

INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

Mateus Arantes Prata

**Avaliação crítica do manejo da angina instável em pronto-
socorro terciário de cardiologia**

São Paulo

2022

MATEUS ARANTES PRATA

Avaliação crítica do manejo da angina instável em pronto-socorro terciário de cardiologia

Dissertação apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Programa de Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular.

Área de concentração: Prevenção, Diagnóstico e Tratamento em Medicina Cardiovascular

Orientadora: Prof. Dra. Paola Emanuela Poggio Smanio

São Paulo
2022

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
(CIP)**

Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese
de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Prata, Mateus Arantes

Avaliação crítica do manejo da angina instável em pronto-socorro terciário de cardiologia / Mateus Arantes Prata – São Paulo, 2022.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Universidade de São Paulo. Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular.

Orientadora: Prof. Dra. Paola Emanuela Poggio Smanio

Descritores: 1. Angina Instável. 2. Dor Torácica. 3. Síndrome Coronariana Aguda.

USP/IDPC/Biblioteca/39/22

Nome: PRATA, Mateus Arantes

Título: Avaliação crítica do manejo da angina instável em pronto-socorro terciário de cardiologia.

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese
de Cardiologia – Entidade Associada da
Universidade de São Paulo, para obtenção do
título de Mestre em Ciências.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta apresentação:

Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas. Diretrizes para apresentação de Dissertações e Teses da USP – Parte IV (Vancouver); 3ª edição – São Paulo: 2016. Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos, Maria Marta Nascimento, Suely Campos Cardoso.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals indexed in Index Medicus*.

AGRADECIMENTOS

A minha família pelo apoio incondicional em todos os momentos, por entender minhas ausências e por ser meu alicerce;

A minha orientadora, professora Dr.^a Paola Smanio, pelos ensinamentos, pela paciência, permanente dedicação, incentivo à pesquisa e criteriosa revisão deste trabalho;

Ao grande mentor e amigo Dr. Louis Ohe e toda equipe do pronto-socorro, que muito contribuíram para a viabilização deste trabalho;

Ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela formação de excelência proporcionada e à oportunidade de participar do Programa de Mestrado.

“Nenhuma sociedade que esquece a arte de questionar pode esperar encontrar respostas para os problemas que a afligem.”

Zygmunt Bauman

RESUMO

Prata, M. A. Avaliação crítica do manejo da angina instável em pronto-socorro terciário de cardiologia. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo; 2022

Introdução: o manejo da angina instável gera dúvidas pela sua subjetividade diagnóstica e pouca representação nos grandes ensaios clínicos randomizados. As diretrizes recentes orientam a estratégia invasiva direta (cateterismo cardíaco) apenas para pacientes estratificados como alto risco, porém a prevalência de indivíduos de alto risco nessa população é muito baixa. Dessa maneira, o estudo exclusivamente da angina instável em um pronto-socorro da rede pública de saúde, com laboratório de hemodinâmica de fácil acesso, pode contribuir para o entendimento da doença e otimizar fluxo nas instituições conforme a realidade brasileira. **Métodos:** coorte retrospectiva, que incluiu pacientes com diagnóstico de angina instável de 16 de julho de 2018 a 28 de fevereiro de 2020 em um pronto-socorro de nível terciário e especialista em cardiologia. O objetivo primário foi a análise de fatores associados à indicação de estratificação invasiva ou não nos pacientes, sendo divididos em estratificação invasiva (cinecoronariografia) e não invasiva (cintilografia de perfusão do miocárdio ou angiotomografia de coronárias). O objetivo secundário foi avaliar os fatores associados à presença de doença coronariana obstrutiva ou presença de isquemia, conforme resultados dos exames utilizados na estratificação. **Resultados:** 729 pacientes foram incluídos na amostra, com idade média de 62,9 anos e predomínio do sexo masculino (64,6%). Estiveram associados à estratificação invasiva na análise univariada: tabagismo ($p = 0,001$); tipo de dor torácica ($p < 0,001$); dor “em crescendo” ($p = 0,006$); escore TIMI ($p = 0,006$); escore HEART ($p = 0,011$). Na análise multivariada, tabagistas, ex-tabagistas e dor torácica tipo A tiveram associados de forma independente (OR 2.23; 2.19 e 3.39, respectivamente). Estiveram associados à doença coronariana obstrutiva ou isquemia na análise univariada: tempo de internação hospitalar ($p < 0,001$); sexo masculino ($p = 0,032$); dor desencadeada por esforço ($p = 0,037$); Diamond-Forrester ($p = 0,026$); escore TIMI ($p = 0,001$). Na análise multivariada, dor torácica, presença de DAC prévia e tempo de internação estiveram associados de maneira independente. **Conclusão:** o tipo de dor torácica parece auxiliar não apenas no

diagnóstico de angina instável, mas também na decisão quanto ao método de estratificação.

Palavras-chave: angina instável; dor torácica; síndrome coronariana aguda

ABSTRACT

Prata, M. A. Critical assessment of the management of unstable angina in a tertiary cardiology emergency room. São Paulo: “Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo”; 2022.

Introduction: the management of unstable angina raises doubts due to its diagnostic subjectivity and little representation in large randomized clinical trials. The guidelines guide the direct invasive strategy (cardiac catheterization) only for patients stratified as high risk, but the prevalence of high-risk individuals in this population is very low. In this way, the exclusive study of unstable angina in a public emergency room with an easily accessible hemodynamics laboratory can contribute to the understanding of the disease and optimize flow in institutions according to the Brazilian reality.

Methods: retrospective cohort, which included patients diagnosed with unstable angina from July 16, 2018 to February 28, 2020 in a tertiary-level emergency department and cardiology specialist. The primary objective was the analysis of factors associated with the indication of invasive or non-invasive stratification in patients, being divided into invasive (coronary angiography) and non-invasive stratification (myocardial perfusion scintigraphy or coronary angiotomography). The secondary objective was to evaluate the factors associated with the presence of obstructive coronary disease or the presence of ischemia, according to the results of the tests used in the stratification. **Results:** 729 patients were included in the sample, with a mean age of 62.9 years and a predominance of males (64.6%). The following were associated with invasive stratification in the univariate analysis: smoking ($p = 0.001$); type of chest pain ($p < 0.001$); “increasing” pain ($p = 0.006$); TIMI score ($p = 0.006$); HEART score ($p = 0.011$). In the multivariate analysis, smokers, ex-smokers and type A chest pain were independently associated (OR 2.23; 2.19 and 3.39, respectively). The following were associated with obstructive coronary disease or ischemia in the univariate analysis: length of hospital stay ($p < 0.001$); male sex ($p = 0.032$); pain triggered by exertion ($p = 0.037$); Diamond-Forrester ($p = 0.026$); TIMI score ($p = 0.001$). In the multivariate analysis, chest pain, presence of previous CAD and length of hospital stay were independently associated. **Conclusion:** the type of chest pain seems to help not only in the diagnosis of unstable angina, but also in the decision regarding the stratification method.

Keywords: unstable angina; chest pain; acute coronary syndrome.

Lista de Abreviaturas e Siglas

AI - Angina Instável

CRM - Cirurgia de Revascularização do Miocárdio

DAC - Doença Arterial Coronariana

DRC - Doença Renal Crônica

DM2 - Diabetes Mellitus tipo 2

ECG - Eletrocardiograma

ECR - Ensaios Clínicos Randomizados

IAM - Infarto Agudo do Miocárdio

IAMCSST - Infarto Agudo do Miocárdio Com Supradesnivelamento de ST

IAMSSST - Infarto Agudo do Miocárdio Sem Supradesnivelamento de ST

ICP - Intervenção Coronariana Percutânea

SCA - Síndrome Coronariana Aguda

SCASSST - Síndrome Coronariana Aguda Sem Supradesnivelamento de ST

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Tabela adaptada da diretriz brasileira de SCASSST de 2021, demonstrando as indicações de estratégia invasiva	21
Tabela 2 - características de base numéricas, tempo de internação hospitalar e associação com o método de estratificação da angina instável	34
Tabela 3 - características de base categóricas e associação com método de estratificação	35
Tabela 4 - características da dor torácica e associação com o método de estratificação	36
Tabela 5 - variáveis relacionadas ao eletrocardiograma e associação com o método de estratificação	36
Tabela 6 - calculadoras de probabilidade pré-teste de DAC, escores de risco para SCA e associação com estratificação invasiva	37
Tabela 7 - variáveis dos pacientes que isoladamente apresentam maior chance de estratificação invasiva	38
Tabela 8 - características de base numéricas, tempo de internação hospitalar e associação com “DAC Obstrutiva ou Isquemia” nos exames de estratificação	39
Tabela 9 - características de base categóricas e associação com “DAC Obstrutiva ou Isquemia” nos exames de estratificação	39
Tabela 10 - características da dor torácica e associação com “DAC Obstrutiva ou Isquemia” nos exames de estratificação	40

Tabela 11 - variáveis relacionadas ao eletrocardiograma e associação com “DAC Obstrutiva ou Isquemia” nos exames de estratificação	41
Tabela 12 - calculadoras de probabilidade pré-teste de DAC, escores de risco para SCA e associação “DAC Obstrutiva ou Isquemia” nos exames de estratificação	41
Tabela 13 - variáveis dos pacientes que isoladamente apresentam maior chance de “DAC Obstrutiva ou Isquemia” nos exames de estratificação	42
Tabela 14 – prevalência de “DAC Obstrutiva ou Isquemia” conforme sexo e tipo de dor torácica.....	43

Lista de Figuras

Figura 1 - <i>Continuum</i> das síndromes coronarianas agudas descrita em artigo de 1998	16
Figura 2 – tabela de subgrupos do estudo TATICS-TIMI 18, em 2001, para destacar a ausência de benefício nos pacientes com troponina negativa.....	17
Figura 3 – tabela de subgrupos retirada do artigo original, estudo Italian Elderly ACS, sem benefício da estratégia invasiva no subgrupo troponina negativa	18
Figura 4 - desenho metodológico da análise do objetivo primário	28
Figura 5 - desenho metodológico da análise do objetivo secundário.....	30
Figura 6 – gráfico da prevalência dos graus de obstrução coronariana nos pacientes submetidos à cateterismo cardíaco	44

Sumário

1. Introdução	15
1.1. A angina instável	15
1.2. Estratégia invasiva ou conservadora?	16
1.3. O papel dos escores diagnósticos	19
1.4. O que dizem as diretrizes	20
1.5. Por que estudar angina instável?.....	22
1.6. O racional por trás do presente estudo.....	24
2. Objetivos	26
3. Métodos.....	27
4. Resultados	34
4.1. Análise 1: método de estratificação	34
4.2. Análise 2: “DAC Obstrutiva ou Isquemia”.....	38
4.3. Análise descritiva dos resultados dos exames complementares. ...	43
5. Discussão.....	45
6. Limitações.	48
7. Conclusões.....	49
8. Referências	50

1. Introdução

1.1. A Angina Instável

A doença cardiovascular continua sendo a principal causa de morbimortalidade no Brasil e no mundo, representando cerca de 30% de todos os óbitos, conforme dados do *Global Burden Disease* de 2019 (1). A doença coronariana no Brasil, nesse mesmo ano, foi responsável por cerca de 288.000 internações na rede pública, com um total de 16.880 óbitos, de acordo com o *DATASUS* (2).

A principal causa de procura no pronto-socorro de pacientes com doença coronariana é a síndrome coronariana aguda (SCA). Através do eletrocardiograma de 12 derivações (ECG) logo na admissão do paciente com suspeita de SCA, classificamos a síndrome pela presença ou não de elevação do segmento ST. Denominamos de Infarto Agudo do Miocárdio Com Supradesnivelamento do Segmento ST (IAMCSST) quando identificamos a elevação de pelo menos 1 mm do segmento ST no ECG, o que garante um prognóstico pior e necessidade de intervenção coronariana de urgência, com um fluxograma de manejo já bem definido e pouco questionado (3).

As Síndromes Coronarianas Sem Supradesnivelamento do Segmento ST (SCASSST), por sua vez, são classificadas em Infarto Agudo do Miocárdio Sem Supradesnivelamento de ST (IAMSSST) e Angina Instável (AI), a depender da presença ou não de injúria miocárdica. A injúria miocárdica é atualmente definida pela elevação do marcador cardíaco Troponina acima do percentil 99, associado a sinais ou sintomas de isquemia (4).

O termo Angina Instável foi inicialmente descrito em 1937, como uma zona cinzenta entre o que denominávamos de angina estável e infarto. Com o surgimento dos marcadores de necrose do miocárdio e o aprofundamento do estudo da entidade, ela foi inicialmente incluída como parte do *continuum cardiovascular* (apresentação prévia ao infarto – figura 1) para então ter seu termo incluído nas diretrizes ao fim do século XX (5).

Figura 1 – *Continuum* das síndromes coronarianas agudas descrita em artigo de 1998. (6)

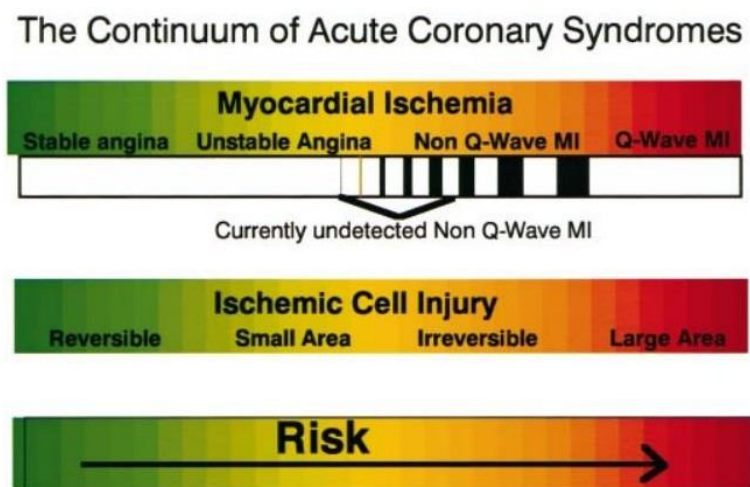


Fig. 1. The continuum of acute coronary syndromes, myocardial ischemia, and risk.

Fonte: Christenson RH, Azzazy HME, 1998.

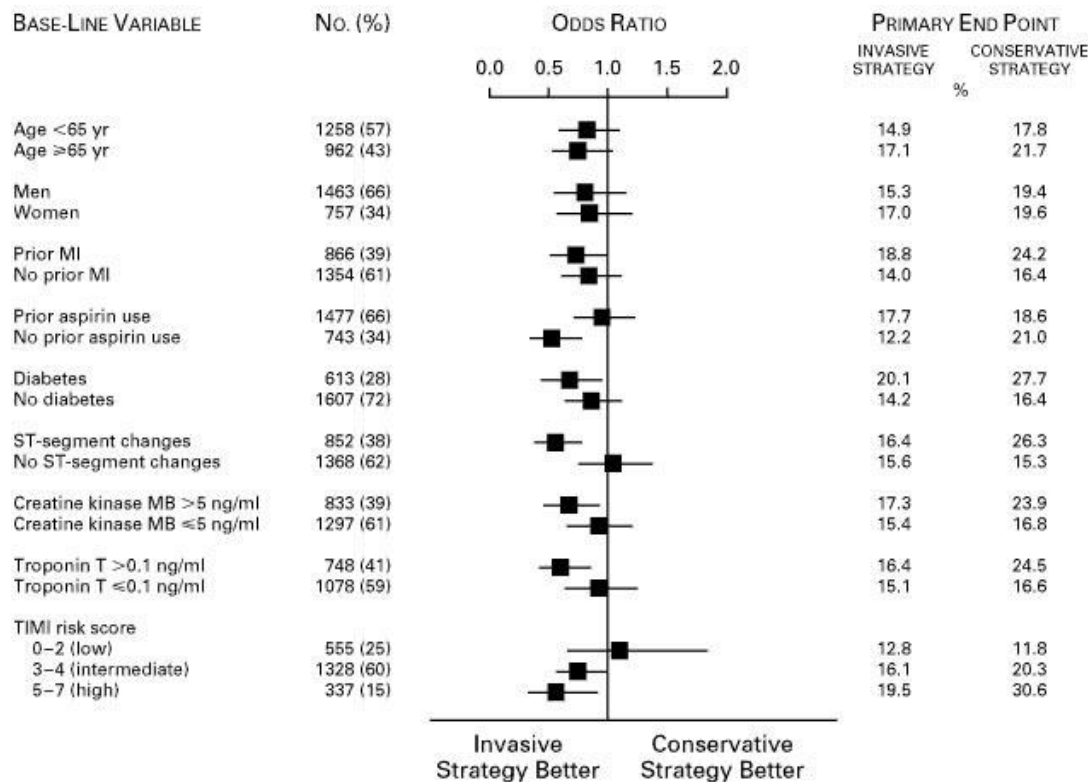
Pela ausência de um marcador objetivo para definir o quadro de angina instável (tais quais os marcadores de necrose para definir infarto agudo), o diagnóstico dessa entidade é eminentemente clínico, ocasionalmente com auxílio do eletrocardiograma. Assim, abre espaço para subjetividade e dificuldade na tomada de conduta pelos serviços de saúde.

1.2. Estratégia invasiva ou conservadora?

As SCASSST abrangem um amplo espectro clínico no Pronto-Socorro e consequentemente geram dúvidas no seu manejo. Na primeira década dos anos 2.000, diversos ensaios clínicos e metanálises foram publicados na missão de entender a melhor conduta de emergência para esses pacientes (7–9). Neles se observaram que a presença de injúria miocárdica (troponina positiva) se correlacionou com a estratégia de estudo invasivo rotineiro (cinecoronariografia), com revascularização caso necessário – consagrando assim a estratégia invasiva nos pacientes com diagnóstico de IAMSSST. A conduta frente pacientes com Angina Instável, apesar da vasta literatura no assunto, ainda permanece incerta, variando conforme protocolos específicos das unidades de atendimento, aplicação de escores de risco e julgamento clínico (10).

Um dos primeiros ensaios clínicos publicados para tentar responder a pergunta sobre qual a melhor conduta frente pacientes com SCASSST foi o *FRISC II*, com resultados de 5 anos publicados em 1999 (11). Pacientes com esse diagnóstico eram randomizados entre estratégia invasiva direta (cin coronariografia e angioplastia se necessário) ou estratégia conservadora (cateterismo cardíaco apenas se recorrência de isquemia ou alteração em exames funcionais). Não houve diferença de mortalidade entre as estratégias, porém a estratégia invasiva foi capaz de reduzir novo episódio de infarto agudo do miocárdio (IAM). O interessante do estudo foi a análise de subgrupos, que não encontrou diferença no desfecho composto nas mulheres e em pacientes com troponina negativa (*p* interação 0,424). Na avaliação dos resultados após 15 anos (9) o resultado se manteve, com o subgrupo troponina negativa novamente sem o benefício encontrado na estratégia invasiva (*p* interação 0,0241).

Figura 2 – tabela de subgrupos do estudo *TATICS-TIMI 18*, em 2001, para destacar a ausência de benefício nos pacientes com troponina negativa.



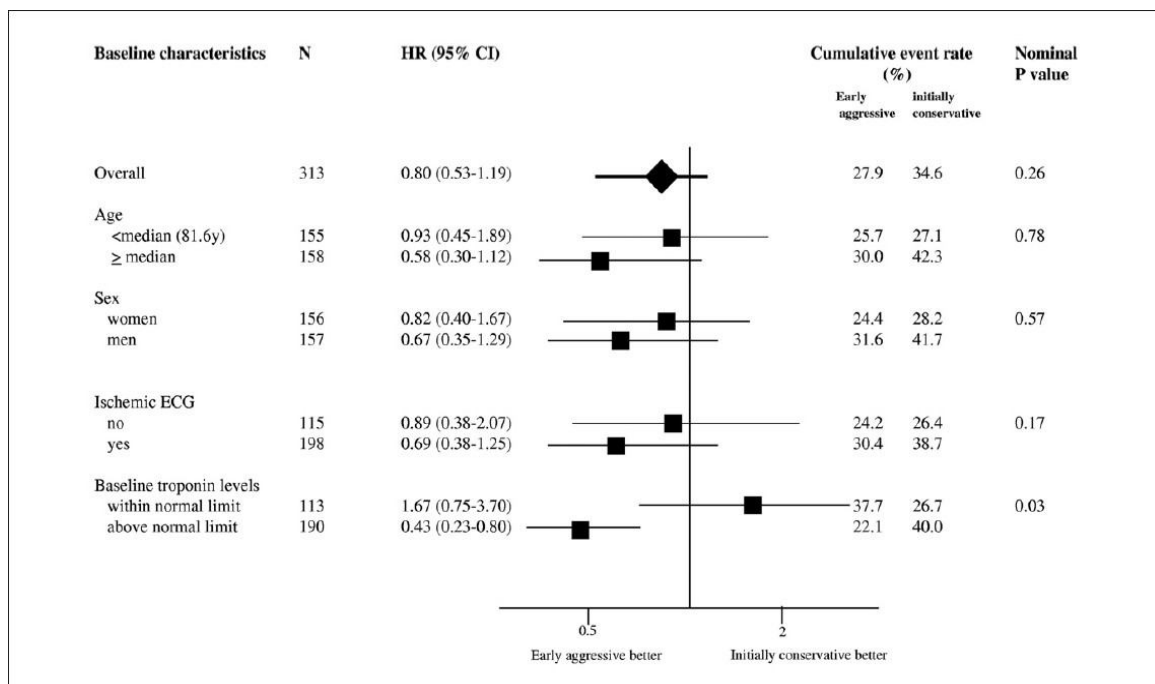
Fonte: Cannon CP, et al. N Engl J Med. 2001.

Após 02 anos o *TATICS-TIMI 18* foi publicado, em 2001 (7). O resultado foi positivo para reduzir desfecho composto de mortalidade e novo IAM na estratégia invasiva, porém a resposta não foi homogênea em todos os subgrupos. Ao avaliar a troponina houve uma tendência de resultado semelhante ao *FRISC II*, com apenas pacientes com o marcador positivo apresentando benefício da estratégia (*p* interação 0,003 no seguimento de 6 meses – figura 2).

No ano seguinte foi publicado o *RITA 3*, seguindo o mesmo desenho e mesmo resultado (benefício da estratégia invasiva no desfecho composto), porém o mesmo não realizou análise estratificada por biomarcador (8). Em 2005, o *ICTUS* – que incluiu apenas marcadores positivos – fugiu um pouco do padrão e demonstrou resultado negativo para a estratégia invasiva, demonstrando que o tema ainda precisava continuar sendo estudado (12).

Em 2012, um dos últimos ensaios clínicos a estudar o tema, o *Italian Elderly ACS* randomizou 315 pacientes com SCASSST e idade maior que 74 anos. O resultado seguiu a tendência: benefício da estratégia invasiva, porém sem diferença nos casos de troponina negativa (*p* de interação 0,03) (figura 3) (13).

Figura 3 – tabela de subgrupos retirada do artigo original, estudo Italian Elderly ACS, sem benefício da estratégia invasiva no subgrupo troponina negativa.



Fonte: adaptado de Savonitto S, et al. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2012.

Por fim vieram as metanálises, sendo a mais completa uma revisão da Cochrane em 2016, que incluiu os estudos acima citados e mais alguns outros (10). Ela avaliou inicialmente as diferenças nas estratégias em todas as SCASSST, encontrando a favor da estratégia invasiva: redução de novo IAM, redução de angina refratária; redução de re-hospitalização; aumento de sangramento; aumento de IAM relacionado à procedimento.

Os autores ressaltam os riscos de vieses dos estudos, principalmente pela incapacidade de cegamento das estratégias. Porém, de forma geral, houve benefício à estratégia invasiva, mas principalmente em indivíduos estratificados como alto risco:

- Troponina positiva;
- Alteração dinâmica de isquemia no ECG;
- DM2;
- DRC;
- ICP recente;
- Cirurgia de Revascularização Prévia;
- Fração de ejeção < 40;
- GRACE score > 140.

Dessa forma, as diretrizes foram escritas com base nesses fatores de risco para tentar guiar a conduta de pacientes com SCASSST (descritas em tópico abaixo – capítulo 1.4).

1.3. O papel dos escores prognósticos

Escore prognóstico são modelos de regressão multivariada desenvolvidos com intuito de prever eventos futuros em uma população (14). No embalo dos grandes ensaios clínicos randomizados para definir o tipo de estratégia nas síndromes coronarianas agudas no início do século, surgiram também os principais escores de risco para SCA.

O primeiro deles foi o TIMI RISK, que utilizou o banco de dados dos *Trials TIMI 11b* e *Essence*. Foram testadas doze variáveis em um modelo de regressão univariada e, após identificar aqueles com associação e significância estatística, foram testados no modelo de regressão multivariada, identificando características

que se associavam de maneira independente aos eventos. Um escore TIMI maior ou igual a 5 estava correlacionado com incidência > 25% de eventos dentro de 14 dias. (15)

Após o TIMI, veio o preditor de mortalidade do *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE score), que se tratou de uma coorte prospectiva, multicêntrica, para identificar fatores de risco para mortalidade intra-hospitalar após uma SCA. A área sobre a curva ROC do modelo elaborado foi de 0,84 (boa discriminação) (16). A acurácia do método também foi validada na análise de mortalidade em 6 meses após a alta hospitalar (17).

Outro escore desenvolvido, o *PURSUIT* (18) também apresentou acurácia moderada para eventos, porém sendo menos utilizada que *GRACE* e *TIMI*. Em 2005, foi feita uma comparação entre os 3 métodos, com resultados melhores para o *GRACE* e com redução da acurácia do escore TIMI. (19)

Em 2008 tivemos o início de um escore desenvolvido para discriminar dor torácica no pronto-socorro, o *HEART score* (20,21). Sua grande utilidade foi em demonstrar um risco muito baixo de eventos em pacientes com escore menor ou igual a 3. Posteriormente, ele se demonstrou eficaz em reduzir a quantidade de exames de imagem ou de estresse na estratificação da dor torácica na emergência (22).

Com os excelentes resultados dos escore, eles foram logo incorporados como ferramentas de auxílio nas principais diretrizes, com destaque para o escore *HEART* na decisão de estratificar ou não o paciente em ambiente hospitalar e para o escore *GRACE* para qual tipo de estratégia de estratificação adotar.

1.4. O que dizem as diretrizes

Em 2015, a diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) de SCASSST fez um compilado dos principais estudos e metanálises, junto com auxílio dos escores prognósticos, para sugerir estratégia invasiva em toda SCASSST que se apresentasse com alguma das seguintes características: alteração dinâmica do segmento ST ao ECG; instabilidade elétrica ou hemodinâmica; curva de troponina; GRACE > 109; diabetes mellitus; DRC; fração de ejeção < 40%; ICP recente ou CRM prévia (23). Ou seja, a margem de pacientes a serem estratificados

invasivamente com angina instável era bem ampla, pelas comorbidades inclusas. A atualização da diretriz brasileira em 2014 também seguia a mesma orientação, ainda colocando o escore TIMI para auxiliar na estratificação (24).

Com o advento da troponina ultrasensível e metanálises mais recentes, como a da Cochrane em 2016 (10), as novas diretrizes apresentaram mudanças significativas, relevantes para o estudo e compreensão da Angina Instável.

A diretriz europeia de 2020 seguiu o conceito evidenciado nas metanálises de que a troponina negativa não apresentava benefício da estratégia invasiva direta, retirando todos aqueles pacientes considerados de risco intermediário que antes havia indicação de estratégia invasiva, para agora serem indicados para estratégia conservadora (cateterismo seletivo). Dessa maneira, excetuando-se pacientes instáveis e de muito alto risco, apenas pacientes com curva de troponina, alteração dinâmica de ST e GRACE > 140 deveriam ser submetidos à estratégia invasiva direta. Todas aquelas comorbidades listadas na diretriz anterior que sugeriam estratégia invasiva, agora não se encontravam mais como indicação. (4)

Apesar da importante mudança na diretriz europeia, a diretriz brasileira permaneceu com a estratificação de risco intermediário sugerindo a estratégia invasiva nesses casos (Figura 4), mantendo as mesmas indicações das diretrizes de cinco anos atrás (26).

Tabela 1 – Tabela adaptada da diretriz brasileira de SCASSST de 2021, demonstrando as indicações de estratégia invasiva.

Avaliação invasiva na SCASSST		
Muito alto risco	Alto risco	Risco intermediário
<u>Invasiva imediata</u>	<u>Invasiva precoce (em 24h)</u>	<u>Invasiva (em 72h)</u>
Instabilidade hemodinâmica, elétrica, complicações mecânicas ou IC aguda	Troponina positiva	DM, insuficiência renal, IC, ICP ou CRM prévia
Angina recorrente / refratária	Alteração dinâmica de ST / T	Angina pós IAM
Alterações dinâmicas de ST / T recorrentes	GRACE > 140	GRACE entre 109 e 140; sintomas recorrentes ou teste funcional positivo

Fonte: Adaptado da diretriz brasileira de SCASSST de 2021. DM: Diabetes mellitus. IC: insuficiência cardíaca. ICP: intervenção coronariana percutânea. CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio

1.5. Por que estudar Angina Instável?

Apesar das diretrizes apresentarem um fluxo para o manejo da Angina Instável aparentemente bem definido, as divergências entre as diretrizes nos pacientes que não são definidos como alto risco pode ser fator de angústia e incerteza na tomada de decisão. A baixa representatividade da angina instável, o benefício questionável do cateterismo direto e a ampla fisiopatologia envolvida na doença podem ser os motivos para a divergência entre as orientações das diretrizes e o que acontece na prática clínica.

1.5.1. Baixa representatividade da angina instável nos ECR

Conforme descrito na discussão acima sobre os ensaios clínicos comparando as estratégias na SCASSST, nos deparamos com o primeiro tópico responsável pela inquietação no que diz respeito a condução da angina instável: a sua baixa representatividade nos principais ECRs.

Primeiro, todos os estudos citados englobam tanto pacientes com troponina positiva quanto negativa (nenhum estudou apenas a angina instável) e, algumas vezes, a angina instável foi pouco representada (inclusive houve presença nas metanálises artigos que estudavam exclusivamente troponina positiva – IAMSSST):

- FRISC II: 45% angina instável (11);
- ICTUS: apenas IAM com supra (12);
- TATICS-TIMI: 46% angina instável (7);
- RITA-3: 25% angina instável (8);
- Italian-Elderly: 40% angina instável (13).

Dessa maneira, ainda segue em aberto na literatura saber se naqueles grupos de risco nos quais foram identificados benefício da estratégia invasiva (DM2, DRC, ICP prévia...), também haveria um benefício em caso de um ensaio clínico envolvendo apenas pacientes com angina instável (troponina negativa).

1.5.2. Troponina negativa e o real benefício da estratégia invasiva

No capítulo “1.2. Estratégia invasiva ou conservadora” foi discutido os resultados dos principais estudos envolvendo SCASSST. Foi bem destacado a relevância da troponina positiva no benefício do cateterismo cardíaco direto, assim como a ausência de evidência para tal estratégia na angina instável.

A própria diretriz da ESC de 2020 (4) elabora uma tabela suplementar (*Supplementary Table 2*) em que destaca exatamente a falta de evidência pelas metanálises de se realizar estratégia invasiva rotineira nos pacientes com biomarcadores negativos, sugerindo novos ECRs com apenas pacientes de baixo risco para determinar a melhor estratégia no cenário.

1.5.3. O papel da fisiopatologia da angina instável

Uma das explicações para a grande divergência no manejo da Angina Instável pode se dever a suas bases fisiopatológicas. Tradicionalmente temos uma placa de aterosclerose em território coronariano causando estenose progressiva com redução gradual do lúmen que, em algum momento, sofre uma lesão endotelial por fatores provavelmente relacionados à inflamação sistêmica, gerando ruptura da placa e formação de um trombo. Tal trombo pode ocluir e interromper o fluxo sanguíneo completamente (IAMCSST) ou causar uma obstrução transitória ou incompleta do fluxo (SCASSST).

Além de ruptura ou erosão da placa de aterosclerose, são também responsáveis por quadros de SCA a vasoconstricção arterial (vasoespasmos) e qualquer desequilíbrio entre a oferta e consumo de oxigênio pelo miocárdio (3). Essas últimas não são plausíveis de se beneficiarem de uma estratégia invasiva com angioplastia e colocação de stent.

Mesmo quando a etiologia da SCA é aterotrombótica, descobrir a lesão culpada para tratamento percutâneo é um desafio: não são apenas as placas de aterosclerose com maiores obstruções (> 70%) as responsáveis pelos próximos eventos fatais.

O estudo PROSPECT de 2013 avaliou angiografias seriadas após um episódio de IAM e demonstrou que cerca de metade dos futuros eventos coronarianos dos pacientes se deram pelas lesões consideradas “não culpadas” anteriormente (obstrução não significativa), reforçando que tão importante quanto grau de obstrução, são as características da placa (placas com maior chance de

causar ruptura ou erosão, denominadas de instáveis, se apresentam com fina placa de fibrose e pouca calcificação) (27). Características essas que não são avaliadas convencionalmente na estratégia invasiva após uma SCA.

Essas novas descobertas na fisiopatologia da doença fomentam discussões à cerca de quais pacientes com angina instável realmente se beneficiariam de estratégia invasiva no longo prazo, visto o grande leque fisiopatológico da doença e a dificuldade de se identificar a futura lesão culpada de uma SCA.

1.6. O racional por trás do presente estudo

A documentação de injúria miocárdica com troponina positiva leva a um caminho já bem estabelecido: cateterismo cardíaco precoce e intervenção coronária percutânea se necessário. A ausência desse marcador, portanto, já não demonstra clara evidência dessa intervenção em nenhum cenário dos grandes ECR (10).

Saber identificar qual angina instável se beneficia de tratamento invasivo é uma das questões ainda não respondidas na literatura. Assim, se torna de fundamental importância a continuidade do estudo sobre o assunto, para tentar entender os motivos que levam a indicação da cinecoronarionografia e se ainda é possível encontrarmos algum outro marcador que possa sugerir necessidade de intervenção coronariana.

Com o desenvolvimento de biomarcadores cada vez mais sensíveis para o diagnóstico do Infarto Agudo do Miocárdio, a incidência de Angina Instável vem diminuindo consideravelmente. A diretriz europeia mais recente praticamente desconsidera o termo, sugerindo a estratificação de uma SCA com troponina ultrasensível negativa através de métodos não invasivos (4). Apesar da tendência em esquecer o termo angina instável (5), os pronto-atendimentos permanecerão recebendo pacientes com quadro clínico sugestivo de SCA, porém com troponina negativa, principalmente em centros que não dispõem da troponina ultrasensível. O estudo do manejo da angina instável em um pronto-socorro terciário de cardiologia, com laboratório de hemodinâmica disponível e de fácil acesso; e a pesquisa de fatores relacionados à necessidade de intervenção na Angina Instável; não somente pode contribuir para o entendimento dessa doença, como também na redução de

procedimentos desnecessários, otimização de fluxos nas instituições e manejo de recursos na realidade brasileira.

2. Objetivos

2.1 Objetivo principal

Avaliar o manejo da Angina Instável em um pronto-socorro terciário de cardiologia: análise de fatores clinico-epidemiológicos e a associação dos escores prognósticos com a indicação de estratificação invasiva direta ou não invasiva nos pacientes admitidos com angina instável.

2.2 Objetivo secundário

Avaliar a associação de fatores clinico-epidemiológicos, das calculadoras de probabilidade pré-teste de DAC e dos escores prognósticos com a presença de DAC obstrutiva ou Isquemia nos exames complementares dos pacientes admitidos com angina instável.

3. Métodos

3.1. Introdução

O presente estudo trata-se de uma coorte retrospectiva com o intuito de identificar fatores associados à indicação da estratégia invasiva na angina instável, elaborada através da análise do banco de dados de um pronto-socorro terciário de cardiologia. Os dados foram coletados através da coorte “Registro dos casos de síndrome coronariana aguda no Pronto-Socorro do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia”.

Dados adicionais foram extraídos do sistema de atendimento eletrônico do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e avaliação de prontuários físicos para laudos dos exames complementares.

Foram analisados os dados pelo período de 16 de julho de 2018 a 28 de fevereiro de 2020.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição, com o parecer número 4.711.692, de 14 de maio de 2021, estando de acordo com as atribuições definidas na resolução CNS nº 466 de dezembro de 2012, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Agência Nacional de Vigilância Sanitária e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP.

3.2. Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo todos os pacientes internados com diagnóstico final de Angina Instável (CID-10 I20.0) no período estabelecido, de maneira consecutiva.

3.3. Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes que não possuíam história clínica condizente com angina instável, definida como: angina de início recente (classe II ou III pela classificação da Canadian Cardiovascular Society, com início nos últimos 2 meses),

angina em crescendo (piora progressiva de intensidade e/ou frequência) e angina em repouso (26). Foram excluídos pacientes com história sugestiva de angina pós infarto.

Foram excluídos pacientes com curva de troponina positiva. A troponina utilizada no período do estudo era a Troponina T convencional (c-TnT).

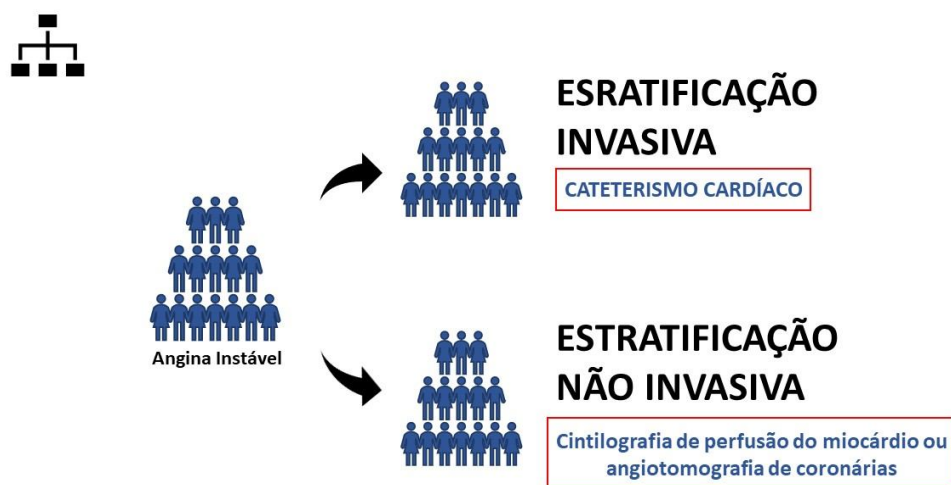
Foram excluídos do estudo pacientes que não realizaram nenhuma estratificação da SCA na internação.

Foram excluídos pacientes que, após análise do eletrocardiograma, apresentavam alterações sugestivas de supradesnivelamento do segmento ST.

3.4. Desenho

Para a análise do objetivo primário, os pacientes foram divididos conforme o método de estratificação inicial, formando grupos de estratificação invasiva (cinecoronariografia) e não invasiva (cintilografia perfusional do miocárdio ou angiotomografia de coronárias). Os dados clínicos-laboratoriais, epidemiológicos, fatores de risco, escores prognósticos e calculadoras pré-teste para DAC foram avaliados individualmente quanto à presença ou não de associação através de análises de regressão (Figura 4).

Figura 4 - desenho metodológico da análise do objetivo primário

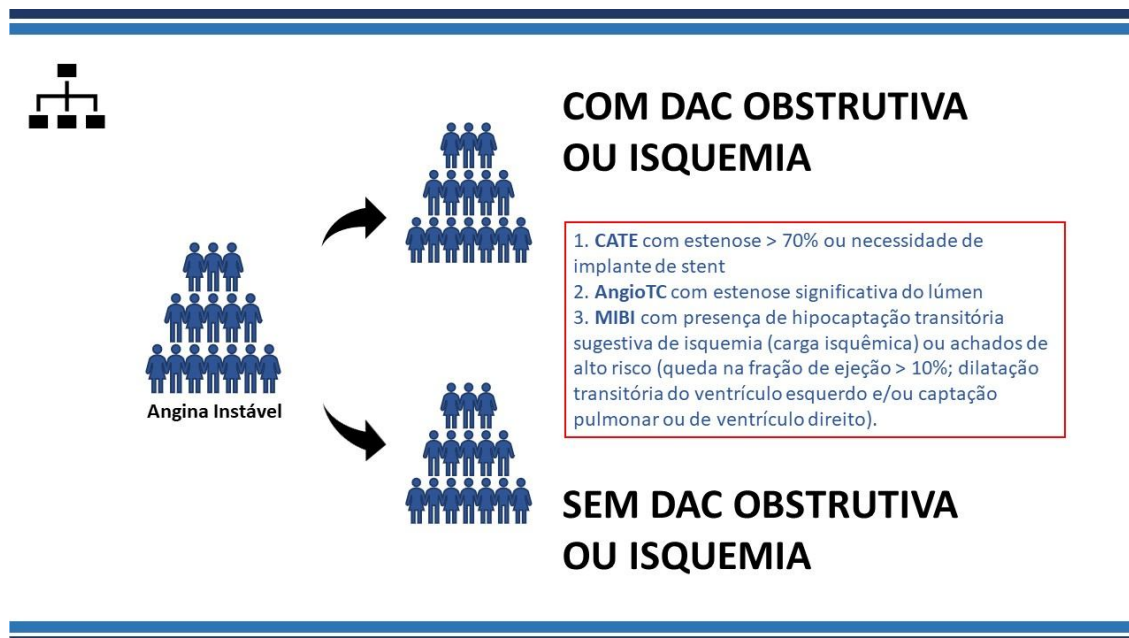


Os métodos de estratificação realizados (cinecoronariografia, cintilografia de perfusão do miocárdio com estresse ou angiotomografia de coronárias) foram realizados conforme protocolo institucional específico de cada setor.

Como análise secundária, os pacientes foram divididos entre presença ou não de “DAC Obstrutiva ou Isquemia” (Figura 5). “DAC Obstrutiva ou Isquemia” foi definida conforme resultado dos exames de estratificação solicitados:

- Cinecoronariografia com estenose maior ou igual a 70% ou necessidade de implante de *stent* (conforme julgamento da equipe assistente);
- Angiotomografia de Coronárias com estenose significativa do lúmen coronariano;
- Cintilografia do Miocárdio com presença de hipocaptação transitória sugestiva de isquemia (carga isquêmica) ou com achados de alto risco (queda na fração de ejeção > 10%; dilatação transitória do ventrículo esquerdo e/ou captação pulmonar ou de ventrículo direito).

Figura 5 - desenho metodológico da análise do objetivo secundário



Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Em caso da realização de outros exames menos frequentes para estratificação (exemplos: teste ergométrico ou ressonância magnética de coração

com estresse), foram considerados positivos para “DAC Obstrutiva ou Isquemia” se houvesse sugestão de obstrução coronariana ou isquemia conforme laudo institucional.

Os dados clínicos-laboratoriais, epidemiológicos, fatores de risco, escores prognósticos e calculadoras pré-teste para DAC foram avaliados individualmente quanto à presença ou não de associação através de análises de regressão.

3.5. Análise estatística

Foi realizada análise exploratória de dados através de medidas descritivas (média, desvio padrão, mediana, mínimo, máximo, frequência e porcentagem). A comparação entre os grupos foi realizada através do teste Qui-Quadrado (variáveis categóricas) ou do teste de Mann-Whitney (variáveis numéricas). Os fatores associados aos desfechos foram avaliados através de Regressão Logística Múltipla com critério de seleção de variáveis stepwise.

O nível de significância considerado nas análises foi de 5%.

3.6. Variáveis analisadas

3.6.1. Características clínico-epidemiológicas

Foram avaliados os seguintes fatores relacionados às características de base dos pacientes:

- Idade;
- Sexo (masculino ou feminino);
- Religião;
- Índice de massa corpórea;
- Hipertensão arterial sistêmica;
- Diabetes mellitus (insulinodependente ou não);
- Hipertensão arterial sistêmica;
- Dislipidemia;
- Tabagismo ou ex-tabagista;

- Taxa de filtração glomerular e presença ou não de doença renal crônica (*clearance* de creatinina < 60 ml/min);
- Doença arterial coronariana prévia;
- Realização de atividade física regular (ao menos 4 a 5 vezes na semana, mínimo de 30 minutos cada atividade);
- Fatores psicossociais (estresse, ansiedade e/ou depressão).

3.6.2. Tempo de internação hospitalar

O tempo de internação hospitalar foi comparado, em dias, entre as estratégias.

3.6.3. Características da dor torácica na emergência

Para diferenciar o tipo de dor torácica na emergência, foram coletados os seguintes dados:

- Tipo de dor, conforme descrita pelo estudo CASS (28,29): 1) tipo A - definitivamente anginosa (possui todas as características de angina como aperto retroesternal, irradiação para membros superiores e/ou pescoço, piora ou desencadeada por esforço, alívio com repouso e/ou nitrato); 2) tipo B – provavelmente anginosa (possui a maioria mas não todas as características anginosas); 3) tipo C – provavelmente não anginosa (possui uma ou outra característica anginosa, com manifestações atípicas);
- Dor desencadeada ao esforço ou com início em repouso;
- Presença de sintomas associados: sudorese e/ou náuseas / vômitos;
- Relato de a dor ser semelhante ao quadro de SCA prévia;
- Dor em piora progressiva de frequência, intensidade ou desencadeada por esforços cada vez menores (em crescendo).

3.6.4. Critérios eletrocardiográficos

Foram avaliados os seguintes critérios ao eletrocardiograma, conforme laudo institucional:

- Eletrocardiograma normal
- Alterações difusas da repolarização ventricular
- Alterações sugestivas de isquemia
- Área eletricamente inativa
- Infradesnivelamento do segmento ST
- Outros: qualquer outro achado no ECG, excetuando os acima (exemplo: sobrecargas, bloqueios de ramo...)

3.6.5. Escores prognósticos e calculadoras de probabilidade pré-teste de DAC

Os escores TIMI (15), GRACE (17) e HEART (21) foram utilizados como variáveis numéricas a serem estudadas, assim como os resultados das calculadoras de probabilidade pré-teste de DAC como a clássica Diamond-Forrester (30) e uma calculadora que utiliza também variáveis clínicas, a *CAD consortium* (31).

4. Resultados

De 16 de julho de 2018 a 28 de fevereiro de 2020, 898 pacientes foram internados com diagnóstico final de angina instável pelo CID-10 da internação. Após revisão de história clínica, eletrocardiograma e outros critérios de exclusão, obteve-se uma amostra de 729 pacientes. Houve predomínio do sexo masculino (64,6%), com idades entre 33 e 91 anos, média de 62,9. A prevalência das principais comorbidades foram: 82% de hipertensos, 46% de diabéticos, 58% de dislipidêmicos, 18% tabagistas, 19% com doença renal crônica e 62% com doença coronariana prévia.

4.1. Análise 1: método de estratificação

As Tabelas 2 e 3 apresentam a comparação entre os grupos de estratificação invasiva e não invasiva, considerando todas as características de base e o tempo de internação hospitalar. Dos 729 participantes, 81,7% foram estratificados de maneira invasiva (cateterismo cardíaco como primeiro exame).

Tabela 2 - características de base numéricas, tempo de internação hospitalar e associação com o método de estratificação da angina instável.

Variável	Método de Estratificação				p-valor	Faltantes
	Invasiva (N=596)		Não invasiva (N=133)			
	Média (D.P.)	Mediana [Mín;Máx]	Média (D.P.)	Mediana [Mín;Máx]		
Idade (anos)	62.9 (10.7)	63.0 [33.0;91.0]	62.9 (10.3)	63.0 [33.0;85.0]	0.996	0
Tempo Internação Hospitalar (dias)	6.45 (9.25)	3.00 [0.00;100]	5.22 (4.99)	4.00 [1.00;46.0]	0.064	0
IMC (kg/m ²)	28.2 (4.79)	27.6 [17.3;47.3]	28.2 (4.59)	27.8 [18.1;43.5]	0.594	0
CL Cr (ml/min)	89.1 (37.1)	86.2 [5.62;286]	90.7 (39.9)	88.0 [11.6;245]	0.822	0

Fonte: elaborado pelo próprio autor. IMC: Índice de Massa Corpórea. Cl Cr: Clearence de Creatinina.

A Tabela 3 mostra que o grupo de estratificação invasiva apresenta mais tabagistas e ex-tabagistas (p-valor = 0,001) do que o grupo de estratificação não invasiva. Não houve diferença estatística nas demais variáveis analisadas, incluindo comorbidades como diabetes, hipertensão ou presença de DAC prévia conhecida.

Tabela 3 - características de base categóricas e associação com método de estratificação.

Variável	Método de Estratificação		p-valor	Faltantes
	Invasiva (N=596)	Não invasiva (N=133)		
Sexo masculino:	384 (64.4%)	87 (65.4%)	0.909	0
Religião:			0.352	0
	Catolicismo	394 (66.1%)	79 (59.4%)	
	Protestantismo	142 (23.8%)	36 (27.1%)	
	Espiritismo	19 (3.19%)	4 (3.01%)	
	Outras	41 (6.88%)	14 (10.5%)	
IMC>30:	169 (28.4%)	41 (30.8%)	0.643	0
HAS:	491 (82.4%)	108 (81.2%)	0.845	0
DM:	272 (45.6%)	67 (50.4%)	0.371	0
DM ID:	65 (10.9%)	20 (15.0%)	0.357	0
DLP:	354 (59.4%)	69 (51.9%)	0.136	0
DRC:	112 (18.8%)	25 (18.8%)	1.000	0
Fatores Psicossociais:	67 (11.2%)	15 (11.3%)	1.000	0
Tabagismo			0.001	0
	Ativo	81 (13.6%)	11 (8.27%)	
	Ex-tabagista	225 (37.8%)	32 (24.1%)	
	Nunca fumou	261 (43.8%)	78 (58.6%)	
	Parou<6m	29 (4.87%)	12 (9.02%)	
DAC Prévia:	371 (62.2%)	80 (60.2%)	0.725	0
Atividade Física:	12 (2.01%)	4 (3.01%)	0.510	0

Fonte: elaborado pelo próprio autor. IMC: Índice de Massa Corpórea. HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica. DM: Diabetes mellitus. ID: Insulinodependente. DLP: Dislipidemia. DRC: Doença Renal Crônica. DAC: Doença Arterial Coronariana.

A tabela 4 correlaciona as características da dor torácica com a indicação de estratificação invasiva. As únicas variáveis que se correlacionaram com maior chance de cateterismo cardíaco foram: dor do tipo A (p-valor < 0,001) e dor com

característica “em crescendo” (p-valor = 0,006). Nenhuma das outras variáveis relacionadas a dor foram estatisticamente significativas para a associação.

Tabela 4 - características da dor torácica e associação com o método de estratificação.

Variável	Método de Estratificação		p-valor	Faltantes	
	Invasiva (N=596)	Não invasiva (N=133)			
Classificação:			<0.001	8	
	A	148 (25.1%)			15 (11.5%)
	B	286 (48.5%)			63 (48.1%)
	C	156 (26.4%)			53 (40.5%)
Repouso / Esforço:			0.127	13	
	Esforço	200 (34.0%)			34 (26.6%)
	Repouso	388 (66.0%)	94 (73.4%)		
Sintomas:			0.249	538	
	Sudorese	56 (9,4%)			11 (8,27%)
	Náuseas e vômitos	68 (11,7%)			23 (17,3%)
	Ambos	29 (74,3%)			4 (71,4%)
Dor semelhante a evento prévio:		75 (12,6%)	14 (10,5%)	0.611	621
Em crescendo:		160 (26,8%)	20 (15%)	0.006	531

Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Tabela 5 - variáveis relacionadas ao eletrocardiograma e associação com o método de estratificação.

Variável	Método de Estratificação		p-valor	Faltantes	
	Invasiva (N=596)	Não invasiva (N=133)			
ECG normal:		108 (18.1%)	28 (21.1%)	0.508	0
ADRV:		166 (27.9%)	36 (27.1%)	0.940	0
AEI:		93 (15.6%)	18 (13.5%)	0.640	0
Isquemia:		72 (12.1%)	9 (6.77%)	0.107	0
Outros:		339 (56.9%)	73 (54.9%)	0.747	0
Infra ST (mm):				0.660	0
	0	584 (98.0%)	133 (100%)		
	0.5	1 (0.17%)	0 (0.00%)		
	1	9 (1.51%)	0 (0.00%)		
	2	2 (0.34%)	0 (0.00%)		

Fonte: elaborado pelo próprio autor. ECG: eletrocardiograma. ADRV: Alterações Difusas da Repolarização Ventricular. AEI: Área Eletricamente Inativa. Infra ST: Infradesnívelamento do Segmento ST.

A Tabela 5 mostra as características eletrocardiográficas e a associação com a indicação da estratégia invasiva. Não houve diferença estatística em nenhuma variável estudada. Alterações sugestivas de isquemia foram encontradas em 12,1% dos pacientes que foram submetidos ao cateterismo, em contraste a 6,77% dos pacientes com estratificação conservadora (p-valor = 0,107). Nenhum paciente com infradesnivelamento do segmento ST no eletrocardiograma de admissão foi para estratificação não invasiva.

A associação dos escores de risco e das calculadoras de probabilidade pré-teste para DAC com a indicação de estratificação invasiva são demonstradas na Tabela 6. Tanto o escore TIMI (p-valor = 0,006) quanto o escore HEART (p-valor = 0,011) tiveram associação com a estratificação invasiva. A média do escore GRACE foi de 92.8 no grupo de estratificação invasiva e 92.0 no de não invasiva. Apenas 3,3% (24 pacientes) de toda amostra apresentava escore GRACE maior do que 140, sendo 92% (22) deles estratificados com cateterismo cardíaco. 26% dos pacientes apresentavam o escore GRACE entre 109 e 140, com 71% sendo estratificados de maneira invasiva.

Tabela 6 - calculadoras de probabilidade pré-teste de DAC, escores de risco para SCA e associação com estratificação invasiva.

Variável	Método de Estratificação				p-valor	Faltantes
	Invasiva (N=596)		Não invasiva (N=133)			
	Média (D.P.)	Mediana [Mín;Máx]	Média (D.P.)	Mediana [Mín;Máx]		
Diamond-Forrester	65.8 (18.3)	69.0 [14.0;93.0]	63.0 (20.5)	68.0 [14.0;93.0]	0.264	8
CAD consortium	44.6 (20.9)	45.0 [3.00;92.0]	42.2 (22.7)	42.0 [2.00;87.0]	0.285	8
GRACE	92.8 (25.8)	92.5 [11.0;187]	92.0 (24.0)	91.0 [26.0;164]	0.881	0
TIMI	3.45 (1.53)	4.00 [0.00;22.0]	3.16 (1.87)	3.00 [0.00;18.0]	0.006	0
HEART	5.11 (1.03)	5.00 [2.00;8.00]	4.83 (1.10)	5.00 [2.00;7.00]	0.011	0

Fonte: elaborado pelo próprio autor. DAC: Doença Arterial Coronariana. SCA: Síndrome Coronariana Aguda.

Para avaliar os fatores que, conjuntamente, estão mais associados ao método de estratificação, todas as variáveis das tabelas acima foram colocadas em um modelo de regressão logística múltipla e o critério de seleção de variáveis stepwise foi usado para selecionar as variáveis que explicam a chance de estratificação invasiva. Como mostra a Tabela 7, as variáveis que melhor explicam a chance de cateterismo são tabagismo e o tipo de dor. Pacientes tabagistas ativos e ex-tabagistas tiveram 2,23 e 2,19 vezes mais chances, respectivamente, de serem estratificados com estratégia invasiva do que pacientes que nunca fumaram. Pacientes com dor torácica tipo A tiveram 3,39 vezes mais chances de cateterismo como estratificação inicial do que pacientes com dor tipo C.

Tabela 7 - variáveis dos pacientes que isoladamente apresentam maior chance de estratificação invasiva.

Variável	Categoria	OR	IC95%	p-valor
Tabagismo	Ativo	2.23	1.13-4.80	0.028
	Parou < 6m	0.84	0.41-1.85	0.646
	Ex	2.19	1.39-3.53	0.001
Tipo de Dor	B	1.48	0.97-2.27	0.070
	A	3.39	1.83-6.66	<0.001

Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Ao considerar as indicações da diretriz brasileira de 2021 (26) para a estratificação invasiva (Tabela 1, capítulo 1.4), 94,3% de toda a amostra deveria ir para a estratificação inicial invasiva. Ao considerar as indicações da diretriz europeia de 2020 (4), 15,5% da amostra deveria ir para o cateterismo cardíaco como estratégia inicial.

4.2. Análise 2: “DAC Obstrutiva ou Isquemia”

Após análises dos resultados dos exames de estratificação inicial realizados nos 729 participantes, 520 (71,3%) apresentavam alterações sugestivas de “DAC Obstrutiva ou Isquemia”. As Tabelas 8 e 9 demonstram a comparação entre os grupos com e sem “DAC Obstrutiva ou Isquemia”, considerando todas as características de base e o tempo de internação hospitalar. Pacientes com “DAC Obstrutiva ou Isquemia” tiveram uma mediana de dois dias a mais de internação hospitalar (p-valor < 0.001).

Tabela 8 - características de base numéricas, tempo de internação hospitalar e associação com “DAC Obstrutiva ou Isquemia” nos exames de estratificação.

Variável	DAC Obstrutiva ou Isquemia				p-valor	Faltantes
	Não (N = 209)		Sim (N = 520)			
	Média (D.P.)	Mediana [Mín;Máx]	Média (D.P.)	Mediana [Mín;Máx]		
Idade (anos)	62.5 (10.6)	63.0 [34.0;91.0]	63.0 (10.6)	63.0 [33.0;90.0]	0.399	0
Tempo Internação Hospitalar (dias)	3.67 (4.76)	2.00 [0.00;46.0]	7.25 (9.59)	4.00 [0.00;100]	<0.001	0
IMC (kg/m ²)	28.5 (5.10)	27.5 [18.1;43.5]	28.1 (4.61)	27.6 [17.3;47.3]	0.783	0
CL Cr (ml/min)	91.2 (37.5)	88.1 [5.62;245]	88.6 (37.7)	86.2 [6.50;286]	0.343	0

Fonte: elaborado pelo próprio autor. IMC: Índice de Massa Corpórea. Cl Cr: Clearence de Creatinina.

Tabela 9 - características de base categóricas e associação com “DAC Obstrutiva ou Isquemia” nos exames de estratificação.

Variável	DAC Obstrutiva ou Isquemia		p-valor	Faltantes
	Não (N = 209)	Sim (N = 520)		
Sexo masculino:	122 (58.4%)	349 (67.1%)	0.032	0
Religião:			0.171	0
Catolicismo	123 (58.9%)	350 (67.3%)		
Protestantismo	59 (28.2%)	119 (22.9%)		
Espiritismo	7 (3.35%)	16 (3.08%)		
Outras	20 (9.57%)	35 (6.73%)		
IMC > 30 kg/m ² :	63 (30.1%)	147 (28.3%)	0.678	0
HAS:	177 (84.7%)	422 (81.2%)	0.307	0
DM:	101 (48.3%)	238 (45.8%)	0.587	0
DM insulino dependente:	20 (9.57%)	65 (12.5%)	0.277	0
DLP:	127 (60.8%)	296 (56.9%)	0.386	0
DRC:	31 (14.8%)	106 (20.4%)	0.103	0
Fatores Psicossociais:	26 (12.4%)	56 (10.8%)	0.606	0
Tabagismo			0.439	0
Ativo	23 (11.0%)	69 (13.3%)		
Ex	77 (36.8%)	180 (34.6%)		
Nunca	101 (48.3%)	238 (45.8%)		
Parou<6m	8 (3.83%)	33 (6.35%)		

DAC prévia:	121 (57.9%)	330 (63.5%)	0.188	0
Atividade Física:	4 (1.91%)	12 (2.31%)	1.000	0

Fonte: elaborado pelo próprio autor. IMC: Índice de Massa Corpórea. HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica. DM: Diabetes mellitus. ID: Insulinodependente. DLP: Dislipidemia. DRC: Doença Renal Crônica. DAC: Doença Arterial Coronariana.

A Tabela 9 mostra que o grupo com “DAC Obstrutiva ou Isquemia”, na análise univariada, apresenta maior prevalência de pacientes do sexo masculino (p-valor = 0,032). Nenhuma das demais variáveis relacionadas às características de base tiveram diferença estatística. A presença de DAC prévia conhecida esteve um pouco mais prevalente no grupo com “DAC Obstrutiva ou Isquemia”, porém sem significância (63,5% *versus* 57,9%; p-valor = 0,188). Chama atenção a maior prevalência de DRC no grupo com os exames alterados, que também não atingiu a significância estatística (20,4% *versus* 14,8%; p-valor = 0,103).

A Tabela 10, que associa as características da dor torácica com a presença de “DAC Obstrutiva ou Isquemia”, demonstra que a única variável que, na análise univariada, esteve associada significativamente foi a dor desencadeada por esforço (p-valor = 0,037). Dor torácica tipo A (24,7% *versus* 17,4%; p-valor = 0,105) e característica “em crescendo” da dor (26,3% *versus* 20,6%; p-valor = 0,124), estiveram mais prevalentes no grupo “DAC Obstrutiva ou Isquemia”, sem atingir significância estatística.

Tabela 10 - características da dor torácica e associação com “DAC Obstrutiva ou Isquemia” nos exames de estratificação.

Variável	DAC Obstrutiva ou Isquemia		p-valor	Faltantes
	Não (N = 209)	Sim (N = 520)		
Tipo de Dor (classificação):			0.105	8
	A	36 (17.4%)	127 (24.7%)	
	B	107 (51.7%)	242 (47.1%)	
	C	64 (30.9%)	145 (28.2%)	
Repouso / Esforço:			0.037	13
	Exercício	55 (26.7%)	179 (35.1%)	
	Repouso	151 (73.3%)	331 (64.9%)	
Sintomas:			0.928	0
	Sudorese	17 (8.13%)	50 (9.62%)	
	Náuseas e/ou vômitos	27 (12.9%)	64 (12.3%)	
	Ambos	9 (4.31%)	24 (4.62%)	
Dor semelhante a evento prévio:		26 (12.4%)	63 (12.1%)	1.000
				0

Em crescendo:	43 (20.6%)	137 (26.3%)	0.124	0
---------------	------------	-------------	-------	---

Fonte: elaborado pelo próprio autor.

A Tabela 11 mostra as características eletrocardiográficas e a associação com a presença de “DAC Obstrutiva ou Isquemia”. Não houve diferença estatística em nenhuma variável estudada. Pacientes com os resultados positivos nos exames de estratificação apresentaram tendência à maior prevalência de isquemia e área eletricamente inativa no ECG, mas sem conseguir atingir significância estatística.

Tabela 11 - variáveis relacionadas ao eletrocardiograma e associação com “DAC Obstrutiva ou Isquemia” nos exames de estratificação.

Variável	DAC Obstrutiva ou Isquemia		p-valor	Faltantes
	Não (N = 209)	Sim (N = 520)		
ECG normal:	35 (16.7%)	101 (19.4%)	0.463	0
ADRV:	64 (30.6%)	138 (26.5%)	0.307	0
AEI:	24 (11.5%)	87 (16.7%)	0.095	0
Isquemia:	17 (8.13%)	64 (12.3%)	0.136	0
Outros:	124 (59.3%)	288 (55.4%)	0.482	0
Infra ST:			0.646	0
	0	208 (99.5%)		509 (97.9%)
	0.5	0 (0.00%)		1 (0.19%)
	1	1 (0.48%)		8 (1.54%)
	2	0 (0.00%)		2 (0.38%)

Fonte: elaborado pelo próprio autor. ECG: eletrocardiograma. ADRV: Alterações Difusas da Repolarização Ventricular. AEI: Área Eletricamente Inativa. Infra ST: Infradesnívelamento do Segmento ST.

Tabela 12 - calculadoras de probabilidade pré-teste de DAC, escores de risco para SCA e associação “DAC Obstrutiva ou Isquemia” nos exames de estratificação.

Variável	DAC Obstrutiva ou Isquemia				p-valor	Faltantes
	Não (N = 209)		Sim (N = 520)			
	Média (D.P.)	Mediana [Mín;Máx]	Média (D.P.)	Mediana [Mín;Máx]		
Diamond-Forrester	62.9 (19.1)	68.0 [14.0;93.0]	66.2 (18.6)	69.0 [14.0;93.0]	0.026	8
CAD consortium	42.0 (21.4)	43.0	45.0	45.0	0.088	8

			[3.00;87.0]	(21.2)	[2.00;92.0]		
GRACE	91.7 (24.8)	91.0 [34.0;173]	93.0 (25.7)	92.0 [11.0;187]	0.494	0	
TIMI	3.21 (1.86)	3.00 [0.00;18.0]	3.47 (1.48)	4.00 [0.00;22.0]	0.001	0	
HEART	5.03 (0.99)	5.00 [2.00;7.00]	5.08 (1.07)	5.00 [2.00;8.00]	0.542	0	

Fonte: elaborado pelo próprio autor.

A partir da Tabela 12 nota-se que o grupo com “DAC Obstrutiva ou Isquemia” apresentou maior valor das calculadoras de probabilidade pré-teste de Diamond-Forrester (média 66,2 *versus* 62,9; p-valor = 0,026). Também houve associação desse grupo com maior valor do escore TIMI (p-valor = 0,001), único escore prognóstico que apresentou diferença estatística.

Para avaliar os fatores que, conjuntamente, estão mais associados à “DAC Obstrutiva ou Isquemia”, todas as variáveis das tabelas acima foram colocadas em um modelo de regressão logística múltipla. O critério de seleção de variáveis stepwise foi usado para selecionar as variáveis que explicam uma maior chance de “DAC Obstrutiva ou Isquemia”. Como mostra a Tabela 13, as variáveis que, após análise multivariada, melhor explicam a chance de alteração nos exames de estratificação iniciais sugestivas de “DAC Obstrutiva ou Isquemia” são: classificação da dor torácica e a presença de DAC prévia. Pacientes com dor torácica classificada como tipo A tem chance 66% (1/0.6) maior de DAC que pacientes classificados como tipo B; pacientes com DAC prévia tem chance 42% maior de DAC que pacientes sem DAC prévia. A presença de “DAC Obstrutiva ou Isquemia” também esteve associada à maior a maior tempo de internação hospitalar na análise multivariada.

Tabela 13 - variáveis dos pacientes que isoladamente apresentam maior chance de “DAC Obstrutiva ou Isquemia” nos exames de estratificação.

Variável	Categoria	OR	IC95%	p-valor
Classificação	B	0.60	0.38-0.93	0.026
	C	0.61	0.37-1.00	0.051
DAC prévia	Sim	1.42	1.01-2.00	0.048
TIH		1.13	1.08-1.19	<0.001

Fonte: elaborado pelo próprio autor. DAC: Doença Arterial Coronariana; TIH: Tempo de Internação Hospitalar.

A Tabela 14 demonstra as prevalências de “DAC Obstrutiva ou Isquemia” na amostra estudada, conforme sexo e classificação da dor torácica. A prevalência do desfecho em mulheres com dor tipo B ou C e sem DAC prévia foi de 57%.

Tabela 14 – prevalência de “DAC Obstrutiva ou Isquemia” conforme sexo e tipo de dor torácica.

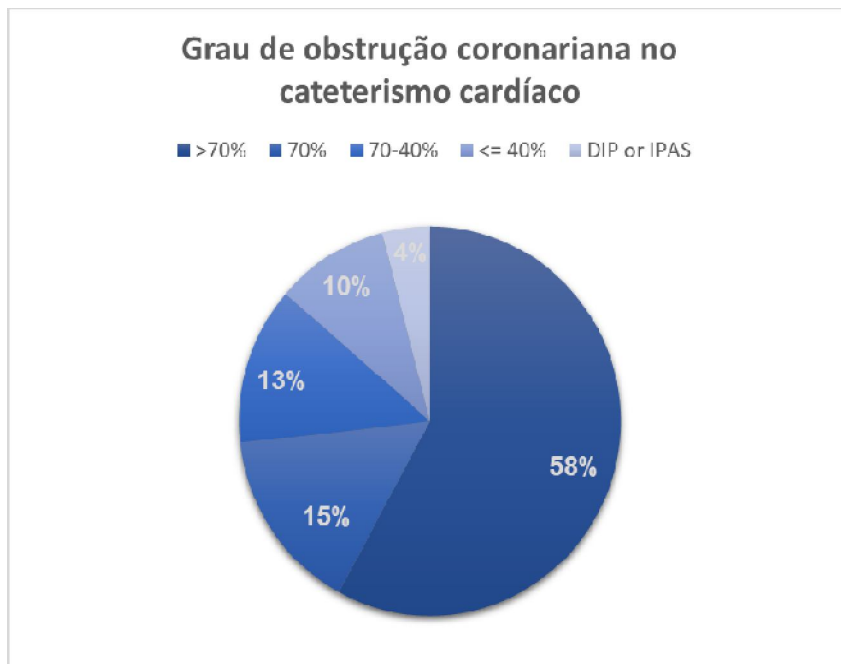
	Dor tipo A	Dor tipo B	Dor tipo C
Sexo masculino	79%	74,6%	69%
Sexo feminino	75%	59%	70%

Fonte: elaborada pelo autor

4.3. Análise descritiva dos resultados dos exames complementares

Dos 596 pacientes que foram para o cateterismo cardíaco como estratificação inicial, 459 (77%) tinham lesões maiores ou iguais a 70% ou precisaram de angioplastia; 57,7% apresentavam lesões exclusivamente maiores que 70%. 14,5% apresentavam lesões graves de tronco de coronária esquerda ou de artéria descendente anterior proximal. 2% fizeram uso de métodos complementares na sala de hemodinâmica (reserva de fluxo fracionada ou ultrassom intravascular). 9,5% apresentavam lesões menores ou igual a 40% e apenas 4% dos pacientes submetidos ao cateterismo cardíaco tinham as coronárias apenas com discretas irregularidades parietais ou isentas de processos ateroscleróticos (Figura 6).

Figura 6 – gráfico da prevalência dos graus de obstrução coronariana nos pacientes submetidos à cateterismo cardíaco.



Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Dos 133 pacientes estratificados de maneira não invasiva, 96 (72,2%) realizaram cintilografia de perfusão do miocárdio, 31 (23,3%) realizaram angiotomografia de coronárias, 2 (1,5%) realizaram ressonância magnética de coração com estresse e 4 (3%) realizaram teste ergométrico. Todos que realizaram ressonância ou teste ergométrico foram negativos para isquemia.

Entre as cintilografias realizadas, 40% apresentaram alterações sugestivas de isquemia, com carga isquêmica média de 12%. Apenas dois pacientes com alterações sugestivas de isquemia tinham a carga isquêmica menor que 5%. Achados de alto risco estavam presentes em 20% das cintilografias.

Quanto às angiotomografias de coronárias, 48% delas apresentavam algum leito coronariano com redução luminal importante e apenas 22% delas apresentavam placas ateroscleróticas com redução luminal mínima ou eram isentas de placas.

5. Discussão

O primeiro ponto de destaque para os dados em evidência é em respeito ao perfil de pacientes internados com angina instável no serviço estudado. Percebemos uma prevalência aumentada de comorbidades classicamente associadas à DAC. Enquanto o estudo *FRISC II* (11), um dos principais ensaios clínicos randomizados de estratificação de SCASSST, apresentava uma prevalência de 30% de hipertensos, 13% de diabéticos e 23% com infarto prévio, a população estudada nesse centro terciário apresentava 80% hipertensos, 47% diabéticos e 60% com doença coronariana prévia. Certamente não se trata de um perfil da população brasileira, mas sim da complexidade dos pacientes de um pronto-socorro aberto de serviço terciário do sistema público de saúde.

Ainda com relação às características de base, era plausível a expectativa de que uma maior prevalência dessas comorbidades auxiliasse na indicação do cateterismo no cenário da emergência, visto tanto pelo aumento da probabilidade de DAC quanto pelas orientações das diretrizes vigentes na época (23,24). Porém a única comorbidade mais prevalente no grupo da estratificação invasiva foi o tabagismo. Ou seja, o paciente com algum histórico de tabagismo era tendenciado à estratégia invasiva direta na admissão do pronto-socorro.

Ao analisarmos a prevalência das comorbidades com a presença de DAC obstrutiva ou isquemia nos exames, a amostra estudada apresenta uma peculiaridade: apenas o sexo masculino esteve em associação independente. Na análise multivariada, a presença de DAC prévia, como esperado e com boa plausibilidade, esteve em associação com a DAC obstrutiva na angina instável. O fato de HAS, DM, TBG e outras comorbidades não estarem associados à DAC obstrutiva pode ser um viés da população estudada, pela alta prevalência dessas comorbidades como comentado anteriormente. Ou seja, a tendência de indicar o cateterismo para tabagistas não foi refletida em alterações nos exames.

As alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia no ECG da admissão foram poucas, não conseguindo atingir significância estatística em nenhum dado estudado. Porém os números relativos mostram uma tendência à maior prevalência de área eletricamente inativa e de alterações isquêmicas em pacientes com DAC obstrutiva, o que pode reforçar as orientações das diretrizes em indicar cateterismo cardíaco nesses pacientes. O eletrocardiograma tem um grande valor prognóstico,

principalmente na presença de infradesnivelamento do segmento ST, que inclusive é um dos critérios do escore TIMI (15), além de ter sido identificado como critério de alto risco no estudo *TATICS-TIMI 18* (7). As diretrizes (4,26) reforçam a indicação da estratégia invasiva direta no caso da presença dessa alteração eletrocardiográfica e foi observado na amostra estudada que 100% dos pacientes com infradesnivelamento do segmento ST tiveram o cateterismo cardíaco como estratificação inicial.

Quanto aos escores diagnósticos, estiveram associados estatisticamente o escore TIMI e o escore HEART para indicação da estratificação invasiva como estratégia inicial. Porém a relevância clínica dessa associação parece ser pouco significativa uma vez que a diferença das médias é muito pequena (3,16 para 3,45 no TIMI e 4,83 para 5,11 no HEART). E a diferença identificada no HEART está provavelmente relacionado ao tipo de dor, variável que é incluída nessa calculadora, uma vez que na análise multivariada, ambos os escores não se mostram indicativos. O mesmo raciocínio serve para associação encontrada do TIMI com a DAC obstrutiva ou isquemia: apesar de significância estatística, a significância clínica da diferença encontrada é mínima.

Chama muita atenção os resultados referentes ao escore GRACE. Pela diretriz europeia atual (4), deveríamos indicar cateterismo cardíaco na angina instável como estratégia inicial apenas para pacientes com escore GRACE maior que 140, alterações eletrocardiográficas ou com algum grau de instabilidade. E apenas 3,3% da população geral de angina instável era de alto risco por esse escore, demonstrando a grande disparidade entre o que é dito nas diretrizes e o que é realizado na prática clínica. Além disso, apesar de ter se demonstrado um excelente preditor de eventos nos estudos em que foi validado (17), ele não esteve associado à presença de DAC obstrutiva ou isquemia nos resultados dos exames complementares.

Quanto às calculadoras de probabilidade pré-teste de DAC, o clássico *Diamond-Forrester* esteve associado à DAC obstrutiva ou isquemia na análise univariada, também com diferença absoluta pequena entre as médias. No modelo de regressão múltipla, a calculadora se tornou redundante (dor típica é peça chave na tabela de *Diamond-Forrester*). Apesar de plausível, fazer uso das calculadoras disponíveis no momento não parecem ajudar na decisão de estratificar ou não invasivamente um paciente com DAC estável.

Apesar das diretrizes, tanto a brasileira como a europeia, sugerirem um fluxo para manejo da angina instável, percebemos uma diferença importante entre a orientação das diretrizes e o que ocorre em um centro de referência (terciário) do serviço público de saúde brasileiro. Enquanto pela diretriz brasileira de 2021 (26) 94% da amostra deveria ter sido estratificado por cateterismo (em sua maioria pela indicação de cateterismo em pacientes de risco intermediário – Tabela 1, capítulo 1.4), pela diretriz europeia de 2020 (4) apenas 15%. E nenhuma delas cita a característica da dor torácica como critério para escolha do método de estratificação. E, na amostra do presente estudo, foi o tipo de dor a variável mais relevante na escolha da estratégia: pacientes com dor definitivamente anginosa tiveram 3,39 vezes mais chances de ir para o cateterismo cardíaco.

Ao analisarmos a prevalência da DAC obstrutiva ou isquemia em homens com dor do tipo A (79%), percebemos uma aproximação com os dados do estudo CASS (28), que em 1989 descreveu uma prevalência de 93% de DAC obstrutiva nos homens com esse tipo de dor. O estudo CASS excluiu síndromes coronarianas agudas, mas a semelhança entre os achados reforça o conceito do “continuum” cardiovascular, de que a doença coronariana é uma só e que as diferenças entre seus estágios são mais prognósticas do que fisiopatológicas.

Uma dor torácica tipo A (com todas as características sugestivas de SCA) esteve associado a uma chance de 66% a mais de estarmos diante de uma DAC obstrutiva ou com isquemia. Enquanto as diretrizes recomendam a estratificação invasiva apenas em pacientes classificados como risco intermediário (26) ou alto (4), guiar o tipo de estratificação pelo tipo de dor pode otimizar o manejo da angina instável.

A maior contribuição do presente estudo é dar forças para a avaliação e classificação do tipo de dor torácica na emergência, não só para dar o diagnóstico clínico de angina instável (como é preconizado pelas diretrizes), como também para auxiliar na decisão quanto ao método de estratificação.

6. Limitações

Uma das principais limitações do estudo é o viés da amostra estudada, visto se tratar de um estudo unicêntrico e terciário, de complexidade aumentada. Não devemos extrapolar os achados para outras populações.

Além disso, por se tratar de uma coorte retrospectiva com coleta de dados do prontuário eletrônico, algumas variáveis da anamnese, que não são comumente questionadas e descritas, perdem a confiabilidade, como é o caso da “dor semelhante a evento prévio” e dos “sintomas” associados à dor torácica.

Algumas informações referentes aos métodos de estratificação não foram obtidas, como por exemplo se as provas funcionais foram realizadas em vigência ou não de medicação anti-anginosa ou se os testes de estresse farmacológico (dipiridamol) tiveram resultados sugestivos de isquemia.

E principalmente, pelo tipo de desfecho analisado, não se pode extrapolar os achados para a visão de benefício clínico, uma vez que o desfecho analisado foi a alteração no exame de estratificação e não desfechos duros como mortalidade ou eventos cardiovasculares. Lembrando que a resposta na literatura sobre o real benefício clínico do cateterismo cardíaco direto na angina instável (troponina negativa) ainda permanece incerta.

7. Conclusões

Os únicos fatores associados à indicação da estratificação invasiva de angina instável em um centro terciário de cardiologia no sistema público de saúde brasileiro foram tabagismo, a classificação da dor torácica, a característica “em crescendo” da dor e os escores TIMI e HEART. Na análise multivariada, apenas tabagismo e classificação da dor se associaram de maneira independente.

Os fatores associados à DAC obstrutiva ou isquemia foram sexo masculino, dor desencadeada por exercício, a calculadora *Diamond-Forrester* e o escore TIMI. Na análise multivariada, apenas classificação da dor torácica e a presença de DAC prévia estiveram associadas de maneira independente.

A classificação da dor torácica esteve associada ao tipo de estratificação e a presença de DAC obstrutiva ou isquemia. Dor torácica do tipo A em homens está associado à maior incidência de DAC obstrutiva ou isquemia, sugerindo estratificação invasiva nesses casos. O inverso também pode ser inferido: a prevalência desse desfecho diminui quando analisamos mulheres com dor torácica atípica, sugerindo estratificação não invasiva.

As principais limitações do estudo foram: análise retrospectiva, amostra enviesada pela alta prevalência das comorbidades e avaliação de desfecho substituto (resultado dos exames complementares).

Referências

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020 Dec;76(25):2982–3021.
2. TabNet Win32 3.0: Morbidade Hospitalar do SUS - por local de internação - Brasil [Internet]. [cited 2020 Nov 27]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>
3. Braunwald, Libby PP, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 8th edition. Elsevier Science; 2018.
4. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2020 Aug 29;
5. Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation*. 2013 Jun 18;127(24):2452–7.
6. Christenson RH, Azzazy HME. Biochemical markers of the acute coronary syndromes. *Clinical Chemistry*. 1998;(8):10.
7. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*. 2001 Jun 21;344(25):1879–87.
8. Fox K a. A, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TRD, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina*. *Lancet*. 2002 Sep 7;360(9335):743–51.
9. Wallentin L, Lindhagen L, Årnström E, Husted S, Janzon M, Johnsen SP, et al. Early invasive versus non-invasive treatment in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (FRISC-II): 15 year follow-up of a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*. 2016 Oct 15;388(10054):1903–11.
10. Fanning JP, Nyong J, Scott IA, Aroney CN, Walters DL. Routine invasive strategies versus selective invasive strategies for unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 26;(5):CD004815.
11. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Ståhle E, Swahn E, Wallentin L. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *The Lancet*. 2006 Sep;368(9540):998–1004.

12. de Winter RJ. Early Invasive versus Selectively Invasive Management for Acute Coronary Syndromes. *The New England Journal of Medicine*. 2005;10.
13. Savonitto S, Cavallini C, Petronio AS, Murena E, Antonicelli R, Sacco A, et al. Early Aggressive Versus Initially Conservative Treatment in Elderly Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2012 Sep;5(9):906–16.
14. Harrell FE, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med*. 1996 Feb 28;15(4):361–87.
15. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000 Aug 16;284(7):835–42.
16. 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 Oct 27;163(19):2345–53.
17. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004 Jun 9;291(22):2727–33.
18. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation*. 2000 Jun 6;101(22):2557–67.
19. de Araújo Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J*. 2005 May;26(9):865–72.
20. Six AJ, Backus BE, Kelder JC. Chest pain in the emergency room: value of the HEART score. *Neth Heart J*. 2008 Jun;16(6):191–6.
21. Backus BE, Six AJ, Kelder JC, Mast TP, van den Akker F, Mast EG, et al. Chest pain in the emergency room: a multicenter validation of the HEART Score. *Crit Pathw Cardiol*. 2010 Sep;9(3):164–9.
22. Mahler SA, Hiestand BC, Goff DC, Hoekstra JW, Miller CD. Can the HEART score safely reduce stress testing and cardiac imaging in patients at low risk for major adverse cardiac events? *Crit Pathw Cardiol*. 2011 Sep;10(3):128–33.
23. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment

- Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Jan 14;37(3):267–315.
24. Nicolau JC, Timerman A, Marin-Neto JA, Piegas LS, Barbosa C, Franci A, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST (II Edição, 2007) - Atualização 2013/2014. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2014 Mar;102(3):01– 75.
 25. Fanning JP, Nyong J, Scott IA, Aroney CN, Walters DL. Routine invasive strategies versus selective invasive strategies for unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction in the stent era. Cochrane Heart Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2016 May 26 [cited 2022 Jun 14];2016(5). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004815.pub4>
 26. Nicolau JC, Feitosa GS, Petriz JL, Furtado RH de M, Précoma DB, Lemke W, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST – 2021. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2021 Jul 15;117(1):181–264.
 27. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011 Jan 20;364(3):226–35.
 28. 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 Aug;64(2):360–7.
 29. Silva dos Santos E, Timerman A. DOR TORÁCICA NA SALA DE EMERGÊNCIA: QUEM FICA E QUEM PODE SER LIBERADO? *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2018 Dec 15;28(4):394–402.
 30. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med*. 1979 Jun 14;300(24):1350–8.
 31. Genders TSS, Steyerberg EW, Hunink MGM, 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 Jun 12;344:e3485.