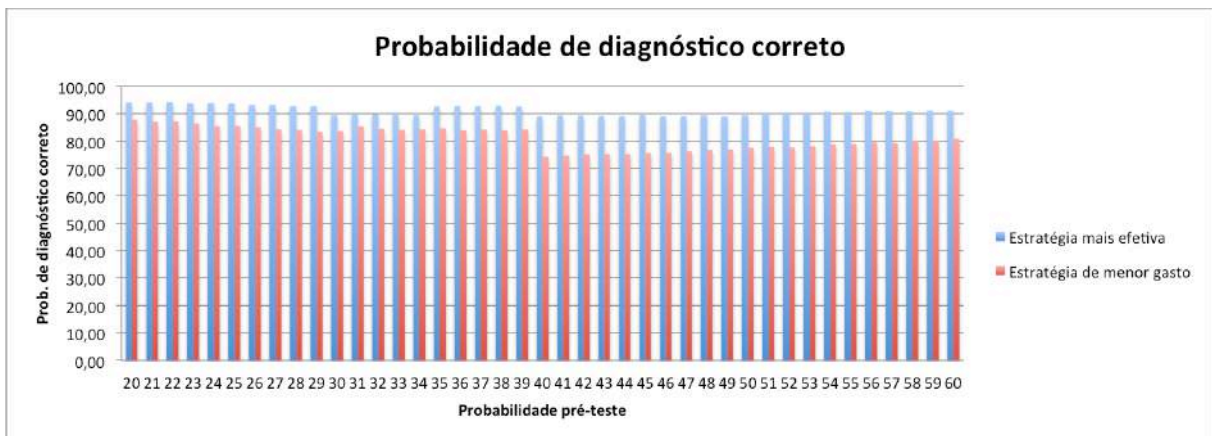
TE – teste ergométrico; TC Cor – angiotomografia de coronárias; SPECT - cintilografia miocárdica; RNM – ressonância nuclear magnética de esforço

Tabela 12. Estratégia mais efetiva

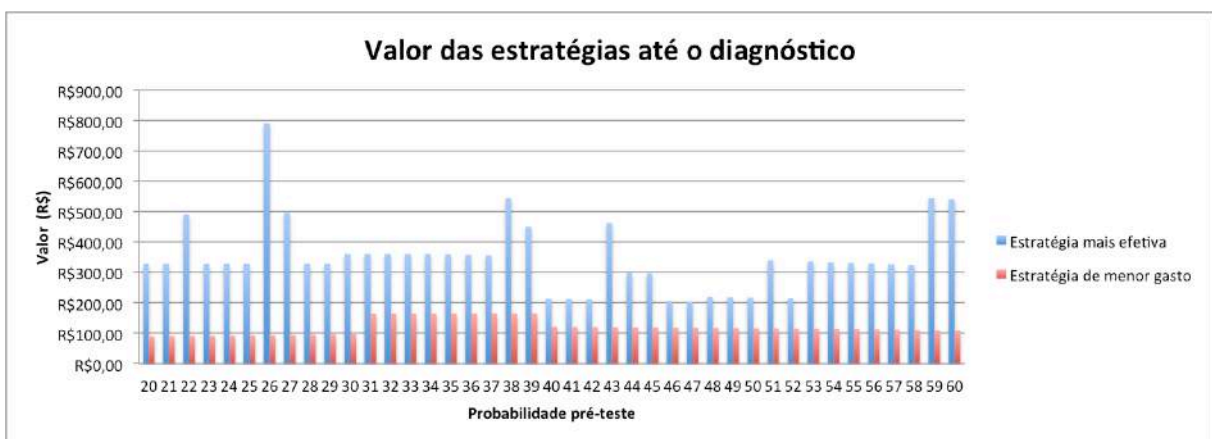
Probabilidade pré-teste (%)	Segundo teste				Gasto	Mortalidade em 10 anos (%)
	Teste inicial	Se +	Se -			
20	TC Cor	-	-		R\$328,54	12,56
21	TC Cor	-	-		R\$328,54	12,60
22	RNM	ECO-STRESS	-		R\$491,56	12,60
23	TC Cor	-	-		R\$328,54	12,61
24	TC Cor	-	-		R\$328,54	12,61
25	TC Cor	-	-		R\$328,54	12,62
26	SPECT	-	-		R\$791,39	12,64
27	RNM	ECO-STRESS	-		R\$496,31	12,66
28	TC Cor	-	-		R\$328,54	12,67
29	TC Cor	-	-		R\$328,54	12,68
30	RNM	-	-		R\$361,25	12,69
31	RNM	-	-		R\$361,25	12,69
32	RNM	-	-		R\$361,25	12,70
33	RNM	-	-		R\$361,25	12,71
34	RNM	-	-		R\$361,25	12,74
35	TE	ECO-STRESS	TC Cor		R\$359,82	12,68
36	TE	ECO-STRESS	TC Cor		R\$357,98	12,71
37	TE	ECO-STRESS	TC Cor		R\$357,04	12,71
38	TE	ECO-STRESS	RNM		R\$544,92	12,72
39	TE	ECO-STRESS	TC Cor		R\$451,25	12,73
40	TE	-	TC Cor		R\$213,33	12,71
41	TE	-	TC Cor		R\$212,08	12,72
42	TE	-	TC Cor		R\$210,83	12,73
43	TE	-	SPECT		R\$462,57	12,75
44	TE	-	RNM		R\$299,40	12,76
45	TE	-	RNM		R\$297,51	12,77
46	TE	-	TC Cor		R\$205,83	12,77
47	TE	-	TC Cor		R\$204,59	12,78
48	TE	-	RNM		R\$220,60	12,79
49	TE	-	RNM		R\$219,22	12,80
50	TE	-	RNM		R\$217,85	12,81
51	ECO-STRESS	-	TC Cor		R\$340,24	12,80
52	TE	-	RNM		R\$215,10	12,82
53	ECO-STRESS	-	TC Cor		R\$335,91	12,83
54	ECO-STRESS	-	TC Cor		R\$333,74	12,84
55	ECO-STRESS	-	TC Cor		R\$331,57	12,85
56	ECO-STRESS	-	TC Cor		R\$329,40	12,85
57	ECO-STRESS	-	TC Cor		R\$327,23	12,86
58	ECO-STRESS	-	TC Cor		R\$325,06	12,87
59	ECO-STRESS	-	SPECT		R\$545,34	12,89
60	ECO-STRESS	-	SPECT		R\$540,12	12,89

TE – teste ergométrico; TC Cor – angiogramografia de coronárias; SPECT - cintilografia miocárdica; RNM – ressonância nuclear magnética de esforço

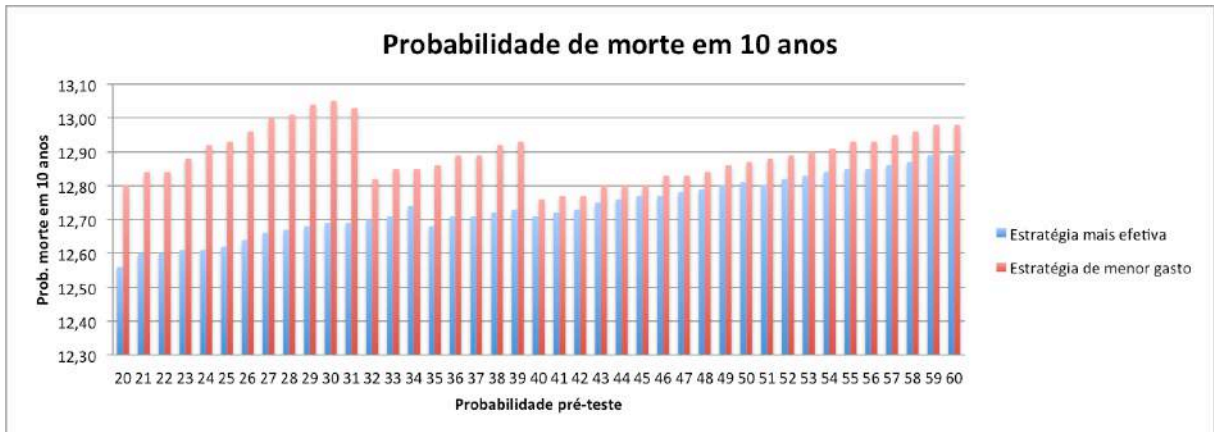
Em ambas as sequências, o segundo teste, quando necessário, foi diferente do primeiro, obedecendo racionalidade clínica. Na primeira estratégia, o teste de esforço – com ou sem Eco-stress, conforme a probabilidade pré-teste de doença, foi capaz de fazer o diagnóstico em pacientes com probabilidade intermediária de doença (tabela 10). Fato particularmente interessante surge quando compara-se a probabilidade pós-teste atingida com ambas as estratégias – há pouco acréscimo em termos de chance de diagnóstico correto (gráfico1). Quando consideramos uma melhor performance em termos de redução de mortalidade, nota-se uma ampla gama de combinações de acordo com a probabilidade pré-teste de doença e isso se deve ao fato dos exames apresentarem performances diferentes para confirmar ou afastar doença, considerando-se que o maior malefício de uma investigação errônea consiste em não adequadamente diagnosticar e, portanto, não tratar pacientes com a doença estabelecida (ou seja, os falso-negativos) – tabela 12.



**Gráfico 1.** Probabilidade de diagnóstico correto conforme a estratégia utilizada



**Gráfico 2.** Valor das estratégias conforme a probabilidade pré-teste



**Gráfico 3.** Probabilidade de morte em 10 anos em ambas as estratégias conforme a probabilidade pré-teste

Quando as estratégias são comparadas, nota-se que existe apenas um pequeno incremento em termos de performance da segunda estratégia em relação à primeira; porém, a diferença de gastos é expressiva para esse benefício adicional (gráficos 2 e 3).

## 7 DISCUSSÃO

Quando profissionais vêm diante de si a necessidade de escolher uma determinada estratégia frente a uma doença com alta prevalência e grande impacto socio-econômico, as informações mais importantes para se ter em mente são os dados epidemiológicos que, aliados aos obtidos pelo método clínico, são bastante eficazes em predizer a probabilidade de doença. Entretanto, não são infrequentes as condições nas quais a dúvida persiste e é necessário caminhar em direção à confirmação ou exclusão do diagnóstico. Os testes diagnósticos que fazem parte da tabela de procedimentos no SUS não são disponibilizados de maneira uniforme em todo o território nacional e, por vezes, fatores como expertise, logística, preço, limitações do paciente além da disponibilidade local, fazem parte da preferência por um ou outro método.

A utilidade de um determinado exame está diretamente relacionada à sua habilidade em aumentar ou reduzir a probabilidade pré-teste a um patamar que permita apenas observar ou instituir tratamento. Desta forma, a razão de verossimilhança se torna uma informação essencial na tomada de decisão. A sensibilidade e a especificidade isoladas já não são suficientes para expressar o poder discriminatório de um determinado método. Desta forma, ocorre uma transição do pensamento determinístico – no qual a interpretação do resultado é dicotômico, onde positivo significa doente e negativo indica ausência da condição de interesse, para um melhor entendimento do modelo probabilístico. Todo aquele responsável pela tomada de decisão deve ter em mente os riscos inerentes à essa interpretação – tanto tratar sadios quanto não diagnosticar doentes. Quando lidamos especificamente com doença coronariana e propomos tratamento clínico otimizado, tratar sadios não é tão danoso quanto não diagnosticar doentes.

O presente trabalho foi o primeiro a incorporar a análise Bayesiana na construção de um modelo baseado no caminho mínimo. Para cada probabilidade pré-teste de doença todas as possibilidades de combinações dos cinco testes foram avaliadas, com a restrição, apenas, que nenhum exame fosse repetido. Esses resultados são a primeira etapa para definir uma nova recomendação diagnóstica conforme a probabilidade de doença, com a qual novas alternativas deverão ser comparadas. Quando estamos propensos a indicar um tratamento de eficácia comprovada com baixo custo, é passível de questionamento a solicitação de métodos mais onerosos, ainda que mais acurados, cujo benefício adicional em termos de aumento da



probabilidade pós-teste não promoveria mudanças na conduta clínica. De forma não surpreendente, o Ministério da Saúde recomenda o teste ergométrico como primeiro exame em pacientes com suspeita de DAC. Até o presente momento, tanto a ressonância nuclear magnética cardíaca de estresse quanto a angiotomografia de coronárias não fazem parte da tabela de procedimentos pagos pelo SUS e esse fato parece encontrar justificativa na medida em que, considerando pacientes com suspeita de DAC crônica, os três demais exames parecem ser suficientes para a obtenção do diagnóstico em ampla gama de pacientes.

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 outros dados. Desta forma, uma das consequências da utilização de um método anatômico como exame inicial – possibilidade contemplada na estratégia considerada ótima, 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 cinenangiocoronariografia, 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 (13). No estudo PROMISE os pacientes estratificados com prova anatômica ou funcional apresentaram resultados semelhantes (88).

Em recente trabalho português publicado no Brasil, algoritmos diagnósticos que incluíram a angiotomografia de coronárias foram os mais custo-efetivos em pacientes sintomáticos com suspeita de doença coronariana e probabilidade pré-teste menor que 50%. Já os pacientes de maior risco (considerado maior que 60%), a angiografia coronariana foi a

opção mais custo-efetiva. Em todas as faixas de probabilidade, as estratégias baseadas na pesquisa de isquemia (métodos funcionais) foram mais caras e menos efetivas quando comparadas à avaliação anatômica. No nosso trabalho a angiografia coronariana não foi contemplada como métodos de estratificação inicial, primeiramente porque um dos benefícios de uma adequada estratificação clínica é evitar cateterismos cardíacos desnecessários e, sendo assim, a modelagem foi construída de forma a reservar a estratificação invasiva para um segundo momento, considerando-se a racionalidade clínica na qual apenas os pacientes nos quais uma intervenção (cirurgia ou angioplastia) é planejada seriam candidatos ao exame. Uma segunda justificativa seria o fato de que pacientes com probabilidade (mesmo pré-teste) superior a 60% já se beneficiariam com o tratamento clínico e não precisam de cinesangiocoronariografia para confirmar DAC.

No trabalho realizado pelo grupo do RS/Brasil, Bertoldi e colaboradores publicaram uma análise de custo-efetividade considerando os mesmo cinco métodos utilizados no presente modelo. Segundo os autores, ao comparar os demais métodos com o teste ergométrico, a angiotomografia de coronárias promoveu um pequeno, porém mensurável, impacto em termos de anos de vida ganhos ajustados para a qualidade (QALY). Ao utilizar o último exame em detrimento do primeiro, o valor a ser pago por benefício adicional seria algo em torno de U\$ 3100/QALY. De forma similar aos nossos resultados, as estratégias baseadas no Eco-stress resultaram em custo e efetividade praticamente idênticas à angiotomografia coronariana. A cintilografia foi superada pelas demais técnicas graças ao alto valor pago pelo exame no SUS. A análise de sensibilidade demonstrou que os custos da angiotomografia de coronárias, Eco-stress e ressonância nuclear magnética cardíaca foram importantes determinantes dos resultados encontrados. Igualmente foi sinalizado que a estratégia invasiva deveria ser reservada aos pacientes de maior risco. Entretanto, os resultados apresentados se basearam apenas em caso hipotético de paciente com probabilidade pré-teste de 50%, sujeito às 11 combinações de testes diagnósticos, o que gera questionamento se esses resultados poderiam ser extrapolados para uma ampla faixa de probabilidade pré-teste – conforme contemplado no presente trabalho.

Quando médicos são capazes de realizar uma estimativa acurada da probabilidade pré-teste de DAC - levando em consideração os dados epidemiológicos e clínicos, existe uma maior chance de que melhores decisões sejam tomadas. Neste caso, sob a perspectiva do SUS, a estratégia de menor custo se traduz em melhor otimização de recursos e garantia de

assistência para um maior número de usuários do sistema. Quando comparamos ambas as estratégias, é notório o pequeno ganho em termos de probabilidade de diagnóstico correto e redução de mortalidade para o incremento expressivo no gastos e, talvez, não haja relevância clínica nesse suposto benefício adicional desde o momento em que existe uma intenção de tratar todo paciente com probabilidade de doença superior a 60%. O tratamento da doença coronariana apresenta valores relativamente baixos pelo benefício que proporciona em termos de redução de eventos – como IAM e morte e, desta forma, deve ser estimulado. Ao utilizarmos os limiares de diagnóstico e tratamento do TE como parâmetro sinalizamos que, mesmo para uma probabilidade 10% acima de uma igual chance de ter ou não DAC, ele se justifica – dado que seus efeitos colaterais são bem tolerados e seu benefício é expressivo.

Embora avaliação econômica não seja o escopo do presente trabalho, a relevância clínica da diferença encontrada na taxa de mortalidade em 10 anos entre as duas estratégias e o valor a ser pago por esse benefício adicional tem sido objeto de discussão, não exatamente nos moldes apresentados, mas em termos de valor a ser pago por ano de vida ganho ajustado pela qualidade, conforme a estratégia inicial escolhida (QALY). Mais que a determinação desse valor, a discussão para a implementação de determinada tecnologia deve contemplar os custos indiretos. Nos resultados apresentados, é digno de nota que a investigação no paciente com probabilidade intermediária é mais cara quanto mais distante dos extremos e também atinge o diagnóstico com menor grau de certeza. Além disso, o valor a ser pago por benefício adicional pode ter impacto diferente conforme a economia na qual o cenário está sendo analisado. No Brasil, por exemplo, não há um valor determinado ao que se convencionou chamar "willingness to pay" ou "disposição para pagar." A OMS recomenda um valor entre 1 e 3 vezes o PIB/per capita nos países em desenvolvimento. Considerando o cenário econômico em 2016, esse valor seria algo em torno de US\$ 15.000 e US\$ 45.000 para um ano de vida ajustado para qualidade (QALY). Entretanto, muitas das agências que analisam incorporação de tecnologia em saúde recomendam valores entre 0,6 e 0,8 PIB/per capita (89, 90).

Nos Estados Unidos o principal teste não invasivo utilizado é a cintilografia miocárdica, seguido do ECO-Stress, TE, Tc Cor e RNM, fato particularmente curioso pois contraria os resultados das análises de custo-efetividade comumente realizadas naquele país (16, 91). No Brasil, o TE ainda configura como a principal forma de estratificação não invasiva (13, 92). 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, idealmente um segundo teste deveria ter desempenho independente do primeiro resultado. Quando essa premissa não ocorre, a aplicação de um segundo exame pode acrescentar pouca informação e gerar resultados equivocados ao aplicarmos a razão de verossimilhança sequencialmente sem contemplar o fato de que a sensibilidade do segundo exame é afetada pelos resultados do primeiro teste (38).

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% (91). 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 (93).

A angiografia coronariana pode culminar em procedimentos desnecessários de revascularização cirúrgica ou percutânea quando seus resultados não são adequadamente contextualizados e, desta forma, deveria ser reservada aos pacientes de alto risco. Ainda que esse desfecho da revascularização não ocorra, os riscos inerentes ao procedimento não são desprezíveis, causando desde hematomas locais até pseudoaneurisma, infecção, acidente vascular cerebral, insuficiência renal, dissecação, IAM, alergia ao contraste e morte. Desta forma, é surpreendente e inaceitável que no Brasil, especificamente em grandes capitais como SP e Curitiba, mais da metade dos exames de cateterismos cardíacos não seja precedida de documentação de carga isquêmica. Em trabalho realizado no Rio de Janeiro, especificamente no HUCFF/UFRJ, as taxas de exames com lesões obstrutivas oscilaram entre 21% e 75,5%

(17). Embora o alvo preconizado para acreditação de laboratórios de hemodinâmica no EUA seja que ao menos 60% dos exames de cineangiocoronariografias apresentem lesões obstrutivas, mesmo naquele país apenas 37,6% dos 398.978 pacientes submetidos à estratificação invasiva com cateterismo cardíaco, apresentavam doença coronariana obstrutiva, segundo Patel e cols (16, 94). Cerca de 39,2% não apresentavam lesões superiores a 20%. Ainda no context americano, Genders e cols. encontraram apenas 58% de lesões obstrutivas nos exames realizados (95). Observamos grandes diferenças conforme o momento, local e população estudada, com valores entre 23 e 100% de lesões obstrutivas. É notório o quanto é necessária uma melhor estratificação para evitar procedimentos desnecessários, custos excessivos e retardo na instituição do tratamento clínico – e que ela pode ser feita através do exame clínico adequado e complementada com métodos diagnósticos.

Indubitavelmente existem circunstâncias particulares que podem sinalizar alguma restrição a um ou outro método. Desta forma, a decisão sempre deverá ser individualizada, considerando-se que a propriedade de um determinado exame pode ser diferente conforme a população avaliada e tendo-se em mente que boas escolhas individuais se traduzem em melhor otimização de recursos, com oportunidade de oferecer assistência adequada a um maior número de pacientes. Mais importante que obter o diagnóstico correto é compreender de que forma os testes podem promover redução de eventos importantes – como IAM e morte. Estudos como este também trazem à tona a discussão do real papel do método diagnóstico e se de fato métodos mais sofisticados e onerosos geram melhores resultados em termos de mortalidade a um custo sustentável em termos de política pública de saúde. Dados da literatura sinalizam que ocorre pouco acréscimo de informação diagnóstica quando comparamos os métodos atualmente disponíveis com aqueles dados passíveis de obtenção ao exame clínico - que 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 (95). Os métodos apresentam baixo valor incremental em relação ao exame clínico (c-index = 0.75 contra 0.74 dos testes não-invasivos)(10). Embora a busca por melhores estratégias de estratificação seja incessante, alguns trabalhos reforçam o exposto acima ao sinalizarem que, mesmo em estudos onde a cineangiocoronariografia foi precedida por exames complementares, os índices de cateterismos sem lesões obstrutivas não foi reduzido substancialmente, diferente do que poderia ser esperado. Desta forma, resta o

alerta de que o uso apropriado dos exames complementares não é suficiente para promover melhores resultados se a sua interpretação não for feita de forma adequada, ajustando seus achados às informações fornecidas pelo exame clínico (96).

## 8 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.

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.

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), conforme realizado em estudo similar(14).

## 9 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 possibilidades estudadas apresentam um pequeno impacto em termos de capacidade diagnóstica quando comparadas ao exame clínico. Uma estratégia baseada no Ex-ECG com ou sem Eco-stress como segundo teste, quando necessário, foi a política menos dispendiosa em pacientes com probabilidade pré-teste intermediária de doença arterial coronariana (DAC). Comparando esta estratégia econômica com aquela que se concentra na redução da mortalidade como parâmetro de efetividade, em que todos os cinco exames poderiam ser utilizados de acordo com cada probabilidade pré-teste de doença, houve um pequeno benefício em termos de redução da mortalidade com custos mais elevados. 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 cinesinangiografias sem lesões obstrutivas ou que não geram revascularização.



## 10 REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Disponível em: <http://www.who.int>. Acesso em janeiro de 2017.
2. Ribeiro AL, Duncan BB, Brant LC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil: Trends and Perspectives. *Circulation*. 2016;133(4):422-33.
3. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. DATASUS. Informações de Saúde Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>. Acesso em dezembro de 2016.
4. Lotufo PA. Cardiovascular diseases in Brazil: premature mortality, risk factors and priorities for action. Comments on the preliminary results from the Brazilian National Health Survey (PNS), 2013. *Sao Paulo Med J*. 2015;133(2):69-72.
5. Soares GP, Klein CH, Silva NAS, Oliveira GMM. Evolução da mortalidade por doenças do aparelho circulatório nos municípios do estado do Rio de Janeiro, de 1979 a 2010. *Arq Bras de Cardiol*. 2015;5(104):356-65.
6. Soares GP, Oliveira GMM, Klein CH, Silva NAS. Evolução de indicadores socioeconômicos e da mortalidade cardiovascular em três estados do Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(2):147-56.
7. Villela, PB. Mortalidade por doenças cerebrovasculares e hipertensivas no Brasil entre 1980 e 2013. Tese [Doutorado]. Rio de Janeiro:Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2016.
8. GBD 2013. Mortality and causes of death collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117-71.
9. 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.
10. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, Lee KL, Mark DB, Harrell FE, et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Annals of internal medicine*. 1993;118(2):81-90.
11. 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.
12. 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.
13. 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.

14. 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.
15. Ferreira AM, Marques H, Goncalves PA, Cardim N. Cost-effectiveness of different diagnostic strategies in suspected stable coronary artery disease in Portugal. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(4):391-402.
16. 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.
17. Ferreira, RM. Coronariografias sem lesões obstrutivas em pacientes encaminhados ao Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/UFRJ para realização de exame: o efeito da consulta cardiológica prévia. Tese [Mestrado]; Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2011.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Hingorani AD, Vallance P. A simple computer program for guiding management of cardiovascular risk factors and prescribing. *BMJ.* 1999;318(7176):101-5.
24. 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.
25. National Institute for Health and Clinical Excellence 2010 (NICE). Chest pain of recent onset - assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin. NICE clinical guidelines, March 2010. Disponível em: <http://publications.nice.org.uk/chest-pain-of-recent-onset-cg95>

26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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 EvaluatioN For Clinical Outcomes: An InteRnational Multicenter Registry). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(5):468-76.
30. Patterson RE, Eng C, Horowitz SF, Gorlin R, Goldstein SR. Bayesian comparison of cost-effectiveness of different clinical approaches to diagnose coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1984;4(2):278-89.
31. Fagan TJ. Letter: Nomogram for Bayes theorem. *N Engl J Med.* 1975;293(5):257.
32. 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.
33. 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.
34. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity. *BMJ.* 1994;308(6943):1552.
35. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests 2: Predictive values. *BMJ.* 1994;309(6947):102.
36. Deeks JJ, Altman DG. Diagnostic tests 4: likelihood ratios. *BMJ.* 2004;329(7458):168-9.
37. 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.
38. Sackett D, Haynes R, Guyatt G, Tugwell P. *Clinical Epidemiology: A Basic Science*

for Clinical Medicine. 2nd ed 1991 1991.

39. H.C. Sox MB, MC Higgins, KI Marton. Medical Decision Making. Butterworth, editor. Boston 1988.
40. Pauker SG, Kassirer JP. The threshold approach to clinical decision making. *N Engl J Med.* 1980;302(20):1109-17.
41. 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.
42. Neglia D, Rovai D, Caselli C, Pietila M, Teresinska A, Aguade-Bruix S, et al. Detection of significant coronary artery disease by noninvasive anatomical and functional imaging. *Circulation Cardiovascular imaging.* 2015;8(3).
43. 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.
44. Picano E. The alternative "ischemic" cascade in coronary microvascular disease. *Cardiologia.* 1999;44(9):791-5.
45. Serra S, Rabischoffsky A. Ecocardiograma com Exercício: quando a soma de dois ultrapassa o algarismo esperado. *Revista do DERC.* 2011;17(2):40-3.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.

51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Einstein AJ, Moser KW, Thompson RC, Cerqueira MD, Henzlova MJ. Radiation dose to patients from cardiac diagnostic imaging. *Circulation*. 2007;116(11):1290-305.
58. Meneghelo RS, Araújo CGS, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra SM et al/Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(5 supl.1): 1-26.
59. 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.
60. 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.
61. 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.

62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. Davies HE, Wathen CG, Gleeson FV. The risks of radiation exposure related to diagnostic imaging and how to minimise them. *BMJ*. 2011;342:d947.
66. 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.
67. Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ*. 1995;310(6977):452-4.
68. Sinclair JC, Cook RJ, Guyatt GH, Pauker SG, Cook DJ. When should an effective treatment be used? Derivation of the threshold number needed to treat and the minimum event rate for treatment. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(3):253-62.
69. Rocha AS. Medical Therapy of Stable Multivessel Coronary Artery Disease. Less is More? *Int J Cardiovasc Sci*. 2015;28(2):160-162
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.

74. 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.
75. 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.
76. Smith TW, Cain ME. Sudden cardiac death: epidemiologic and financial worldwide perspective. *J Interv Card Electrophysiol*. 2006;17(3):199-203.
77. Yoshinaga K, Tamaki N. Imaging myocardial metabolism. *Curr Opin Biotechnol*. 2007;18(1):52-9.
78. Metz CE. ROC analysis in medical imaging: a tutorial review of the literature. *Radiol Phys Technol*. 2008;1(1):2-12.
79. 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.
80. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. DATASUS. Informações de Saúde Disponível em: [www.datasus.gov.br/tabnet/tabnet.htm](http://www.datasus.gov.br/tabnet/tabnet.htm). Acesso em dezembro de 2016.
81. 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.
82. 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.
83. Deanfield JE, Sellier P, Thaulow E, Bultas J, Yunis C, Shi H, et al. Potent anti-ischæmic effects of statins in chronic stable angina: incremental benefit beyond lipid lowering? *Eur Heart J*. 2010;31(21):2650-9.
84. 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.
85. 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.
86. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. DATASUS. Informações de Saúde Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>. Acesso em dezembro de 2016.

87. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. DATASUS. Informações de Saúde Disponível em: <http://comprasnet.gov.br/aceso.asp?url=/livre/pregao/ata0.asp>. Acesso em dezembro de 2016.
88. 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.
89. Shiroiwa 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.
90. Vallejo-Torres L, Garcia-Lorenzo B, Castilla I, Valcarcel-Nazco C, Garcia-Perez L, Linertova R, et al. On the Estimation of the Cost-Effectiveness Threshold: Why, What, How? *Value Health*. 2016;19(5):558-66.
91. 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.
92. Nielsen DA, Huang W, Hamon SC, Maili L, Witkin BM, Fox RG, et al. Forced Abstinence from Cocaine Self-Administration is Associated with DNA Methylation Changes in Myelin Genes in the Corpus Callosum: a Preliminary Study. *Frontiers in psychiatry*. 2012;3:60.
93. 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.
94. ACE Standards for Catheterization Laboratory Accreditation. 2013
95. 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.
96. Rio P, Ramos R, Pereira-da-Silva T, Barbosa C, Cacela D, Fiarresga A, et al. Yield of contemporary clinical strategies to detect patients with obstructive coronary artery disease. *Heart Int*. 2015;10(1):e12-9.



