

Um Modelo Multivariado para Predição de Doença Coronariana Obstrutiva em Pacientes com Dor Torácica Aguda: Desenvolvimento e Validação

A Multivariate Model for Prediction of Obstructive Coronary Disease in Patients with Acute Chest Pain: Development and Validation

Luis Cláudio Lemos Correia,^{1,2} Maurício Cerqueira,¹ Manuela Carvalhal,¹ Felipe Ferreira,¹ Guilherme Garcia,² André Barcelos da Silva,¹ Nicole de Sá,¹ Fernanda Lopes,¹ Ana Clara Barcelos,¹ Márcia Noya-Rabelo^{1,2}

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública;¹ Hospital São Rafael,² Salvador, BA – Brasil

Resumo

Fundamento: Atualmente, não existe um modelo multivariado validado para prever a probabilidade de doença coronariana obstrutiva em pacientes com dor torácica aguda.

Objetivo: Desenvolver e validar um modelo multivariado para prever doença arterial coronariana (DAC) com base em variáveis avaliadas à admissão na unidade coronariana (UC) devido a dor torácica aguda.

Métodos: Foram estudados um total de 470 pacientes, 370 utilizados como amostra de derivação e os subsequentes 100 pacientes como amostra de validação. Como padrão de referência, a angiografia foi necessária para descartar DAC (estenose $\geq 70\%$), enquanto a angiografia ou um teste não invasivo negativo foi utilizado para confirmar a doença. Foram testadas como preditoras 13 variáveis basais relacionadas à história médica, 14 características de desconforto torácico e oito variáveis relacionadas ao exame físico ou testes laboratoriais.

Resultados: A prevalência de DAC foi de 48%. Por regressão logística, seis variáveis permaneceram como preditoras independentes de DAC: idade, gênero masculino, alívio com nitrato, sinais de insuficiência cardíaca, e eletrocardiograma e troponina positivos. A área sob a curva (*area under the curve*, AUC) deste modelo final foi de 0,80 (intervalo de confiança de 95% [IC95%] = 0,75 – 0,84) na amostra de derivação e 0,86 (IC95% = 0,79 – 0,93) na amostra de validação. O teste de Hosmer-Lemeshow indicou uma boa calibração em ambas as amostras ($p = 0,98$ e $p = 0,23$, respectivamente). Em comparação com o modelo básico contendo eletrocardiograma e troponina, o modelo completo ofereceu um incremento na AUC de 0,07 tanto na amostra de derivação ($p = 0,0002$) quanto na de validação ($p = 0,039$). A melhoria na discriminação integrada foi de 0,09 nas amostras de derivação ($p < 0,001$) e validação ($p < 0,0015$).

Conclusão: Um modelo multivariado foi derivado e validado como uma ferramenta acurada para estimar a probabilidade pré-teste de DAC em pacientes com dor torácica aguda. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(4):304-314)

Palavras-chave: Doença Arterial Coronariana; Métodos; Dor no Peito; Modelos Estatísticos; Angiografia Coronária; Troponina; Eletrocardiografia.

Abstract

Background: Currently, there is no validated multivariate model to predict probability of obstructive coronary disease in patients with acute chest pain.

Objective: To develop and validate a multivariate model to predict coronary artery disease (CAD) based on variables assessed at admission to the coronary care unit (CCU) due to acute chest pain.

Methods: A total of 470 patients were studied, 370 utilized as the derivation sample and the subsequent 100 patients as the validation sample. As the reference standard, angiography was required to rule in CAD (stenosis $\geq 70\%$), while either angiography or a negative noninvasive test could be used to rule it out. As predictors, 13 baseline variables related to medical history, 14 characteristics of chest discomfort, and eight variables from physical examination or laboratory tests were tested.

Results: The prevalence of CAD was 48%. By logistic regression, six variables remained independent predictors of CAD: age, male gender, relief with nitrate, signs of heart failure, positive electrocardiogram, and troponin. The area under the curve (AUC) of this final model was 0.80 (95% confidence interval [95%CI] = 0.75 – 0.84) in the derivation sample and 0.86 (95%CI = 0.79 – 0.93) in the validation sample. Hosmer-Lemeshow's test indicated good calibration in both samples ($p = 0.98$ and $p = 0.23$, respectively). Compared with a basic model containing electrocardiogram and troponin, the full model provided an AUC increment of 0.07 in both derivation ($p = 0.0002$) and validation ($p = 0.039$) samples. Integrated discrimination improvement was 0.09 in both derivation ($p < 0.001$) and validation ($p < 0.0015$) samples.

Conclusion: A multivariate model was derived and validated as an accurate tool for estimating the pretest probability of CAD in patients with acute chest pain. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(4):304-314)

Keywords: Coronary Artery Disease; Methods; Chest Pain; Models Statistical; Coronary Angiography; Troponin; Electrocardiography.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Luis Cláudio Lemos Correia •

Av. Princesa Leopoldina, 19/402. CEP 40150-080, Graça, Salvador, BA - Brasil

E-mail: lccorreia@cardiol.br; lccorreia@terra.com.br

Artigo recebido em 14/06/16; revisado em 08/08/16; aceito em 04/11/16.

DOI: 10.5935/abc.20170037

Introdução

A dor torácica aguda é uma das causas mais comuns de visitas a departamentos de emergência. Uma vez que esta dor pode representar uma manifestação clínica de isquemia cardíaca, a alta do paciente é normalmente condicionada a um teste negativo para doença arterial coronariana (CAD) obstrutiva.¹ No entanto, a eficiência desta estratégia defensiva é contestada por um baixo rendimento dos testes cardíacos, uma vez que apenas uma parte dos pacientes acaba apresentando DAC obstrutiva e uma parte ainda menor precisará de revascularização.² Além disso, a realização de testes de rotina não é suportada por evidência de efeito benéfico³ e pode ter consequências não intencionais: excesso de diagnóstico e de tratamento de doença coronariana não relacionada aos sintomas, hospitalização prolongada, procedimentos invasivos desnecessários por resultados falso-positivos de testes e aumento de despesas médicas.⁴

Com isto, uma abordagem mais racional seria indicar testes adicionais com base em probabilidade pré-teste. Tradicionalmente, esta avaliação pré-teste é restrita ao eletrocardiograma e marcadores de necrose. No entanto, o uso de um modelo multivariado tem o potencial de melhorar a acurácia e fornecer uma faixa mais contínua de probabilidades. A fim de desenvolver e validar um modelo multivariado para prever DAC com base em variáveis avaliadas no momento da admissão na unidade coronariana, 370 pacientes consecutivos foram estudados. Trinta e cinco variáveis foram testadas como candidatas predictoras de DAC obstrutiva a fim de gerar um modelo final que foi subsequentemente validado em uma amostra de 100 pacientes.

Métodos

Seleção da amostra

Durante um período de 30 meses consecutivos, todos os pacientes admitidos na unidade coronariana do nosso hospital foram incluídos no estudo. As admissões ocorreram sempre que o julgamento médico reconheceu qualquer chance de uma etiologia coronariana, independentemente do eletrocardiograma ou troponina. O único critério de exclusão foi a recusa do paciente em participar. Como definido *a priori*, os primeiros 370 pacientes foram utilizados como amostra de derivação e os 100 pacientes seguintes como amostra de validação. O estudo foi aprovado por um comitê de revisão institucional e todos os sujeitos deram consentimento informado para participar do estudo.

Preditores de DAC obstrutiva

À admissão no momento basal, três conjuntos de variáveis foram registrados como candidatas à predição de DAC obstrutiva. O primeiro foi composto por 13 variáveis relacionadas à história médica, como idade, gênero, história prévia de DAC, fatores de risco para DAC e comorbidades; o segundo incluiu 14 características de desconforto torácico e o terceiro foi composto por oito variáveis relacionadas ao exame físico ou a testes básicos de admissão, incluindo sinais

físicos e radiológicos de insuficiência cardíaca esquerda, alterações isquêmicas ao eletrocardiograma (inversão da onda T ≥ 1 mm ou desvio dinâmico de ST $\geq 0,5$ mm), troponina positiva ($> 99^\circ$ percentil da população geral; Ortho-Clinical Diagnostics, Rochester, NY, EUA), fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP, ensaio fluorescente ligado à enzima, Biomérieux, França), proteína C reativa ultrasensível (PCR; nefelometria, Dade-Behring, EUA), contagem de células brancas, glicose plasmática e hemoglobina. Os exames laboratoriais foram realizados em plasma coletado à apresentação na sala de emergência. A história médica e as características da dor torácica foram registradas por três investigadores (M.C., A.M.C. e R.B.) treinados para entrevistar os pacientes de forma sistemática, a fim de diminuir a ocorrência de viés e melhorar a reprodutibilidade. Sinais radiológicos de falência ventricular e eletrocardiograma foram interpretados pelo mesmo investigador sênior (L.C.).

Definição de desfechos

O desfecho primário a ser previsto pelo modelo foi o diagnóstico de DAC obstrutiva, definido por testes subsequentes realizados durante a internação. Os dados dos desfechos foram coletados por três investigadores (M.C., A.M.C. e R.B.) e julgados por um quarto investigador (L.C.). Para a avaliação diagnóstica, os pacientes foram submetidos a angiografia coronariana invasiva ou teste provocativo não invasivo (ressonância magnética nuclear de perfusão e tomografia computadorizada por emissão de fóton único ou ecocardiografia de estresse com dobutamina), a critério do cardiologista assistente. No caso de um teste não invasivo positivo, os pacientes realizavam angiografia para confirmação. Com base neste algoritmo diagnóstico, a DAC obstrutiva foi definida como uma estenose $\geq 70\%$ à angiografia. Um teste não invasivo normal (tamanho do defeito isquêmico $< 5\%$ do miocárdio ventricular esquerdo) indicou a ausência de DAC obstrutiva e nenhum teste adicional foi necessário. Independentemente de testes coronarianos, os pacientes foram classificados como apresentando ou não DAC obstrutiva se um dos seguintes diagnósticos dominantes era confirmado por imagem: pericardite, embolia pulmonar, dissecação aórtica ou pneumonia. Secundariamente, o modelo foi testado para a predição de morte dentro de 30 dias da admissão.

Análise estatística

A análise estatística está representada na Figura 1. A amostra inicial de 370 pacientes consecutivos foi utilizada para derivação do modelo. Em primeiro lugar, associações univariadas entre DAC obstrutiva e características basais foram testadas pelo teste *t* de Student não pareado para variáveis numéricas e teste do qui-quadrado de Pearson para variáveis categóricas. As variáveis numéricas sem distribuição normal foram expressas por mediana e intervalo interquartil e comparadas pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. Em segundo lugar, variáveis com um valor de $p < 0,10$ na análise univariada foram incluídas na análise de regressão logística multivariada para a predição de DAC obstrutiva.

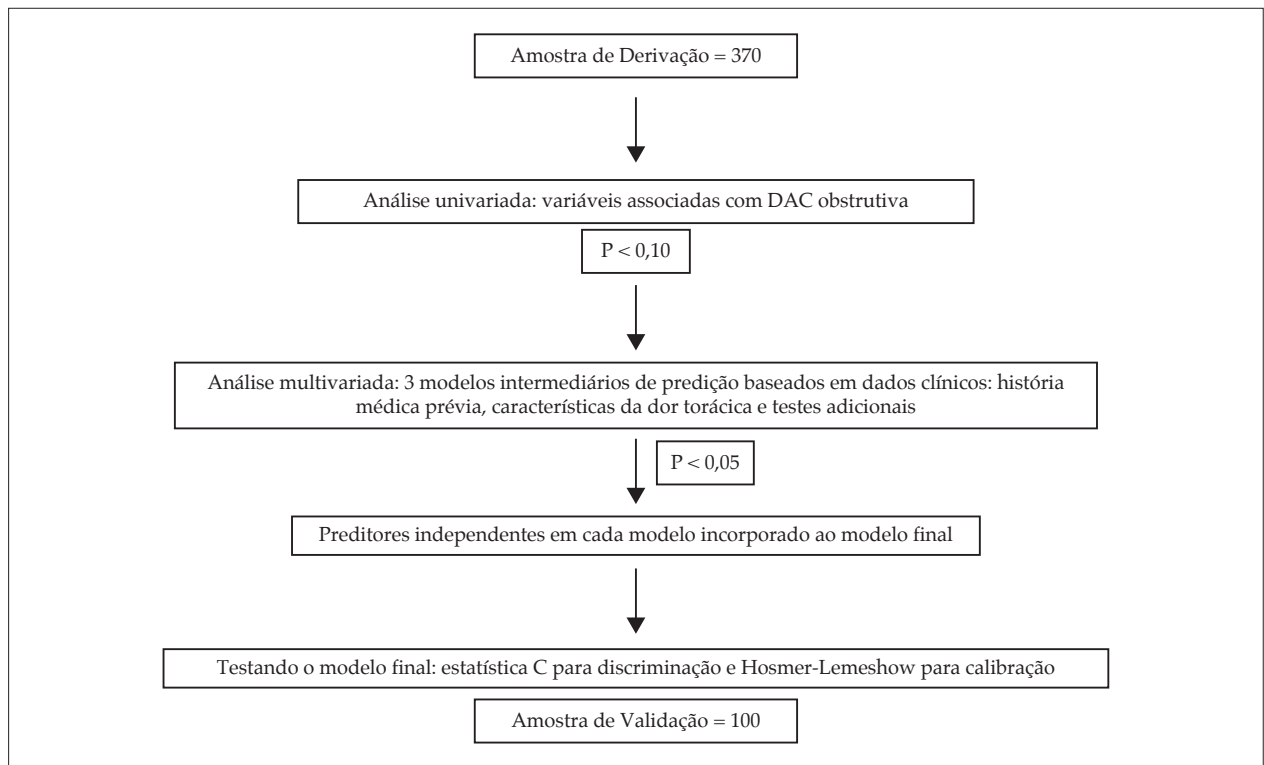


Figura 1 – Fluxograma da análise estatística. DAC: doença arterial coronariana.

Modelos multivariados foram desenvolvidos pelo método *stepwise*, forçando todas as variáveis selecionadas na regressão e eliminando as menos significativas a cada etapa, de acordo com o teste estatístico Wald. Inicialmente, três modelos intermediários foram construídos de acordo com o tipo de variável preditora (história médica, características da dor torácica ou exame físico/testes laboratoriais). Preditores independentes ($p < 0,05$) em cada modelo intermediário foram incluídos como covariáveis no modelo final. Este modelo final foi construído hierarquicamente, com a ordem de imputação das variáveis definida por raciocínio clínico. A melhoria do modelo a cada etapa foi descrita pela diminuição do -2Log da probabilidade.

A discriminação foi avaliada pela área sob a curva (*area under the curve*, AUC) característica de operação do receptor (*receiver operating characteristic*, ROC), enquanto a calibração foi avaliada pelo teste de Hosmer-Lemeshow e pela correlação entre a prevalência preditiva e observada da doença de acordo com decis de predição. O valor incremental do modelo completo em relação ao modelo mais básico foi avaliado através de uma comparação das duas AUC pelo teste de DeLong. Além disso, a *melhoria da discriminação integrada* pelo modelo completo foi descrita de acordo com o método de Pencina.⁵

Posteriormente, 100 pacientes consecutivos serviram como amostra de validação. Nessa amostra, a discriminação da DAC foi testada pela AUC. Uma vez que a análise da calibração por decis não seria apropriada em uma amostra de 100 pacientes, a prevalência observada de DAC foi

comparada entre tercís de predição da DAC. O valor incremental do modelo completo em relação ao modelo mais básico foi avaliado através de uma comparação das duas AUC pelo teste de DeLong. A *melhoria da discriminação integrada* pelo modelo completo foi também descrita nesta amostra.

Em uma análise de sensibilidade, a amostra total de 470 pacientes foi utilizada para testar se o desempenho do modelo mudou de acordo com a presença ou ausência de alterações eletrocardiográficas ou de troponina. Para esta análise, um termo de interação foi testado por regressão logística. A amostra total foi também utilizada para testar o valor prognóstico do modelo. A AUC para predição de mortalidade em 30 dias foi descrita e comparada com o escore GRACE⁶ como representante de um modelo criado especificamente para intenção prognóstica. O teste de DeLong foi utilizado para comparar as AUCs.

A significância estatística foi definida como $\alpha < 0,05$. Para as variáveis numéricas com distribuição normal, foi utilizada média e desvio padrão, enquanto uma distribuição não normal implicou no uso de mediana e intervalo interquartil. SPSS, versão 21.0, foi o programa utilizado para a análise estatística.

Escore de dor torácica aguda

A fim de gerar um escore de predição de DAC, foram atribuídos pontos a cada variável positiva, proporcionais aos seus coeficientes de regressão no modelo final. A prevalência de DAC obstrutiva foi descrita de acordo com decis de escores.

Alternativamente, a fórmula de regressão final foi utilizada para criar uma calculadora logística, oferecida como uma planilha do Excel (arquivo eletrônico) ou aplicativo para smartphones (Estará disponível num futuro próximo).

Determinação do tamanho da amostra

Como descrito acima, duas amostras consecutivas de pacientes foram selecionadas: um conjunto de derivação e outro de validação. Para o conjunto de derivação, o tamanho da amostra foi planejado para permitir a inclusão de pelo menos 10 covariáveis no modelo de regressão logística. O cálculo foi baseado nos seguintes pressupostos: prevalência de DAC obstrutiva de 30% e necessidade de 10 eventos para cada covariável no modelo de regressão logística.⁷ Portanto, um mínimo de 300 pacientes seria necessário e, como medida de segurança, nós planejamos incluir um total de 370 indivíduos. A amostra de validação foi definida para testar a acurácia discriminatória pela análise da curva ROC. Com base no pressuposto de uma AUC de 0,70, para oferecer um poder de 90% para rejeitar a hipótese nula de AUC igual a 0,50, com um alfa de 5%, um mínimo de 85 pacientes seria necessário. Com isto, planejamos incluir 100 pacientes no conjunto de validação.

Resultados

População da amostra para o modelo de derivação

No total, 370 pacientes foram estudados, com média de idade de 60 ± 16 anos, 57% homens, 33% com história prévia de doença coronariana. A mediana do tempo decorrido entre o início dos sintomas e a primeira avaliação clínica no hospital foi de 4 horas (intervalo interquartil = 1,8 – 13 horas). À apresentação, 52% dos pacientes apresentavam alterações isquêmicas ao eletrocardiograma e 48% apresentavam troponina positiva. Investigações adicionais, de acordo com o protocolo do estudo, identificaram DAC obstrutiva em 176 pacientes (prevalência de 48%). Todos os casos tiveram confirmação diagnóstica por angiografia coronariana invasiva. Em relação aos 194 pacientes sem DAC, 74 foram classificados por angiografia negativa, 105 por um teste não invasivo negativo e 15 tiveram outro diagnóstico dominante (quatro com embolia pulmonar, dois com dissecação da aorta, sete com pericardite e dois com pneumonia).

Preditores de DAC obstrutiva

Entre as 13 variáveis relacionadas à história médica, apenas quatro estiveram associadas à DAC obstrutiva: idade mais avançada, maior prevalência do gênero masculino, história prévia de DAC e uma tendência maior ao diabetes (Tabela 1). Quando estas quatro variáveis foram incluídas no modelo de regressão logística, idade e sexo masculino permaneceram estatisticamente significativos (Modelo Intermediário 1) (Tabela 2).

Quanto às características de dor torácica, apenas cinco entre 14 variáveis tiveram associação com DAC: alívio com

nitratos e similaridade com infarto agudo do miocárdio prévio. Por outro lado, uma piora com compressão manual, inspiração profunda ou movimento do braço foi, cada qual, mais comum em pacientes sem DAC (Tabela 1). Destes, alívio com nitratos e piora com a compressão manual e com a inspiração profunda foram os três preditores independentes no Modelo Intermediário 2 (Tabela 2).

Entre o exame físico e os testes laboratoriais, a maioria das variáveis estiveram associadas com DAC: eletrocardiograma isquêmico, troponina positiva e sinais de insuficiência cardíaca esquerda foram mais prevalentes em pacientes com DAC. Além disso, quatro variáveis numéricas apresentaram valores mais elevados em pacientes com DAC: NT-proBNP, PCR, contagem de células brancas e hemoglobina (Tabela 1). No Modelo Intermediário 3, os preditores independentes foram eletrocardiograma isquêmico, troponina positiva e sinais de insuficiência cardíaca esquerda (Tabela 2).

Desenvolvimento de um modelo para predição de DAC

As oito variáveis independentemente associadas com DAC nos Modelos Intermediários 1, 2 e 3 foram candidatas ao modelo final, que foi construído hierarquicamente em sete etapas definidas por raciocínio clínico: a primeira etapa incluiu juntamente eletrocardiograma e troponina, seguida pela segunda etapa que incluiu insuficiência ventricular esquerda. Estas duas primeiras etapas representaram a gravidade da apresentação clínica. As etapas terceira e quarta representaram as características intrínsecas dos pacientes, idade e gênero. A quinta, sexta e sétima etapa estiveram relacionadas com as características da dor torácica, que foram escolhidas para serem últimas devido à sua subjetividade na prática clínica.

A primeira etapa do eletrocardiograma e da troponina apresentou um -2Log de probabilidade de 437 ($\chi^2 = 69$, $p < 0,001$), que na sequência melhorou com a inclusão de insuficiência ventricular esquerda (-2Log de probabilidade = 427, $\chi^2 = 9,8$, $p = 0,002$), idade (-2Log de probabilidade = 422, $\chi^2 = 4,9$, $p = 0,02$), gênero (-2Log de probabilidade = 401, $\chi^2 = 21$, $p < 0,001$) e alívio com nitratos (-2Log de probabilidade = 394, $\chi^2 = 6,8$, $p = 0,009$). A inclusão de piora com compressão manual (-2Log de probabilidade = 391, $\chi^2 = 3,2$, $p = 0,07$) e piora com inspiração profunda (-2Log de probabilidade = 389, $\chi^2 = 2,3$, $p = 0,13$) não promoveu melhora adicional ao modelo. Por conseguinte, as primeiras seis variáveis constituíram o modelo final.

O modelo final apresentou boa discriminação, com uma AUC de 0,80 (IC95% = 0,75 – 0,84) (Figura 2A). O χ^2 de Hosmer-Lemeshow de 1,95 indicou que o modelo estava bem calibrado ($p = 0,98$), como mostra o gráfico de dispersão da probabilidade preditiva versus a prevalência observada de DAC por decis ($r = 0,99$) (Figura 2B). A probabilidade de DAC de acordo com o modelo final variou de um mínimo de 3% a um máximo de 98%, com pacientes igualmente distribuídos ao longo das probabilidades. Razões de chance, IC95% e coeficientes de regressão, além dos valores de p do modelo final estão representados na Tabela 3.

Tabela 1 – Comparação da história médica, características da dor torácica e testes laboratoriais entre pacientes com e sem doença arterial coronariana obstrutiva

	Doença Coronariana Obstrutiva		Valor de p
	Sim (n = 176)	Não (n = 194)	
Histórico Médico			
Idade (anos)	63 ± 14	57 ± 16	< 0,001
Gênero masculino	121 (69%)	90 (46%)	< 0,001
Índice de massa corporal (kg/m ²)	28 ± 4,8	28 ± 5,9	0,61
História de DAC	68 (39%)	55 (28%)	0,03
Diabetes	62 (36%)	51 (26%)	0,05
Hipertensão	122 (70%)	138 (71%)	0,83
Tabagismo atual	22 (13%)	18 (9,3%)	0,30
LDL-colesterol (mg/dL)	113 ± 64	116 ± 87	0,72
História familiar de DAC	48 (28%)	42 (22%)	0,19
Doença renal crônica	9 (5,3%)	7 (3,6%)	0,45
Creatinina plasmática (mg/dL)	0,95 (0,80 – 1,20)	0,80 (0,70 – 1,15)	0,10
Tratamento atual com estatina	85 (49%)	91 (47%)	0,71
Terapia atual com AAS	75 (43%)	76 (39%)	0,44
Características da Dor Torácica			
Localização no lado esquerdo	137 (79%)	156 (81%)	0,70
Natureza opressiva	97 (57%)	95 (49%)	0,14
Irradiação para o pescoço	39 (23%)	51 (26%)	0,42
Irradiação para o braço esquerdo	57 (33%)	53 (27%)	0,24
Sintomas vagais	61 (36%)	78 (40%)	0,35
Número de episódios	1 (1 - 2)	1 (1 - 3)	0,81
Duração (minutos)	40 (15 – 120)	40 (10 – 150)	0,82
Intensidade (escala de 1 – 10)	7,4 ± 2,5	7,1 ± 2,6	0,31
Alívio com nitrato	84 (50%)	72 (37%)	0,02
Semelhante a infarto anterior	70 (42%)	63 (33%)	0,08
Piora com compressão	7 (4,1%)	26 (13%)	0,002
Piora com a posição	24 (14%)	36 (19%)	0,23
Piora com movimento do braço	7 (4,0%)	16 (8,2%)	0,097
Piora com inspiração profunda	13 (7,5%)	36 (19%)	0,002
Testes Laboratoriais à Admissão			
Alterações isquêmicas ao ECG	120 (68%)	73 (38%)	< 0,001
Troponina positiva	116 (66%)	60 (31%)	< 0,001
Sinais clínicos e radiográficos de IVE	26 (15%)	5 (2,6%)	< 0,001
NT-proBNP (pg/mL)	363 (105 - 1850)	57 (20 - 235)	< 0,001
Glicose plasmática (mg/dL)	120 (97 – 189)	112 (92 – 145)	0,22
Proteína C reativa (mg/L)	7,3 (2,3 – 15)	5,7 (1,4 – 15)	0,09
Contagem de células brancas	8,790 ± 4,300	7,701 ± 2,865	0,004
Hemoglobina (g/dL)	14,1 ± 1,9	13,7 ± 1,7	0,06

DAC: doença arterial coronariana; IVE: insuficiência ventricular esquerda. ECG: eletrocardiograma. História familiar de DAC implica na ocorrência da doença em um parente de primeiro grau antes da idade de 55 anos (se do sexo feminino) ou 45 anos (se do sexo masculino).

Tabela 2 – Modelos intermediários de regressão logística da história médica (Modelo 1), características da dor torácica (Modelo 2) e testes laboratoriais (Modelo 3)

Variáveis	Nível de significância multivariada
Modelo 1 (história médica)	
Gênero masculino	< 0,001
Idade (anos)	< 0,001
Diabetes	0,10
HDL-colesterol	0,35
DAC prévia	0,84
Creatinina plasmática (mg/dL)	0,95
Modelo 2 (características da dor)	
Sensível à compressão manual	0,024
Sensível à respiração profunda	0,037
Alívio com nitrato	0,045
Semelhante a IAM anterior	0,17
Sensível à movimentação do braço	0,57
Modelo 3 (exames laboratoriais)	
Alterações isquêmicas ao ECG	< 0,001
Troponina positiva	< 0,001
Sinais clínicos ou radiográficos de IVE	0,016
Contagem de células brancas	0,29
Hemoglobina (g/dL)	0,67
NT-proBNP (pg/mL)	0,81
Proteína C reativa (mg/L)	0,70

IAM: infarto agudo do miocárdio; CAD: doença arterial coronariana;
IVE: insuficiência ventricular esquerda; ECG: eletrocardiograma.

Valor incremental do modelo completo

A AUC melhorou de 0,73 no primeiro modelo contendo apenas eletrocardiograma e troponina para 0,80 no modelo completo (IC95% de diferença entre as áreas = 0,03 – 0,10, $p = 0,0002$). A discriminação melhorou progressivamente à medida que variáveis foram adicionadas: a AUC foi de 0,74 no segundo modelo (com adição de insuficiência ventricular esquerda), 0,76 no terceiro modelo (com adição de idade) e 0,79 no quarto modelo (com adição de gênero). A melhoria discriminatória integrada fornecida pelo modelo completo em relação ao primeiro modelo foi de 0,09 ($p < 0,001$), um resultado de 0,05 de aumento médio de probabilidades no grupo com eventos mais 0,04 de redução média de probabilidades no grupo livre de eventos.

Validação por amostra independente

A amostra de validação consistiu de 100 indivíduos, 62% dos quais homens, com média de idade de 60 ± 13 anos e uma prevalência de 59% de DAC obstrutiva. Neste grupo, a AUC foi de 0,86 (IC95% = 0,79 – 0,93) e o χ^2 da calibração

de Hosmer-Lemeshow foi de 10,1 ($p = 0,26$) (Figura 3A). Como o grupo foi dividido em tercis de probabilidade preditiva do modelo (< 30%, 30 – 60%, > 60%), um aumento progressivo na prevalência da doença foi observado (24%, 59% e 94%, respectivamente, p para tendência < 0,001) (Figura 3B).

Em comparação ao modelo básico contendo apenas eletrocardiograma e troponina (AUC = 0,78), o incremento oferecido pelo modelo completo foi de +0,07 (IC95% de diferença entre as áreas = 0,004 – 0,14, $p = 0,039$). A melhoria discriminatória integrada fornecida pelo modelo completo em relação ao primeiro modelo foi de 0,09 ($p < 0,0015$), um resultado de 0,02 de aumento médio de probabilidades no grupo com eventos mais 0,07 de redução média de probabilidades no grupo livre de eventos.

Sensibilidade do modelo final ao eletrocardiograma e à troponina

A amostra total de 470 pacientes foi utilizada para testar a sensibilidade do modelo ao eletrocardiograma e à troponina. Não houve interação entre o modelo de predição e a presença (ou ausência) de alterações eletrocardiográficas/troponina ($p = 0,48$), significando que o desempenho do modelo não foi modificado por essas variáveis. A AUC do modelo de indivíduos com eletrocardiograma e troponina normais ($n = 147$, 24% com DAC) foi de 0,74 (IC95% = 0,65 – 0,83), enquanto os indivíduos com anormalidade em um destes testes ($n = 323$, 62% de DAC) apresentaram uma AUC de 0,77 (IC95% = 0,71 – 0,82).

Valor prognóstico para mortalidade em 30 dias

Em toda a amostra de 470 pacientes, 10 pacientes (2,1%) morreram nos primeiros 30 dias a partir da dor torácica inicial, oito durante a internação e dois após a alta hospitalar. A habilidade do modelo em prever óbito foi mostrada por uma AUC de 0,74 (IC95% = 0,61 – 0,87), semelhante ao valor prognóstico do escore GRACE de 0,72 (IC95% = 0,54 – 0,91, $p = 0,83$) (Figura 4A). Não houve óbito no primeiro tercil da amostra total (probabilidade de DAC < 30%), enquanto que três óbitos ocorreram no segundo tercil (30 – 62%) e sete óbitos no terceiro tercil (> 62%, p para tendência = 0,006) (Figura 4B).

Escore de dor torácica aguda

Pontos proporcionais aos coeficientes de regressão foram atribuídos a cada variável positiva: idade ($\beta = 0,025$; 0,05 ponto para cada ano), alívio com nitratos ($\beta = 0,60$; 1 ponto), gênero masculino ($\beta = 1,16$; 2 pontos), eletrocardiograma isquêmico ($\beta = 1,10$; 2 pontos), troponina positiva ($\beta = 1,15$; 2 pontos) e sinais de insuficiência ventricular esquerda ($\beta = 1,55$; 3 pontos). O escore apresentou a mesma AUC do que o modelo logístico. Houve um aumento proporcional na prevalência da doença de acordo com decis de escore: 11%, 14%, 24%, 37%, 41%, 53%, 59%, 67%, 74% e 95% (p para tendência linear < 0,001) (Figura 5).

Tabela 3 – Modelo final de regressão logística definindo os preditores independentes de doença arterial coronariana obstrutiva

Variáveis	Beta	Razão de chances (IC95%)	Valor de p
Idade (cada ano)	0,025	1,03 (1,01 – 1,04)	0,003
Alívio com nitratos	0,60	1,8 (1,1 – 3,0)	0,016
ECG isquêmico	1,10	3,0 (1,9 – 4,9)	< 0,001
Troponina positiva	1,15	3,2 (1,9 – 5,1)	< 0,001
Gênero masculino	1,16	3,2 (1,9 – 5,3)	< 0,001
Sinais de IVE	1,55	4,7 (1,6 – 14)	0,004
Sensível à respiração profunda	---	---	0,06
Sensível à compressão manual	---	---	0,18

IVE: insuficiência ventricular esquerda; ECG: eletrocardiograma.

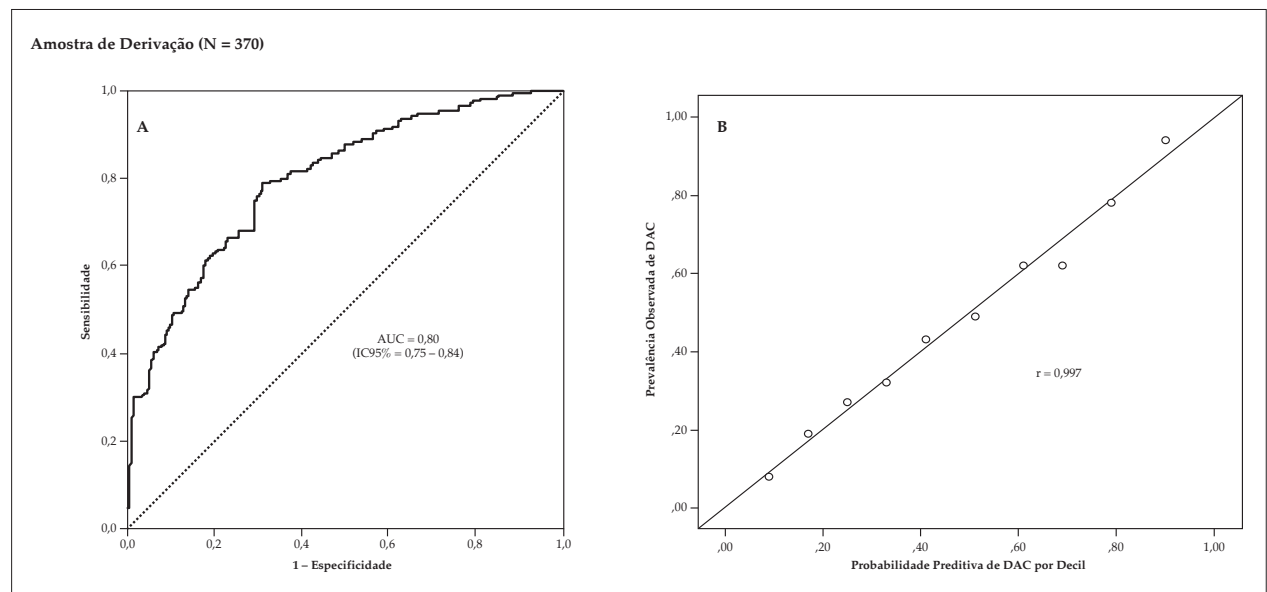


Figura 2 – Análise do modelo discriminatório e calibração na amostra de derivação de 370 pacientes. O Painel A mostra uma AUC significativa do modelo probabilístico na predição de doença arterial coronariana (DAC) obstrutiva. O Painel B mostra uma correlação significativa entre a probabilidade preditora e observada de DAC. AUC denota área sob a curva característica de operação do receptor (receiver operating characteristic).

Discussão

O presente estudo desenvolveu e validou um modelo probabilístico para predição de DAC obstrutiva, baseado em dados de apresentação inicial de dor torácica aguda. De um total de 35 variáveis candidatas, um modelo final de seis preditores independentes foi gerado, com boa discriminação e calibração para avaliar a probabilidade pré-teste da doença. Mais importante ainda, a acurácia do modelo provou ser superior ao modelo tradicional que utiliza eletrocardiograma e troponina.

A indicação de testes diagnósticos deve levar em conta a probabilidade pré-teste da doença. No entanto, no cenário selecionado de unidades coronarianas, virtualmente todos os pacientes com dor torácica indefinida são submetidos a testes para detecção de DAC obstrutiva, independentemente da probabilidade pré-teste. Uma vez que o teste será

negativo em uma proporção significativa de pacientes,² esta abordagem conduz a uma estadia hospitalar prolongada desnecessária. Assim, a eliminação da necessidade de testes adicionais em pacientes com baixa probabilidade de DAC irá melhorar a eficiência dos protocolos de dor torácica. No entanto, modelos probabilísticos validados não são disseminados neste cenário clínico, tornando difícil para o médico de emergência adaptar a decisão médica baseada em probabilidade. A probabilidade é, no máximo, avaliada de uma forma binária, baseada em alteração do eletrocardiograma ou troponina.

A utilização de tal modelo de probabilidade melhora a acurácia e oferece uma gama contínua de probabilidades, aproximando o pensamento médico à melhor forma de lidar com a incerteza. Como disse uma vez William Osler, “a medicina é a ciência da incerteza e a arte da probabilidade”.

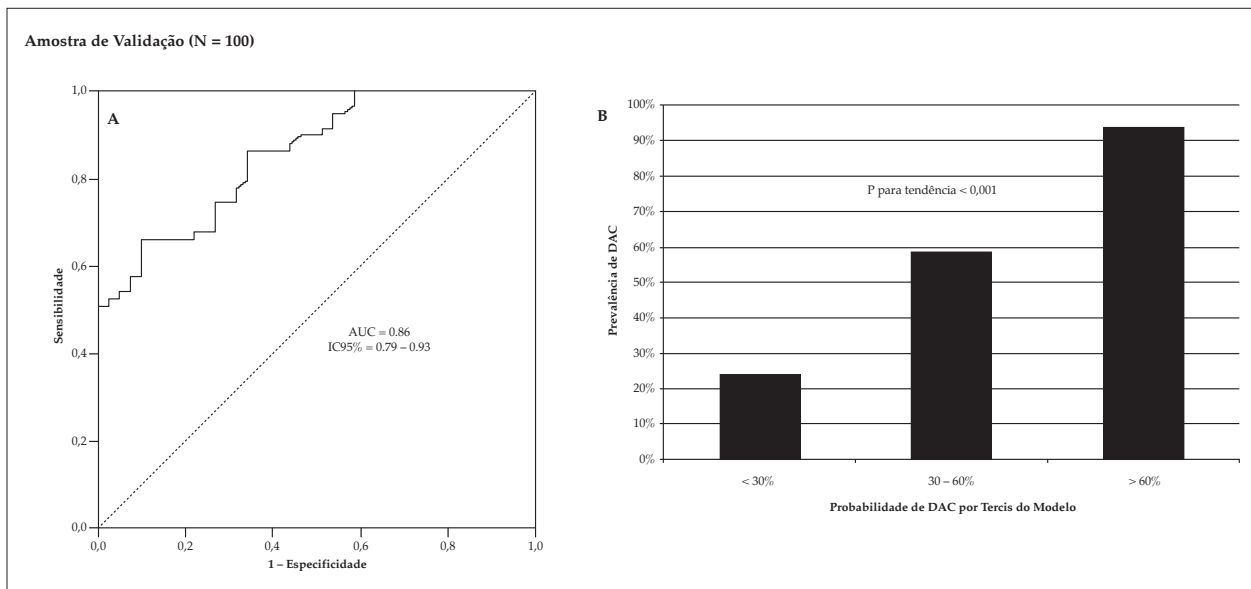


Figura 3 – Análise do desempenho do modelo na amostra de validação independente de 100 pacientes. O Painel A mostra uma AUC significativa do modelo probabilístico na predição de doença arterial coronariana (DAC) obstrutiva. O Painel B indica um aumento progressivo na prevalência de DAC de acordo com tercís de predição do modelo. AUC denota área sob a curva característica de operação do receptor (receiver operating characteristic).

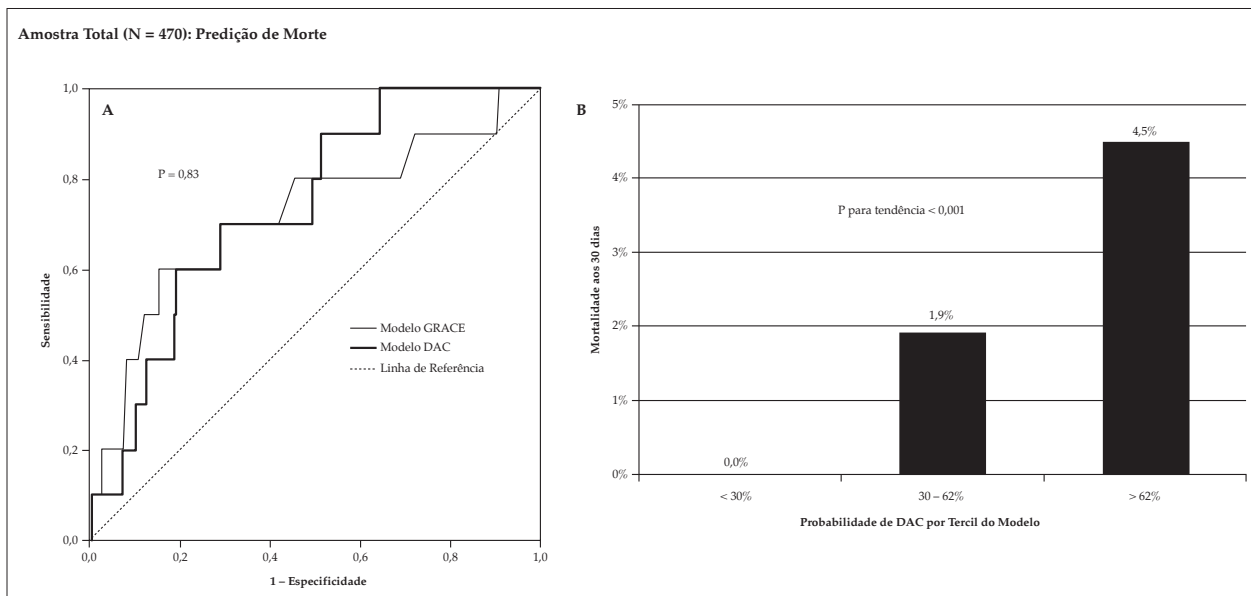


Figura 4 – Análise da mortalidade na amostra total de 470 pacientes mostrando valor prognóstico significativo do modelo, que foi originalmente derivado para predição de doença arterial coronariana(DAC). O Painel A compara o índice C do modelo versus o escore GRACE, indicando predição semelhante. O Painel B compara a incidência de DAC entre tercís de modelo de predição de doença coronariana. AUC denota área sob a curva característica de operação do receptor (receiver operating characteristic).

O nosso objetivo em prever DAC obstrutiva não deve ser confundido com estudos anteriores que desenvolveram modelos neurais ou logísticos para prever o diagnóstico clínico do infarto do miocárdio em pacientes com dor torácica.⁸⁻¹² Esses estudos criaram modelos a partir de dados clínicos, características de sintomas e, por vezes, eletrocardiograma, que foram testados como preditores de um diagnóstico final definido por uma análise sistemática das mesmas variáveis, além

de marcadores de necrose miocárdica. Por conseguinte, estes modelos matemáticos servem principalmente como substitutos ao pensamento médico ou, no máximo, preditores de uma impressão final que será obtida poucas horas após apresentação inicial. Por outro lado, nosso modelo foi construído para prever o resultado de exames de imagem antes de serem realizados. Uma vez que exames de imagem não invasivos ou invasivos objetivam o diagnóstico de DAC obstrutiva, um modelo deste

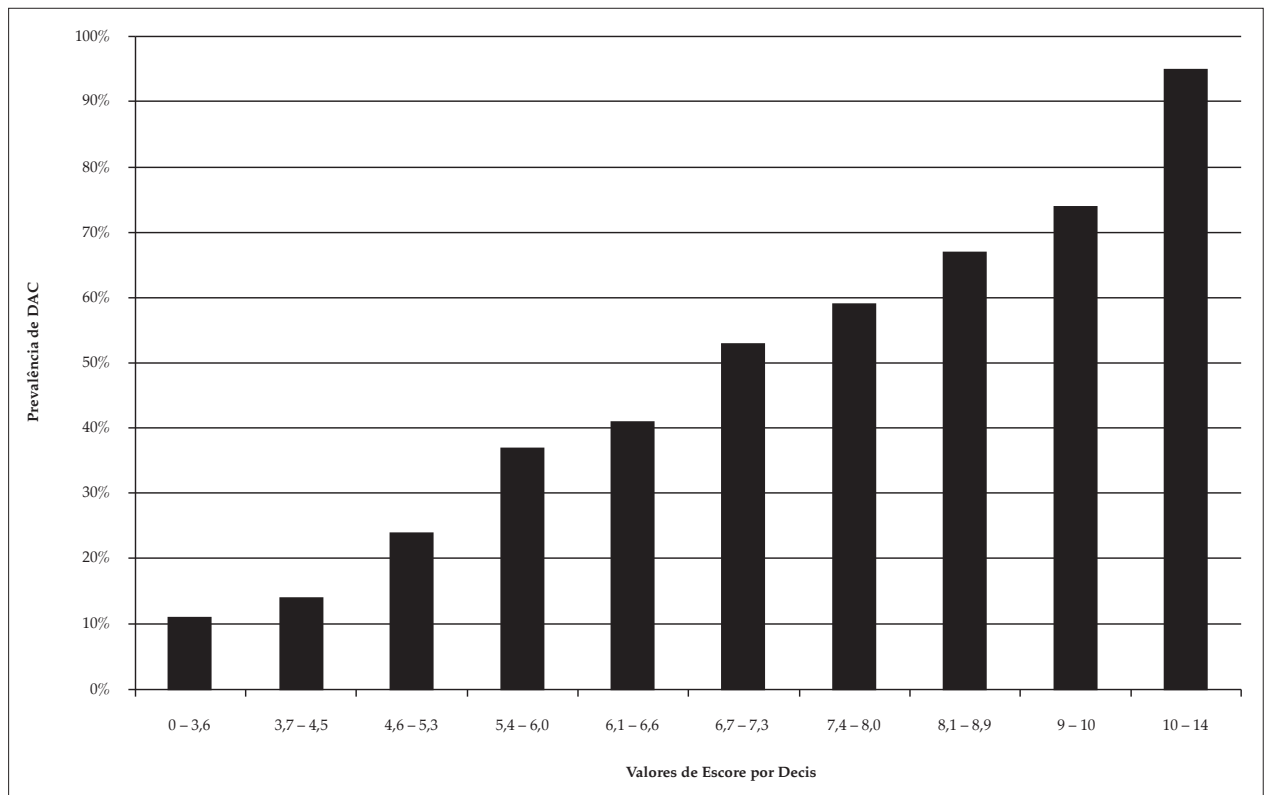


Figura 5 – Prevalência de doença arterial coronariana (DAC) obstrutiva de acordo com decis de escore.

tipo é claramente útil para a seleção eficiente de pacientes para esses testes, com base na estimativa da probabilidade pré-teste da doença. Além disso, o conhecimento de uma probabilidade pré-teste permite o cálculo da probabilidade pós-teste após a obtenção de um resultado de imagem não invasivo.

Outros escores estão focados no risco de eventos adversos (escore HEART,¹³ escore TIMI¹⁴ ou escore GRACE⁹). Apesar dos seus valores prognósticos, eles não são necessariamente bons preditores de DAC obstrutiva¹⁵ e os médicos se sentem desconfortáveis em dar alta a um paciente com dor torácica aguda sem testes adicionais. Assim, acreditamos que o cálculo da probabilidade de DAC obstrutiva incentivaria os médicos a reduzirem a utilização excessiva de estudos de imagem em pacientes com baixa probabilidade, diminuindo os fenômenos de excesso de diagnóstico e excesso de tratamento. Por exemplo, sabe-se que pacientes com eletrocardiograma normal e troponina negativa têm um bom prognóstico. Em nosso estudo, 50% desses pacientes apresentaram uma probabilidade de DAC significativa abaixo de 20%. Com base em probabilidades de diagnóstico e prognóstico favoráveis, estes pacientes poderiam receber alta sem testes adicionais. Por outro lado, pacientes com eletrocardiograma e troponina normais podem ter uma probabilidade significativa de DAC que pode ser detectada pelo modelo. Devemos salientar que ensaios clínicos randomizados futuros devem validar a eficiência e segurança desta abordagem.

Os médicos normalmente se baseiam nas características dos sintomas (típicas ou atípicas) e em fatores de risco tradicionais para estimar a probabilidade de DAC em pacientes com dor torácica aguda. Por exemplo, um paciente diabético com dor torácica típica é geralmente definido como tendo uma alta probabilidade de DAC. No entanto, em nosso estudo, nenhum fator de risco ou característica da dor torácica (exceto para o alívio de nitrato) emergiu como preditor independente de DAC. Isto está de acordo com estudos anteriores que indicam que o tipo de apresentação tem pouca influência sobre o diagnóstico no cenário agudo. Em uma revisão sistemática abrangente, Swap e Nagurney¹⁶ mostraram baixas razões de verossimilhança para características da dor torácica. Aparentemente, um artigo recente de Khan et al.¹⁷ demonstraram que a maioria das características da dor não está associada com doença coronariana como a causa do sintoma.¹⁷ Portanto, nossos dados reforçam que a abordagem de confiar em fatores de risco e sintomas para estratificar pacientes com dor torácica aguda é de baixa acurácia. A utilização de um modelo probabilístico impede este tipo de erro cognitivo.

Nós propusemos três formas simples de utilização do modelo probabilístico. Primeiro, um escore baseado em pontos atribuídos a cada variável positiva, acompanhado de um gráfico relacionando resultados e probabilidades (Figura 4). Tendo em conta o baixo número de variáveis, cinco delas de natureza binária, o cálculo é facilmente

executado. Segundo, um escore logístico dentro de uma planilha com a fórmula de regressão, contendo a idade como variável numérica e cinco respostas "sim" ou "não". E, mais amigável, um aplicativo para smartphones. Acreditamos que com a oferta de diferentes formas de cálculos, os médicos irão desenvolver um interesse maior na utilização de modelos probabilísticos.

Limitações no presente estudo devem ser reconhecidas. O estudo foi realizado em uma unidade coronariana de um hospital terciário específico, o que limita a sua validação externa. A população de uma unidade de dor torácica é um tanto selecionada e tende a ter uma maior prevalência da doença do que uma população em uma sala de emergência. Portanto, nosso modelo deve ser adicionalmente validado para pacientes com uma maior variedade de apresentação clínica. Por outro lado, o principal objetivo do modelo é estimar a probabilidade pré-teste de indivíduos hospitalizados, que também consiste de um grande subgrupo de pacientes do mundo real. Neste sentido, nossa validação externa não é necessariamente pequena, é apenas mais específica para a população testada.

Nós devemos reconhecer que o tamanho de nossa amostra é relativamente pequeno em comparação com exemplos de escores fornecidos a partir de enormes bancos de dados. Temos três argumentos a favor do nosso estudo de 470 pacientes: em primeiro lugar, a sua novidade como a primeira tentativa bem-sucedida de desenvolver um escore como este, que serve pelo menos como uma prova de conceito de um modelo preditivo multivariado de probabilidade pré-teste da doença. Segundo, na ausência de um modelo probabilístico multivariado, os médicos utilizam o julgamento clínico baseado em intuição probabilística, que tem sido demonstrado em diferentes cenários como sendo inferior a modelos multivariados. Assim, levando em conta a alternativa restante da intuição, talvez seja uma boa ideia a utilização deste escore, não de uma forma determinística, mas como uma ferramenta para evitar o viés cognitivo comum relacionado à intuição. Terceiro, o tamanho da nossa amostra foi baseado a *priori* no cálculo do tamanho da amostra para a regressão logística e para testar o modelo com a curva ROC. De acordo com este cálculo, o nosso número de eventos foi suficiente para fornecer um poder mínimo e a precisão exigida. No entanto, futuros relatos devem melhorar a precisão de nossas estimativas.

Referências

1. Amsterdam EA, Kirk JD, Blumke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL, et al., on behalf of the American Heart Association Exercise CR, Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology CoCN, Care ICoQo, Research O. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(17):1756-76.
2. Hermann LK, Newman DH, Pleasant W, Roianasmtiluk D, Lakoff D, Goldberg AS, et al. Yield of routine provocative cardiac testing among patients in an emergency department-based chest pain unit. *JAMA Intern Med*. 2013;173(12):1128-33
3. Redberg RF. Coronary ct angiography for acute chest pain. *N Engl J Med*. 2012;367(4):375-6.

Por último, entre os pacientes que foram inicialmente submetidos a testes não invasivos, apenas aqueles com resultados positivos tiveram confirmação pela angiografia. Mesmo assim, a predição de um teste não invasivo negativo (em oposição a nenhuma doença) é suficiente para evitar que o paciente permaneça desnecessariamente para ser submetido ao teste.

Conclusão

O presente estudo desenvolveu e validou um novo modelo para prever DAC obstrutiva em pacientes admitidos à unidade coronariana com dor torácica aguda. A utilização deste modelo deverá ter um impacto na prevenção da utilização excessiva de testes e do excesso de diagnóstico e tratamento, ao mesmo tempo que deverá melhorar a acurácia da avaliação pré-teste da probabilidade da doença.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Correia LCL, Cerqueira M, Carvalho M, Ferreira F, Garcia G, Silva AB, Sá N, Lopes F, Barcelos AC, Noya-Rabelo M; Obtenção de dados: Cerqueira M, Carvalho M, Ferreira F, Silva AB, Sá N, Lopes F, Barcelos AC, Noya-Rabelo M; Análise e interpretação dos dados: Correia LCL, Cerqueira M, Garcia G, Silva AB, Sá N, Lopes F, Barcelos AC, Noya-Rabelo M; Análise estatística: Correia LCL, Cerqueira M, Ferreira F, Garcia G, Noya-Rabelo M; Redação do manuscrito: Correia LCL, Cerqueira M, Carvalho M, Ferreira F, Silva AB, Sá N, Lopes F, Barcelos AC, Noya-Rabelo M; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Correia LCL, Cerqueira M, Carvalho M, Garcia G, Silva AB, Sá N, Lopes F, Barcelos AC, Noya-Rabelo M.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

4. Kachalia A, Mello MM. Defensive medicine—legally necessary but ethically wrong?: Inpatient stress testing for chest pain in low-risk patients. *JAMA Intern Med.* 2013;173(4):1056-7.
5. Pencina MJ, D'Agostino RB, D'Agostino RB, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: From area under the roc curve to reclassification and beyond. *Stat Med.* 2008;27(2):157-72.
6. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med.* 2003;163(19):2345-53.
7. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(12):1373-9.
8. Wang SJ, Ohno-Machado L, Fraser HS, Kennedy RL. Using patient-reportable clinical history factors to predict myocardial infarction. *Comput Biol Med.* 2001;31(1):1-13.
9. Selker HP, Griffith JL, Patil S, Long WJ, D'Agostino RB. A comparison of performance of mathematical predictive methods for medical diagnosis: Identifying acute cardiac ischemia among emergency department patients. *J Investig Med.* 1995;43(5):468-76.
10. Pozen MW, D'Agostino RB, Selker HP, Sytkowski PA, Hood WB Jr. A predictive instrument to improve coronary-care-unit admission practices in acute ischemic heart disease. A prospective multicenter clinical trial. *N Engl J Med.* 1984;310(20):1273-8.
11. Harrison RF, Kennedy RL. Artificial neural network models for prediction of acute coronary syndromes using clinical data from the time of presentation. *Ann Emerg Med.* 2005;46(5):431-9.
12. Goodacre S, Locker T, Morris F, Campbell S. How useful are clinical features in the diagnosis of acute, undifferentiated chest pain? *Acad Emerg Med.* 2002;9(3):203-8.
13. Backus BE, Six AJ, Kelder JC, Bosschaert MAR, Mast EG, Mosterd A, et al. A prospective validation of the heart score for chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):2153-8.
14. Body R, Carley S, McDowell G, Ferguson J, Mackway-Jones K. Can a modified thrombolysis in myocardial infarction risk score outperform the original for risk stratifying emergency department patients with chest pain? *Emerg Med J.* 2009;26(2):95-9.
15. Barbosa CE, Viana M, Brito M, Sabino G, Garcia M, Maraux M, et al. Accuracy of the grace and timi scores in predicting the angiographic severity of acute coronary syndrome. *Arq Bras Cardiol.* 2012;9(3):818-24.
16. Swap CJ, Nagurney JT. Value and limitations of chest pain history in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndromes. *JAMA.* 2005;294(20):2623-9.
17. Khan NA, Daskalopoulou SS, Karp I, Eisenberg MJ, Pelletier R, Tsadek MA, et al. Sex differences in acute coronary syndrome symptom presentation in young patients. *JAMA Intern Med.* 2013;173(20):1863-71.