

Interpretação de um Teste sob a Visão Epidemiológica. Eficiência de um Teste

Takao Kawamura

Araçatuba, SP

A evolução do raciocínio na interpretação dos fenômenos naturais, através dos tempos, trouxe, como consequência, as bases matemáticas do pensamento científico. Na medicina não foi diferente: a observação dos fenômenos biológicos, a procura de soluções para diminuir o impacto das doenças e a necessidade de se provar, cientificamente, a eficácia de métodos propedêuticos e de procedimentos terapêuticos abriu as portas para o que, hoje, se denomina medicina baseada em evidências.

Thomas Bayes, um matemático inglês do século XVII legou-nos o seu teorema que estabeleceu que a probabilidade pós-teste de uma doença era função da sensibilidade e especificidade do exame e da prevalência da doença na população (probabilidade pré-teste). Nós médicos, ao formularmos as nossas hipóteses diagnósticas, ao interpretarmos os exames laboratoriais e ao prescrevermos um tratamento, intuitivamente, utilizamos o teorema de Bayes. Hoje, vivemos a era da alta tecnologia em que as pessoas, freqüentemente, tendem a interpretar a positividade de um exame sofisticado e caro como sinônimo de doença. Não devemos esquecer que todos os exames, sem exceção, desde o corriqueiro exame clínico até uma tomografia computadorizada, estão limitados pela sensibilidade, especificidade e valor preditivo pré-teste.

Defenderemos, nesta apresentação, a introdução de um simples e novo conceito (baseado em antigos e conhecidos conceitos), que, provisoriamente, poderíamos denominá-lo de eficiência de um teste (**Ef**), como uma arma epidemiológica e propedêutica. Não encontramos nenhuma citação sobre o presente conceito proposto, tanto na literatura nacional como na de língua inglesa. Esta explicação tornar-se-á mais didática se lembrarmos esses velhos conhecimentos básicos de epidemiologia clínica (tab. I).

Cardioclínica Araçatuba

Correspondência: Takao Kawamura - Rua Tiradentes, 1301 - 16015-020

Araçatuba, SP - E-mail: takaok@terra.com.br

Recebido para publicação em 10/5/01

Aceito em 5/9/01

Sensibilidade (**s**) - é a probabilidade de um indivíduo avaliado e doente de ter seu teste alterado (positivo).

s = número de indivíduos doentes e com teste positivo/número total de indivíduos doentes; ou:

$$s = VP / (VP + FN) \text{ (equação 1)}$$

Especificidade (**e**) - é a probabilidade de um indivíduo avaliado e normal ter seu teste normal (negativo).

e = número de indivíduos normais e com teste negativo/número total de indivíduos normais; ou:

$$e = VN / (VN + FP) \text{ (equação 2)}$$

Prevalência (**p**): é a fração de indivíduos doentes na população total avaliada.

p = número de indivíduos doentes / número de indivíduos da população; ou: **p** = **Do**/**n** (equação 3) (onde: **Do** = doentes; **n** = população)

Valor preditivo positivo (**VPP**): é a probabilidade de um indivíduo avaliado e com resultado positivo ser realmente doente.

$$VPP = VP / (VP + FP) \text{ (equação 4)}$$

Valor preditivo negativo (**VPN**): é a probabilidade de um indivíduo avaliado e com resultado negativo ser realmente normal.

$$VPN = VN / (VN + FN) \text{ (equação 5)}$$

A partir dos dados expostos podemos delinear as seguintes fórmulas:

$$\text{Se: } Do = p \cdot n, Sa = (1 - p) \cdot n, VP = s \cdot Do, VN = e \cdot Sa$$

$$FP = (1 - e) \cdot Sa \text{ e } FN = (1 - s) \cdot Do$$

$$\text{Onde } Sa = \text{Sadios Então: } VP = s \cdot p \cdot n \text{ (equação 6)}$$

$$VN = e \cdot (1 - p) \cdot n \text{ (equação 7)}$$

$$FP = (1 - e) \cdot (1 - p) \cdot n \text{ (equação 8)}$$

$$FN = (1 - s) \cdot p \cdot n \text{ (equação 9)}$$

Do mesmo modo:

$$VPP = VP / (VP + FP)$$

$$VPP = s \cdot p \cdot n / [s \cdot p \cdot n + (1 - e) \cdot (1 - p) \cdot n]$$

$$VPP = s \cdot p / [s \cdot p + (1 - e) \cdot (1 - p)] \text{ (equação 10)}$$

Do mesmo modo:

$$VPN = VN / (VN + FN)$$

$$VPN = e \cdot (1 - p) \cdot n / [e \cdot (1 - p) \cdot n + (1 - s) \cdot p \cdot n]$$

$$VPN = e \cdot (1 - p) / [e \cdot (1 - p) + (1 - s) \cdot p] \text{ (equação 11)}$$

| Tabela I - Relação de doença com teste | | | |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|
| Teste | Positivo Negativo | Doença | |
| | | Positivo VP FN | Negativo FP VN |
| VP- verdadeiro positivo; VN- verdadeiro negativo; FP- falso positivo; FN- falso negativo. | | | |

Esta “poluição de números” é indigesta para quem não gosta de matemática, mas é fundamental para o entendimento do raciocínio. O acompanhamento do leitor executando as operações matemáticas junto à leitura será extremamente elucidativo.

A indicação e a valorização de um exame para fins diagnósticos deverão ser regidas pela relação custo-benefício, levando-se em consideração o valor preditivo pré-teste (igual à prevalência da doença). Assim, a interpretação do seu resultado não pode estar divorciada de uma visão epidemiológica bem alicerçada. Recentemente, foi publicada na revista da SOCESP uma excelente revisão sobre o assunto ¹, da qual citaremos um estudo baseado em autópsias estratificando a prevalência da doença arterial coronariana ². Esses dados (tab. II) serão muito úteis para auxiliar nossos cálculos e aumentarão, significativamente, nosso poder diagnóstico.

Vamos analisar três situações comuns na prática clínica. **Exemplo 1:** mulher de 35 anos portadora de dor torácica não-anginosa é submetida a teste ergométrico para avaliar possibilidade de insuficiência coronariana.

Considerar a sensibilidade e a especificidade do teste ergométrico em 85% e 75%, respectivamente. Consultando a tabela II, poderíamos assumir em 1% a prevalência da doença nesse subgrupo de pacientes. A partir desses dados poderíamos construir o seguinte gráfico: utilizando-se as equações 10 e 11 ou plotando-se os dados diretamente na figura 1, poderemos encontrar os seguintes valores: **VPP = 3,3%** e **VPN = 99,8%**, significa que, se o teste ergométrico for positivo, existem 3,3% de chances da paciente realmente ser doente, contra 96,7% (100-3,3%) de ser normal, apesar do resultado ser positivo. Se o teste for negativo, existem 99,8% de chances da paciente ser normal contra 0,81% (100-99,8%) de ser doente, apesar do resultado ser negativo. Em outras palavras: testando-se este tipo de paciente seriam necessários realizar 100 testes para diagnosticar insuficiência coronariana em apenas 3,3 pacientes, representando um

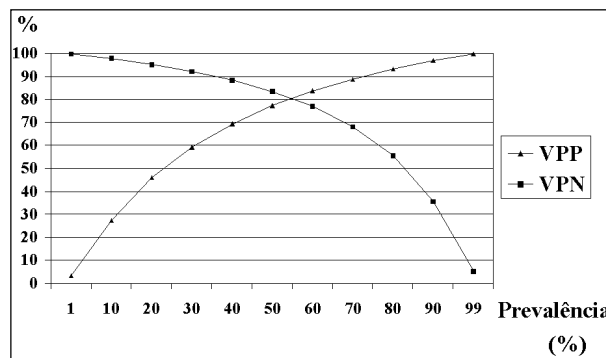


Fig. 1 - Valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de um teste (s=85% e =75%).

gasto muito grande de recursos e uma relação custo-benefício muito baixa.

Exemplo 2 - Homem de 65 anos de idade com dor precordial típica é submetido a teste ergométrico para avaliar possibilidade de insuficiência coronariana. Utilizando os mesmos artifícios do exemplo anterior teremos: **p = 94%**, **VPP = 98%** e **VPN = 24%**. Isto significa que se o resultado do exame for positivo, há 98% de chances do indivíduo ser coronariano e 2% (100-98%) de chances de ser normal. Se o teste for negativo, existem 24% de chances do indivíduo ser normal contra 76% (100-24%) de chances de ser coronariano, apesar do resultado ser negativo. Se a decisão de tratar ou de se indicar algum procedimento baseado apenas no resultado do exame, no caso de resultado negativo, existe uma grande chance de se tomar a decisão errada (de não tratá-lo/conduzi-lo como coronariopata).

Exemplo 3 - Homem de 55 anos de idade com dor precordial atípica é submetido a teste ergométrico para avaliar possibilidade de insuficiência coronariana. Utilizando-se os mesmos artifícios anteriores vamos encontrar os seguintes dados: **p=60%**, **VPP = 83,6%** e **VPN = 76,9%**. Se o resultado do exame for positivo, há 83,6% de chances do indivíduo ser portador de doença contra 16,4% (100-83,6%); se negativo, há 76,9% de chances do indivíduo ser normal contra 23,1% (100-76,9%). Há uma discriminação bastante evidente, podendo a conduta tomada ser correta se baseada nos resultados do exame.

Dos três exemplos citados, poderíamos ainda extrair mais alguns dados interessantes: a tabela III demonstra claramente que o incremento do valor preditivo positivo pós-teste foi maior no indivíduo de probabilidade pré-teste intermediária (exemplo 3). Nos dois extremos, o incremento foi muito pequeno (exemplos 1 e 2).

Existe, pois, uma zona média (de VPP pré-teste) onde o

| Tabela II - Estratificação de prevalência da doença arterial coronariana. Estimativa de probabilidade pré-teste ² | | | | | | |
|--|---------------------------|-----------|----------------|-----------|---------------|-----------|
| Idade | Dor torácica não-anginosa | | Angina atípica | | Angina típica | |
| | Homens | Mulheres | Homens | Mulheres | Homens | Mulheres |
| 30 - 39 | 5,2± 0,8 | 0,8± 0,3 | 21,8± 2,4 | 4,2± 1,3 | 69,7± 3,2 | 25,8± 6,6 |
| 40 - 49 | 14,1± 1,3 | 2,8± 0,7 | 46,1± 1,8 | 13,3± 2,9 | 87,3± 1,0 | 55,2± 6,5 |
| 50 - 59 | 21,5± 1,7 | 8,4± 1,2 | 58,9± 1,5 | 32,4± 3,0 | 92,0± 0,6 | 79,4± 2,4 |
| 60 - 69 | 28,1± 1,9 | 18,6± 1,9 | 67,1± 1,3 | 54,4± 2,4 | 94,3± 0,4 | 90,6± 1,0 |

| Tabela III - Análise do incremento no valor preditivo positivo após realização do teste | | | |
|---|-------------------|-------------------|---|
| Exemplos: | VPP pré-teste (%) | VPP pós-teste (%) | VPP _{pos} - VPP _{pré} (%) |
| 1 | 1,0 | 3,3 | 2,3 |
| 2 | 94,0 | 98,0 | 4,0 |
| 3 | 60,0 | 83,6 | 23,6 |

VPP- valor preditivo positivo.

teste tem eficácia máxima e uma melhor relação custo-benefício. As questões seguintes a serem respondidas são: 1) que valores intermediários seriam esses? 2) Esses valores dependem da sensibilidade e especificidade do exame utilizado? 3) A partir de que valores, tanto para VPP como para VPN, poderíamos assumir como o de um exame eficiente? 4) E a que faixa de prevalência da doença (valor preditivo pré-teste) corresponderiam esses valores? 5) Essas faixas teriam a mesma extensão para qualquer exame? As respostas a essas questões pedem a definição de um novo conceito, como dito no início desta apresentação, baseado em velhos e conhecidos conceitos, que temporariamente o denominamos de eficiência de um teste (**Ef**).

Como vimos, todo exame tem a sua sensibilidade (s) e especificidade (e) próprias. Para cada conjunto de s e e poderíamos construir um gráfico relacionando VPP e VPN com p (prevalência). No exemplos anteriores de teste ergométrico onde $s = 85\%$ e $e = 75\%$ poderíamos construir um gráfico onde as curvas VPP e VPN teriam a mesma direção (para a direita), mas orientações diametralmente opostas (de baixo para cima e de cima para baixo, respectivamente). O cruzamento de ambas vai sempre ocorrer num ponto de prevalência média (60% no presente exemplo). Se tirarmos uma média de VPP e VPN obteremos valores que vão gerar uma terceira curva partindo de valores próximos a 50%, subindo até a um pico pouco acima da média de $s + e$ (no nosso exemplo $85 + 75 = 80\%$) que sempre corresponderá à interseção de VPP com VPN, e descendo depois para os valores iniciais (fig. 2). A esta altura, poderíamos denominar essa terceira curva de eficiência de um teste (**Ef**).

Assim: $Ef = (VPP + VPN) / 2$ (equação 12)

Valores de prevalência em torno desse pico definiriam a zona de prevalência de máxima eficácia do exame (**ZEf**).

A questão a ser respondida agora é: como definir o que é eficiente e como calcular essas zonas de eficiência? Utilizando os mesmos artifícios utilizados na construção da figura 2, poderíamos fazer um gráfico de $s = 50\%$ e $e = 50\%$. O resultado seria a figura 3: visualmente podemos facilmente constatar que um exame com esta característica não acrescenta nada aos valores preditivos pré-teste, tendo portanto eficiência nula. Por outro lado, um exame hipotético (e pouco provável de existir algum dia) de $s = 100\%$ e $e = 100\%$ geraria a figura 4 onde a eficiência seria a máxima. Poderíamos, por

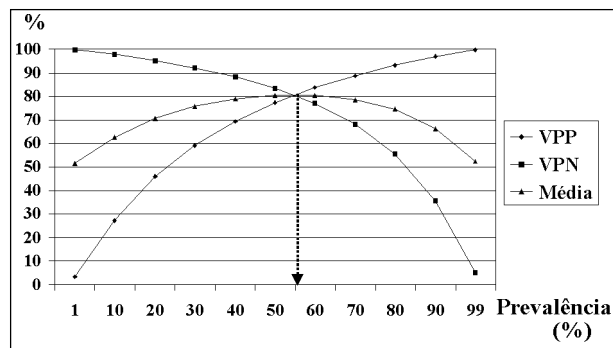


Fig. 2 - Cálculo da eficiência de um teste: média de VPP e VPN ($s = 85\%$ e $e = 75\%$).

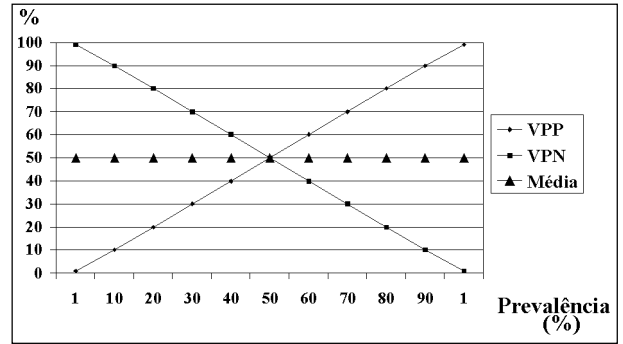


Fig. 3 - Cálculo de eficiência de um teste de $s = 50\%$ e $e = 50\%$.

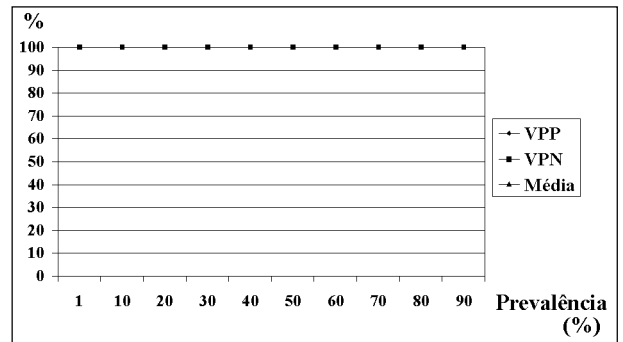


Fig. 4 - Cálculo de eficiência de um teste de $s = 100\%$ e $e = 100\%$. As três curvas (VPP, VPN e Média) estão superpostas.

exemplo, assumir o valor 75% como valor de corte para estabelecer o que é eficiente, porém outros poderiam achar que 60% é aceitável e outros, mais prudentes, poderiam exigir 80%. Seria aconselhável então subscrever essa sigla com um valor (Ef_{75} , Ef_{60} , Ef_{80}) de conveniência individual.

Vamos traduzir essas idéias na figura 5. Utilizando-se as fórmulas 10, 11 e 12 é possível construir-se as curvas do gráfico: curva de VPP (valor preditivo positivo) ascendente com concavidade para cima, VPN (valor preditivo negativo) descendente e com concavidade para cima e curva Ef (eficiência de um teste) que é a média das outras duas anteriores: parte do valor pouco acima de 50%, sobe progressivamente até um pico pouco acima da média de sensibilidade e especificidade ($(s + e) / 2$), 85% no nosso exemplo ($(90 + 80) /$

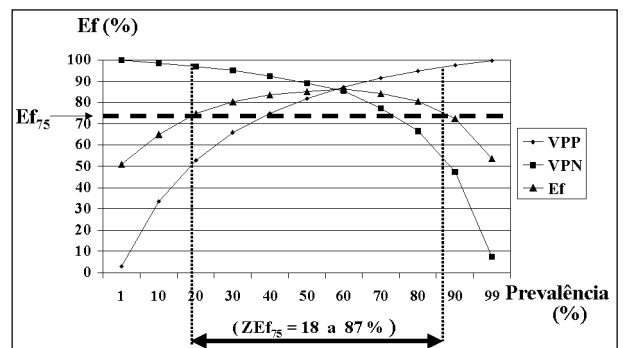


Fig. 5 - Cálculo da zona de prevalência de eficiência máxima (ZEf_{75}) de Ef_{75} de um teste com $s = 90\%$ e $e = 80\%$.

2 = 85) e desce para os valores próximos dos iniciais. Escolhendo-se $Ef = 75\%$, traçaremos uma reta nesse nível, paralelamente ao eixo de prevalência (p). Nos pontos de interseção com curva de eficiência e projetando-se esses pontos no eixo de prevalência (p), estaremos delimitando a zona de prevalência de máxima eficiência (ZEf_{75}) para esse exame ($ZEf_{75} = 11$ a 87%) tendo como referência o nível escolhido para eficiência de 75% (Ef_{75}). Por esses dados podemos inferir que se trata de um exame bastante acurado (níveis altos de sensibilidade e especificidade) e eficiente, possuindo um espectro de eficiência bastante largo, ou seja, cobre populações de baixa/média até média/alta prevalência (11 a 87%).

Dispondo de simples informações (sensibilidade, especificidade e prevalência) podemos avaliar o grau de confiabilidade e eficiência do exame e dispor de dados para comparar o alcance de diferentes exames. Para se ter uma melhor idéia comparativa do poder de cada exame, vamos criar a figura 6 com várias curvas de Ef (exames com sensibilidade e especificidade variáveis) e usar os mesmos artifícios utilizados no gráfico anterior:

As curvas A, B, C, D, E e F correspondem respectivamente a Ef de testes de médias de sensibilidade e especificidade ($(s + e)/2$) de 50, 60, 70, 75, 80 e 90% . Traçamos uma reta paralela ao eixo de prevalência (p) pois assumimos 75% como ponto de corte para Ef (Ef_{75}). Os pontos de interseção dessa reta com as várias curvas, projetados no eixo p , vão definir as zonas de máxima eficiência (ZEf) da população p para os exames correspondentes no ponto de corte escolhido (ZEf_{75}). Fica fácil concluir que exames A, B e C estão abaixo da reta 75% e são, portanto, pouco ou nada eficientes. O exame D seria eficiente apenas no pico onde ele toca a reta de corte limitando a sua ZEf a um ponto (50%) de p . O exame E teria uma faixa maior de eficiência ($ZEf = 26$ a 74%) e o exame F, uma faixa maior ainda ($ZEf = 11$ a 89%).

Em termos clínicos e epidemiológicos, qual a importância desses conceitos? Ao estipularmos um nível de eficiência, podemos excluir de nossa prática clínica exames e procedimentos pouco eficientes. Por outro lado, poderemos alicerçar nossas condutas e decisões, interpretando corretamente o significado de um resultado de exame. Quanto maior a eficiência de um teste, maior será a população (zona de prevalência) que se beneficiará do mesmo. Decisões ba-

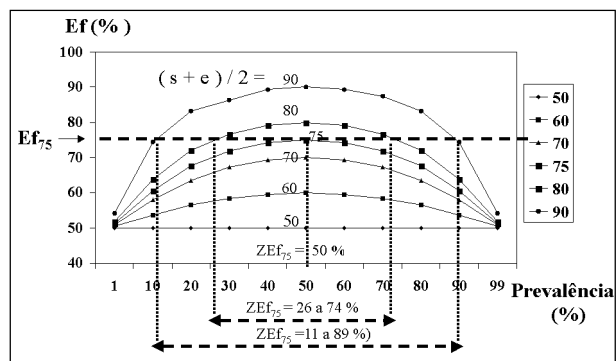


Fig. 6 - Comparação de curvas de eficiência de um teste (Ef) em situações variáveis de s e e (de 50 a 90%). Determinação de zonas de máxima eficiência (ZEf).

seadas em um raciocínio bem elaborado e ajustado em números confiáveis, seguramente, resultarão num grau maior de acerto, otimizando a relação custo-benefício. Acreditamos que todos os exames deveriam ter, nas suas conclusões, estipuladas a sua eficiência, a sua zona de melhor eficiência e a chance do paciente avaliado ter ou não doença de acordo com o resultado obtido. Se não for possível determinar a prevalência (valor preditivo pré-teste), então um gráfico com curvas de VPP , VPN e Ef deverá ilustrar o exame para que hipoteticamente o médico assistente possa calcular, de acordo com os dados clínicos disponíveis (por exemplo, no caso de coronariopatia: idade, sexo e característica da dor torácica), as chances de doença e normalidade.

Para o cálculo de prevalência (p) realizado na tabela anterior, as fórmulas utilizadas foram: $Ac = (VP + VN)/n$ (equação 13) onde: Ac = acurácia e n = número total de exames ou população.

Utilizando-se as equações 6 e 7 e desenvolvendo a equação 13 teremos: $Ac = e + p \cdot (s - e)$ (equação 14) ou: $p = (Ac - e) / (s - e)$ (equação 15).

Se a sensibilidade (s) for igual à especificidade (e), então, para qualquer ponto de p (prevalência), a acurácia (Ac) será constante e igual ao valor de e .

Igualmente, se $s < e$, então Ac será máxima para os menores valores possíveis de p e cairá segundo uma reta descendente até atingir os menores valores para os máximos valores de p .

Por outro lado, se $s > e$, então Ac será mínima para os menores valores possíveis de p e subirá segundo uma reta ascendente até atingir os maiores valores para os máximos valores de p (fig. 7).

Sabendo-se os valores de s , e e Ac é possível calcular a prevalência p de um determinado estudo (tab. IV).

Sob essa nova óptica também os livros de medicina estão sendo reescritos: conceitos, prevalências e tratamentos de doenças exigem hoje o rigor das evidências. É esta a impressão transmitida pela leitura dos primeiros capítulos de um tradicional livro de cardiologia em sua última edição³. Da mesma forma, números atribuídos para sensibilidade e especificidade dos habituais exames laboratoriais inexoravelmente terão de ser recalculados. Como isso tem sido feito até hoje? O Consenso da *American College of Cardiology* e *American Heart Association* para tomografia computadorizada por emissão de elétrons (*EBCT: electron-beam computed tomography*) selecionou 16 trabalhos de onde

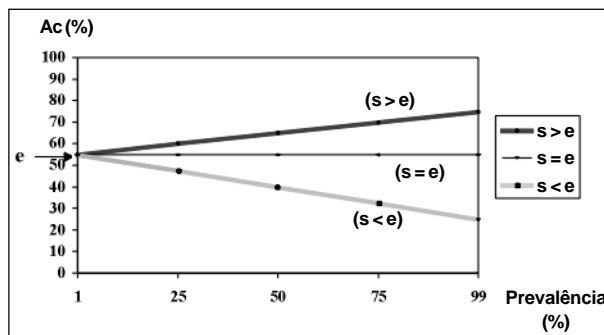


Fig. 7 - Acurácia (Ac), sensibilidade (s) e especificidade (e) de um teste e prevalência (p).

| Tabela IV - Sensibilidade, especificidade e acurácia dos 16 trabalhos selecionados no Consenso ACC/AHA para CT de emissão de elétrons (EBCT) ⁴ . Cálculo de prevalência | | | | |
|--|-------------------|--------------------|--------------|-----------------|
| Estudo | Sensibilidade (%) | Especificidade (%) | Acurácia (%) | Prevalência (%) |
| A | 88,4 | 100 | 90,7 | 80,2 |
| B | 100 | 28,0 | 40,9 | 17,9 |
| C | 100 | 47,2 | 72,0 | 47,0 |
| D | 82,5 | 85,0 | 83,8 | 48,0 |
| E | 92,8 | 66,7 | 82,5 | 60,5 |
| F | 96,7 | 41,3 | 65,0 | 42,8 |
| G | 91,0 | 90,0 | 90,4 | 40,0 |
| H | 99,4 | 25,7 | 81,7 | 76,0 |
| I | 92,5 | 72,7 | 88,2 | 78,3 |
| J | 94,6 | 43,8 | 74,4 | 60,2 |
| K | 70,0 | 71,0 | 70,9 | 10,0 |
| L | 87,5 | 58,6 | 70,4 | 40,8 |
| M | 94,7 | 21,4 | 51,1 | 40,5 |
| N | 99,1 | 58,3 | 94,9 | 89,7 |
| O | 95,6 | 30,5 | 58,4 | 42,9 |
| P | 67,9 | 66,7 | 67,3 | 50,0 |
| Total | 90,5 | 49,2 | 69,6 | 49,4 |
| Média Pond. | 80,4 | 39,9 | 59,1 | 47,4 |

extraíu valores médios de 90,5% e 49,2% para sensibilidade e especificidade, respectivamente ⁴. Alguns desses dados estão ordenados na tabela IV que mostra uma grande variabilidade para sensibilidade (de 67,9 a 100%) e de especificidade (de 21,4 a 90%) dos trabalhos envolvidos. Quem está certo ou menos errado? Na realidade esses números traduzem diferentes níveis de corte (porcentagem de cálcio nas artérias coronárias) para “positivo” ou “negativo” e principalmente diferentes populações avaliadas (prevalências de 10 a 89,7%). Isso leva também a resultados bastante variados e conseqüentemente a números errados.

Recentemente, um folheto direcionado a cardiologistas enaltecia as qualidades de um determinado procedimento diagnóstico para insuficiência coronariana, conferindo-lhe uma acurácia de pelo menos 90%. Já vimos que acurácia

não mede apenas a qualidade de um teste, mas depende também da população avaliada. Para este exame, admite-se valores aproximados de 90% e 50% para sensibilidade e especificidade, respectivamente. Utilizando-se as equações 14 ou 15 teremos:

$$Ac = e + p \cdot (s - e)$$

$$90 = 50 + p \cdot (90 - 50) \text{ assim: } p = 100\%$$

Ou seja: apenas para uma população extremamente selecionada a afirmação é verdadeira. Se um paciente de **p = 50%** (por exemplo: homem de 50 anos com dor precordial atípica) fosse submetido a esse exame o resultado seria diferente:

$$Ac = 50 + 0,5 \cdot (90 - 50)$$

$$Ac = 70\%$$

O exame continua sendo bom e acurado, mas nós não podemos nos embriagar com a sedução dos números.

A exemplo dos atuais ensaios randômicos e multicêntricos para procedimentos terapêuticos, a medicina (medicina legal, inclusive) também exigirá números mais concisos e confiáveis para procedimentos diagnósticos e a epidemiologia clínica, com certeza, desenvolverá metodologia própria para recalcular esses números. A trilha a ser seguida deverá passar por um consenso de especialistas onde se determinarão a normatização de um nível de corte para “positivo” e “negativo”, a escolha do padrão-ouro e a execução de um determinado número de exames (distribuição multicêntrica) em todas as camadas representativas de uma população.

Vivemos a década do consumidor, do aprimoramento das relações interpessoais e institucionais, da cobrança de resultados e de transparência no destino dos finitos recursos comuns e, muito provavelmente, exigências nesse sentido ocorrerão; creio que devemos nos antecipar e ir ao encontro dos anseios da nossa sociedade e desvendar as revelações do nosso tempo. Isso é justo, prático e muito prazeroso e contemplará quem praticar a boa medicina baseada em evidências.

Referências

1. Lagudis S. A probabilidade pré-teste e o resultado de exames complementares. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2001; 11: 15-20.
2. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. N Engl J Med 1979; 300: 1350-8.
3. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 6th edition. Philadelphia: WB Saunders Co., 2001.
4. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on Electron-Beam Computed Tomography for the Diagnosis and Prognosis of Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 326-40.