

ARTIGO ORIGINAL

# Terapia guiada por angiografia computadorizada das artérias coronárias melhora os desfechos em pacientes com dor torácica estável



Philip D. Adamson, MD, PHD,<sup>ab</sup> Michelle C. Williams, MD, PHD,<sup>ac</sup> Marc R. Dweck, MD, PHD,<sup>ac</sup> Nicholas L. Mills, MD, PHD,<sup>ac</sup> Nicholas A. Boon, MD,<sup>a</sup> Marwa Daghmagh, MD,<sup>ac</sup> Rong Bing, MD,<sup>ac</sup> Alastair J. Moss, MD,<sup>ac</sup> Kenneth Mangion, MD, PHD,<sup>d</sup> Marcus Flather, MD, PHD,<sup>e</sup> John Forbes, PHD,<sup>f</sup> Amanda Hunter, MD,<sup>ac</sup> John Norrie, PHD,<sup>g</sup> Anoop S.V. Shah, MD, PHD,<sup>ac</sup> Adam D. Timmis, MD, PHD,<sup>h</sup> Edwin J.R. van Beek, MD, PHD,<sup>c</sup> Amir A. Ahmadi, MD,<sup>ij</sup> Jonathon Leipsic, MD,<sup>j</sup> Jagat Narula, MD, PHD,<sup>i</sup> David E. Newby, MD, DSC,<sup>ac</sup> Giles Roditi, MD, PHD,<sup>d</sup> David A. McAllister, MD, MPH,<sup>k,\*</sup> Colin Berry, MD, PHD,<sup>d,\*</sup> em nome dos Investigadores do estudo clínico SCOT-HEART

## RESUMO

**CONTEXTO** No ensaio clínico SCOT-HEART (*Scottish Computed Tomography of the HEART Trial*), que avaliou pacientes com dor torácica estável, o uso de angiogramografia computadorizada das artérias coronárias (ATAC) reduziu a taxa de mortalidade por coronariopatia ou infarto do miocárdio não fatal (desfecho primário).

**OBJETIVOS** Este estudo buscou avaliar a consistência e os mecanismos da redução nesse desfecho em 5 anos.

**MÉTODOS** Neste ensaio clínico aberto, 4.146 participantes foram randomizados para tratamento padrão apenas ou para tratamento padrão e ATAC. Este estudo explorou o desfecho primário por sintomas, diagnóstico, revascularizações coronárias e terapias preventivas.

**RESULTADOS** As reduções nos eventos foram consistentes nas categorias de sintomas e de riscos ( $p = \text{NS}$  para interações). Em pacientes que não foram diagnosticados com angina devida a coronariopatia, a ATAC esteve associada a uma menor taxa de incidência do desfecho primário [0,23; intervalo de confiança (IC) de 95%: 0,13 a 0,35 vs. 0,59; IC 95%: 0,42 a 0,80 por 100 pacientes-ano;  $p < 0,001$ ]. Naqueles submetidos a ATAC, os índices de revascularização coronária foram maiores no primeiro ano [razão de risco (RR): 1,21; IC 95%: 1,01 a 1,46;  $p = 0,042$ ], mas menores para além de 1 ano (RR: 0,59; IC 95%: 0,38 a 0,90;  $p = 0,015$ ). Pacientes alocados para a ATAC apresentaram maiores índices de terapias preventivas ao longo do seguimento ( $p < 0,001$  para todos), com maiores índices sendo observados naqueles com doença arterial coronária (DAC) definida por tomografia computadorizada. Estudos de modelagem demonstraram a plausibilidade do tamanho do efeito observado.

**CONCLUSÕES** O efeito benéfico da ATAC nos desfechos é consistente entre os subgrupos, com mecanismos subjacentes plausíveis. A ATAC melhora os desfechos da coronariopatia ao possibilitar um melhor direcionamento dos tratamentos preventivos para indivíduos com DAC. (*Scottish Computed Tomography of the HEART Trial* [SCOT-HEART]; NCT01149590) (J Am Coll Cardiol 2019;74:2058-70) © 2019 Os autores. Publicado por Elsevier em nome da American College of Cardiology Foundation. Este artigo é de acesso aberto sob a licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em [JACC.org](http://JACC.org).

<sup>a</sup>British Heart Foundation Centre for Cardiovascular Science, University of Edinburgh, Edinburgo, Reino Unido; <sup>b</sup>Christchurch Heart Institute, University of Otago, Christchurch, Nova Zelândia; <sup>c</sup>Edinburgh Imaging, Queen's Medical Research Institute University of Edinburgh, Edinburgo, Reino Unido; <sup>d</sup>Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido; <sup>e</sup>Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich, Reino Unido; <sup>f</sup>Health Research Institute, University of Limerick, Limerick, Irlanda; <sup>g</sup>Edinburgh Clinical Trials Unit, University of Edinburgh, Edinburgo, Reino Unido; <sup>h</sup>William Harvey Research Institute, Queen Mary University of London, Londres, Reino Unido; <sup>i</sup>Ichan School of Medicine and Mount Sinai Hospital, Mount Sinai Heart, Nova Iorque, Nova Iorque, EUA; <sup>j</sup>St. Paul's Hospital, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canadá; e <sup>k</sup>Institute of Health and Wellbeing, University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido. Os Drs. McAllister and Berry contribuíram igualmente para este artigo. O Chief Scientist Office do Governo Escocês (subsídio CZH/4/588) financiou o ensaio, com subsídios complementares da British Heart Foundation (subsídio CH/09/002), da Edinburgh and Lothian's Health Foundation Trust, e do Heart Diseases Research Fund. O Royal Bank of Scotland apoiou o fornecimento da tomografia computadorizada multicamadas para a NHS Lothian e a University of Edinburgh. O Edinburgh Imaging (Edinburgo), a Clinical Research Facility Glasgow e a Clinical Research Facility Tayside são financiados pelo National Health Service Research Scotland (NRS). O Dr. Adamson é financiado pela Heart Foundation of New Zealand Senior Fellowship (#1944). A Dra. Williams é financiada pelo

**A**ngiotomografia computadorizada das artérias coronárias (ATAC) apresenta alta sensibilidade e especificidade para a detecção de doença arterial coronariana (DAC) (1, 2). Isso levou à avaliação da ATAC como teste diagnóstico para DAC em pacientes com dor torácica estável. Os benefícios de curto prazo da ATAC nessa população incluíram maior certeza diagnóstica, menores índices de artérias coronárias normais no momento da angiografia coronária invasiva, e melhor direcionamento das terapias sintomáticas e preventivas (3, 4). Ensaios clínicos de grande porte também sugeriram uma redução no número de eventos relacionados a coronariopatias no curto prazo (4, 5). No estudo SCOT-HEART (*Scottish COmputed Tomography of the HEART Trial*/Ensaio Clínico Escocês de Tomografia Computadorizada do Coração), relatamos recentemente os efeitos da ATAC em desfechos predeterminados após 5 anos, incluindo investigações, tratamentos e eventos clínicos (6). Demonstramos que uma estratégia inicial com ATAC esteve associada a uma redução de 41% no risco relativo de morte por coronariopatias ou infarto do miocárdio não fatal em 5 anos. Essa grande redução nos eventos levantou questões sobre os mecanismos do benefício, o potencial de viés e a plausibilidade do tamanho do efeito.

Apresentamos aqui uma análise mais aprofundada dos dados obtidos em 5 anos do estudo clínico SCOT-HEART para avaliar a robustez das reduções de eventos observadas com a ATAC em relação aos subgrupos de participantes e a alterações em tratamentos procedimentais e farmacológicos. Ao reunir esses efeitos díspares, quisemos determinar a atribuição geral dos benefícios em relação ao desfecho primário e ao tamanho do efeito da intervenção do estudo.

## MÉTODOS

A população do estudo e o delineamento do ensaio clínico foram relatados anteriormente (4, 5, 7). Resumidamente, pacientes adultos com idade  $\leq 75$  anos atendidos no ambulatório de cardiologia com dor torácica estável foram convidados a participar do ensaio clínico em 12 centros de cardiologia em toda a Escócia entre 2010 e 2014. Eles foram randomizados na proporção 1:1 para tratamento padrão isolado ou para tratamento padrão

associado a ATAC. Alterações no diagnóstico, nas investigações e nos tratamentos orientadas pelo médico responsável foram documentadas aos 6 meses, e alterações em investigações, tratamentos e desfechos clínicos ao longo de 5 anos foram obtidas de dados de saúde nacionais coletados rotineiramente por meio do *National Health Service (NHS) Scotland*.

**SINTOMAS.** Participantes sem histórico prévio de coronariopatia representaram 91% da população do estudo e foram categorizados entre aqueles com dor torácica não anginosa e eletrocardiograma de 12 derivações normal (dor torácica não anginosa) e aqueles com dor torácica típica ou atípica, ou com dor torácica não anginosa e eletrocardiograma anormal (possível angina), de acordo com as diretrizes do *National Institute for Health and Care Excellence* (7, 8).

**RISCO CARDIOVASCULAR EM 10 ANOS.** O risco cardiovascular dos participantes em 10 anos foi determinado pelo escore ASSIGN. Esse escore é baseado em fatores de risco cardiovasculares tradicionais mas também incorpora outros marcadores de risco, incluindo privação social e histórico familiar de doença cardiovascular, e foi calibrado para a população escocesa (9). Para evitar potencial viés, alterações no diagnóstico, nas investigações e nos tratamentos foram documentadas após serem realizadas utilizando o resultado da ATAC (tratamento padrão associado a ATAC) ou o escore ASSIGN (tratamento padrão) (10).

**REVASCULARIZAÇÃO CORONÁRIA.** Os procedimentos de revascularização coronária (intervenção coronária percutânea e cirurgia de revascularização miocárdica com enxerto) foram identificados a partir de episódios durante internações e atendimentos de menos de 1 dia, e a carga da coronariopatia foi quantificada utilizando a revisão centralizada de angiogramas coronários individuais cegada para a intervenção alocada (3, 4, 6).

**TERAPIAS PREVENTIVAS.** O banco de dados dos medicamentos prescritos para a comunidade nacional da Escócia, organizado pelo Setor de Informação e Estatística do NHS Scotland, mantém um registro de-

## ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

**ATAC** = angiografia computadorizada das artérias coronárias

**HR** = hazard ratio (razão de risco)

**IC** = intervalo de confiança

**NHS** = National Health Service (serviço nacional de saúde do Reino Unido)

subsídio FS/11/014 da British Heart Foundation e pelo subsídio PCL/17/04 do Chief Scientist Office do Scottish Government Health and Social Care Directorates. O Dr. Dweck é financiado pelo subsídio FS/14/78/31020 da British Heart Foundation. O Dr. Mills é financiado pelo subsídio FS/16/14/32023 da British Heart Foundation. O Dr. van Beek é financiado pela Scottish Imaging Network—A Platform of Scientific Excellence; recebeu apoio de pesquisa da Siemens; recebeu honorários e pagamentos por consultoria da Toshiba Medical Systems; e é fundador e dono da QCTIS Ltd. O Dr. Leipsic é vinculado aos laboratórios centrais das instituições Edwards Lifesciences, Medtronic, Abbott, and Neovasc; recebeu honorários de consultoria da Circle Cardiovascular Imaging e da HeartFlow; e possui *stock options* das empresas Circle Cardiovascular Imaging e HeartFlow. O Dr. Newby é financiado pelos subsídios CH/09/002, RG/16/10/32375 e RE/18/5/34216 da British Heart Foundation; e recebeu honorários e pagamentos por consultoria da Toshiba Medical Systems. O Dr. Roditi recebeu honorários e pagamentos por consultoria da Toshiba Medical Systems; e recebeu honorários das empresas Bracco, Bayer-Schering, GE Healthcare e Guerbet. O Dr. McAllister é financiado por uma Intermediate Clinical Fellowship e pela Beit Fellowship do Wellcome Trust (201492/Z/16/Z). O Dr. Berry é financiado pelo subsídio RE/13/5/30177 da British Heart Foundation; e é citado em acordos institucionais de pesquisa e/ou consultoria entre a University of Glasgow e as empresas Abbot Vascular, AstraZeneca, Coroventis, Corstem, GlaxoSmithKline, HeartFlow, Menarini, Neosoft, Novartis, Opsens, Philips e Siemens Healthcare. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas. Ron Blankstein, MD, atuou como editor associado convidado neste artigo.

Manuscrito recebido em 16 de abril de 2019; manuscrito revisado recebido em 23 de julho de 2019, aceito em 28 de julho de 2019.

**TABELA 1** Características basais dos participantes do estudo clínico

	Todos os participantes (n = 4.146, 100%)	Tratamento padrão + ATAC (n = 2.073, 50%)	Tratamento padrão (n = 2.073, 50%)
Sexo masculino	2.325 (56)	1.162 (56)	1.163 (56)
Idade, anos	57 ± 10	57 ± 10	57 ± 10
Grupo de dor no peito			
Dor no peito não anginosa	1.447 (35)	712 (34)	735 (35)
Possível angina	2.323 (56)	1.174 (57)	1.149 (56)
Coronariopatia prévia	372 (9)	186 (9)	186 (9)
Fatores de risco			
Tabagismo	2.185 (53)	1.095 (53)	1.090 (53)
Hipertensão	1.395 (34)	712 (34)	683 (33)
Diabetes melito	444 (11)	223 (11)	221 (11)
Hipercolesterolemia	2.176 (53)	1.099 (53)	1.077 (52)
Histórico familiar de coronariopatia	1.716 (41)	887 (43)	829 (40)
Terapia basal			
Agente antiplaquetário	1.993 (48)	1.009 (49)	984 (48)
Estatina	1.786 (43)	902 (44)	884 (43)
Risco de coronariopatia previsto para 10 anos, %	17 ± 12	18 ± 11	17 ± 12

Os valores são descritos por n (%) ou média ± DP.  
ATAC = angiotomografia computadorizada das artérias coronárias.

talhado de todas as prescrições do NHS distribuídas na comunidade, que estão vinculadas aos identificadores individuais do paciente (3, 4, 6). Todas as prescrições são distribuídas para farmácias comunitárias, médicos distribuidores, e um pequeno número de fornecedores especialistas.

**SEGUIMENTO CLÍNICO.** Os dados clínicos e de mortalidade foram obtidos do Setor de Informação e Estatística e pelo Serviço eletrônico de Pesquisa de Dados e Inovação do NHS Scotland e abrangeram o período até 31 de março de 2018. A fim de considerar atrasos no preenchimento dos dados (6 a 8 semanas), os desfechos foram determinados até 31 de janeiro de 2018. Análises anteriores demonstraram uma correlação excelente (>95%) entre eventos clínicos identificados por meio dos registros de saúde escoceses e os eventos clínicos registrados e avaliados como parte de um ensaio clínico regulado (11). Isso foi aplicado de forma bem-sucedida em outros contextos (12, 13) e para seguimento de maior duração em ensaios clínicos (14).

**TABELA 2** Achados da ATAC de acordo com a classificação diagnóstica conforme definição da Diretriz do NICE para avaliação da dor torácica

Classificação diagnóstica	Resultado da ATAC		
	Normal	Não obstrutiva	Obstrutiva
Não anginosa (n = 591)	296 (50,1)	239 (40,4)	56 (9,5)
Possível angina (n = 1.028)	340 (33,1)	385 (37,5)	303 (29,5)
Coronariopatia prévia (n = 162)	13 (8,0)	56 (34,6)	93 (57,4)

Os valores são expressos como n (%) e incluem apenas os indivíduos com resultados da ATAC diagnóstica disponíveis.  
NICE = National Institute of Health and Care Excellence; outras abreviaturas conforme a Tabela 1.

**ANÁLISE ESTATÍSTICA.** Esta é uma análise *post hoc* do estudo SCOT-HEART. Os desfechos clínicos foram analisados utilizando a regressão de Cox, ajustados para variáveis centrais e minimizadoras, com a construção de curvas de eventos cumulativos. Realizamos uma análise de referência aos 12 meses, considerando que alterações guiadas pela ATAC na angiografia coronária invasiva e na revascularização coronária devem ter sido concluídas nesse período. Os dados são apresentados como média ± DP, mediana (amplitude interquartil), e *hazard ratio* (HR) ou razão de chances [intervalo de confiança (IC) de 95%], conforme apropriado. Não foi realizada correção para multiplicidade ao testar desfechos secundários ou outros desfechos.

Como o estudo SCOT-HEART randomizou a aplicação da ATAC como uma intervenção diagnóstica, não foi possível determinar definitivamente o caminho que medeia os efeitos do tratamento demonstrados. Para explorar a plausibilidade do efeito do tratamento, realizamos um estudo de modelagem com o objetivo de estimular o desfecho médio para pacientes do grupo da ATAC em um cenário contrafactual em que o manejo dos pacientes do grupo da ATAC foi o mesmo que aquele observado no grupo do tratamento padrão. O conjunto completo de hipóteses está descrito no Apêndice On-line. Entretanto, queremos destacar que incluímos no modelo um cenário em que os pacientes de maior risco (mais apropriados) eram aqueles que receberam terapias preventivas adicionais como resultado da intervenção com ATAC, dado que isso seria a consequência de um aumento da precisão diagnóstica. Considerando a diferença observada entre os braços do estudo clínico que utilizaram as terapias preventivas, isso representa a melhor das hipóteses.

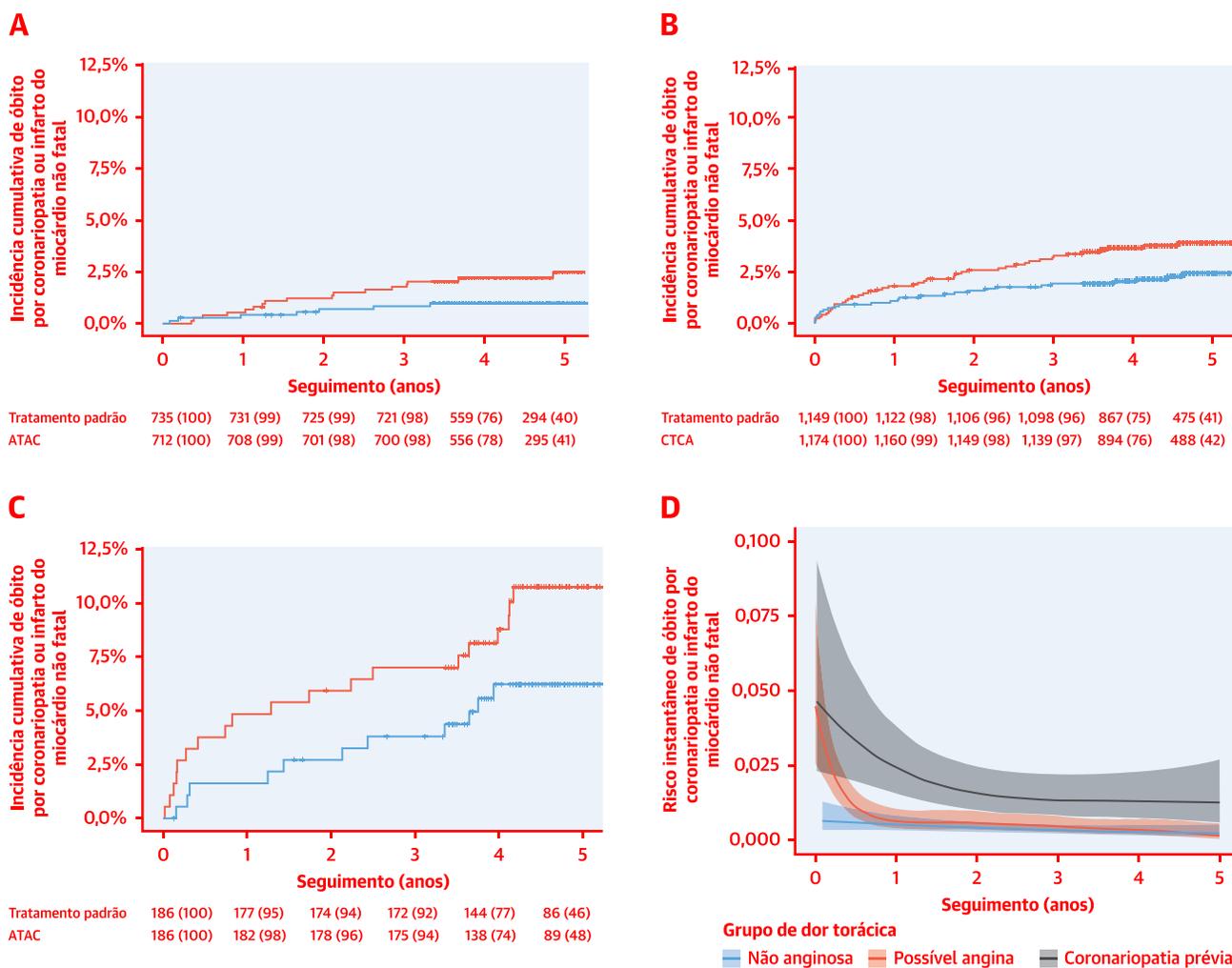
Adotou-se o nível de significância estatística de  $p < 0,05$  bilateral. Todas as análises foram realizadas utilizando o programa R versão 3.5.0 (R Foundation, Viena, Áustria).

## RESULTADOS

Randomizamos 4.146 pacientes com dor torácica estável em 12 centros de cardiologia na Escócia para o tratamento padrão isolado (n = 2.073) ou tratamento padrão associado a ATAC (n = 2.073). Os participantes eram de meia-idade, apresentavam uma alta prevalência de fatores de risco cardiovasculares, e havia um ligeiro predomínio de homens (Tabela 1).

**SINTOMAS E CORONARIOPATIA PRÉVIA.** Dos 4.146 participantes do estudo, havia 1.447 pacientes com dor torácica não anginosa e eletrocardiograma em repouso normal, 2.323 com possível angina, e 372 com coronariopatia prévia. Quatro pacientes foram excluídos devido a descrições incompletas dos sintomas. Foi iden-

**FIGURA 1** Incidência cumulativa de óbito por coronariopatia ou IM não fatal

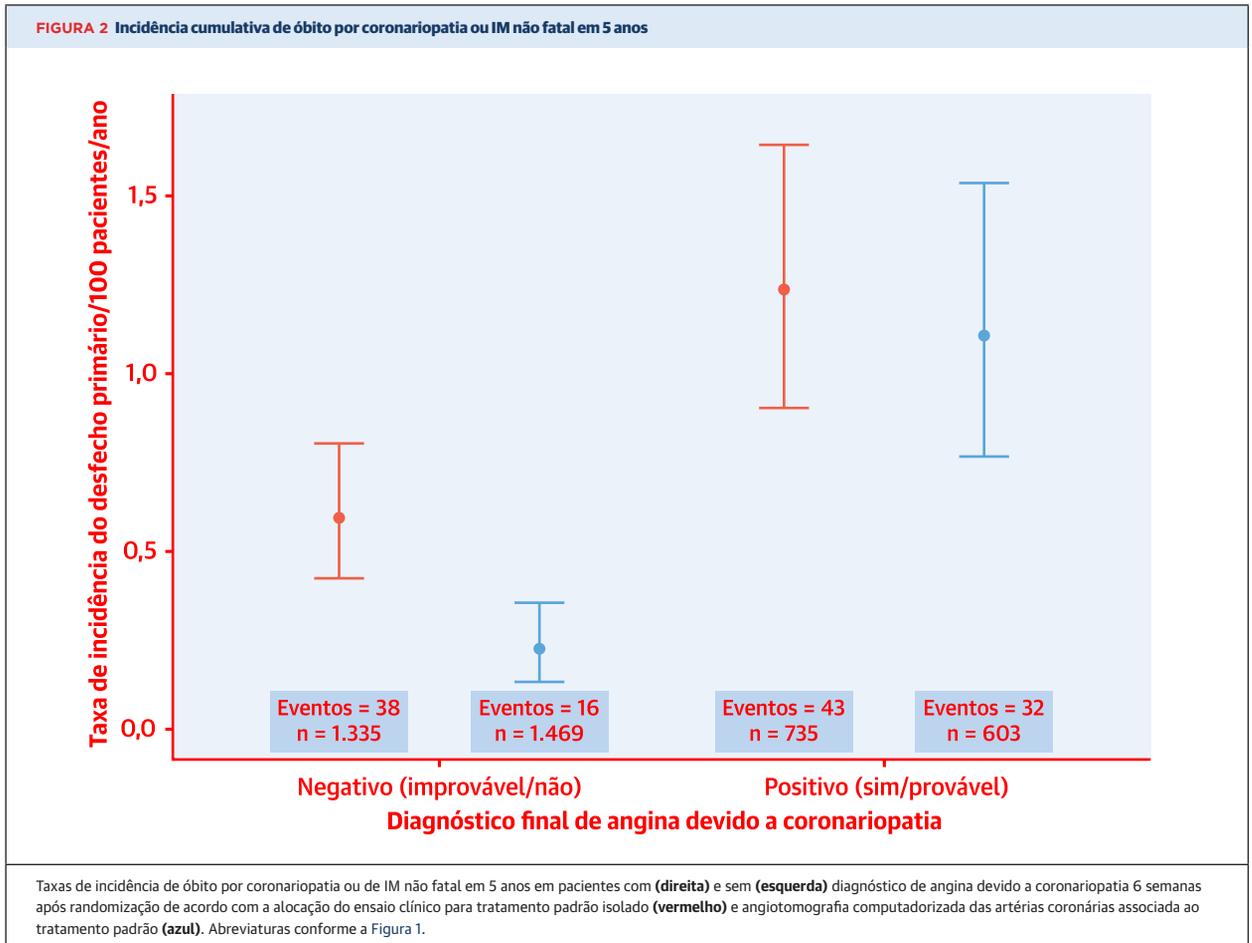


Curvas de incidência cumulativa para óbito por coronariopatia ou infarto do miocárdio (IM) não fatal em (A) pacientes com dor torácica não anginosa, (B) pacientes com possível angina, e (C) pacientes com coronariopatia prévia, alocados para tratamento padrão isolado (vermelho) e angiogramia computadorizada das artérias coronárias (ATAC) associada a tratamento padrão (azul). (D) Riscos instantâneos ao longo do tempo para cada um dos três grupos de dor torácica. Pacientes do grupo não anginoso (azul) apresentam baixo risco para o desfecho primário, que é constante ao longo do tempo. Pacientes no grupo com coronariopatia prévia (cinza) apresentam o maior risco, mas a magnitude do risco é maior durante os primeiros 2 anos. Pacientes no grupo com possível angina (vermelho) apresentam o maior risco inicial, mas esse risco diminui rapidamente ao longo dos primeiros 6 a 12 meses.

tificada doença obstrutiva ou não obstrutiva na ATAC em 49,9% dos indivíduos com dor torácica não anginosa e em 66,9% daqueles com possível angina (Tabela 2). Os três grupos obtiveram benefícios relativos semelhantes com a ATAC (valor de p para interação  $\geq 0,50$ ), embora a magnitude absoluta e o padrão temporal do benefício pareceram variar (Figura 1). Entre os pacientes com dor torácica não anginosa, a taxa de eventos apresentou-se relativamente constante ao longo do tempo, sendo os benefícios da ATAC aparentes apenas ao longo de um período de tempo mais prolongado (>1 ano). Em contrapartida, pacientes com coronariopatia prévia tinham um maior risco de eventos, especialmente no período

inicial do seguimento, e os benefícios da ATAC eram aparentes de forma mais imediata. Comparados com os dois grupos anteriores, os pacientes com possível angina apresentavam risco intermediário e demonstraram um período de benefício intermediário.

**DIAGNÓSTICO.** Relatamos anteriormente que o diagnóstico de angina devido a coronariopatia mudou em um de cada quatro pacientes após a realização da ATAC (4). Entre os pacientes em que não foi feito o diagnóstico de angina devido a coronariopatia, aqueles no grupo da ATAC apresentaram menor taxa de incidência de óbito por coronariopatia ou de infarto do miocárdio não fatal



comparados aos do grupo do tratamento padrão (taxa de incidência: 0,23; IC 95%: 0,13 a 0,35 vs. 0,59; IC 95%: 0,42 a 0,80 por 100 pacientes/ano, respectivamente;  $p < 0,001$ ) (Figura 2). Os achados da ATAC foram fortes preditores do risco futuro de óbito por coronariopatia ou de infarto do miocárdio não fatal (Figura On-line 1).

#### ANGIOGRAFIA CORONÁRIA E REVASCULARIZAÇÃO CORONÁRIA.

Entre os pacientes referidos para angiografia coronária invasiva, aqueles randomizados para ATAC apresentaram uma maior carga de DAC ( $p = 0,056$ ) (Tabela 3). Esse achado foi particularmente significativo nos participantes sem isquemia induzível nos testes físicos (Tabela On-line 1). Ao final de 1 ano, mais pacientes que haviam sido submetidos a ATAC receberam revascularização coronária (246 vs. 208; RR: 1,21; IC 95%: 1,01 a 1,46;  $p = 0,042$ ) (Figura 3). O procedimento predominante para revascularização coronária foi intervenção coronária percutânea ( $n = 353$ ; 8,5%), embora um quarto dos pacientes ( $n = 111$ ; 2,7%) tenha sido submetido a cirurgia de revascularização miocárdica com enxerto. Para além de 1 ano, ocorreram

33 revascularizações coronárias no grupo da ATAC, em comparação a 59 no grupo que recebeu apenas o tratamento padrão (RR: 0,59; IC 95%: 0,38 a 0,90;  $p = 0,015$ ). Oito dessas revascularizações coronárias foram decorrentes de infarto do miocárdio no grupo da ATAC, e 18 no grupo do tratamento padrão (RR: 0,45; IC 95%: 0,20 a 1,04;  $p = 0,061$ ).

#### TERAPIAS PREVENTIVAS.

Dentro do grupo da ATAC, 99% dos participantes com evidência de isquemia induzível nos testes físicos já estavam recebendo medicações preventivas na consulta inicial. Em contrapartida, apenas 50% dos participantes estavam recebendo tratamentos preventivos entre aqueles com teste de exercício e evidência de DAC obstrutiva ou não obstrutiva na ATAC (Tabela On-line 2). Após a consulta clínica, um de cada 20 pacientes (5%) teve seu tratamento alterado às 6 semanas no braço do tratamento padrão comparado a aproximadamente um de cada quatro (23%) no grupo da ATAC (Tabela 4) (4). Em particular, houve diferenças na prescrição tanto de antiplaquetários quanto de estatinas que foram constantes ao longo de todo o

seguimento de 5 anos (Figura 4). Cabe destacar que o uso de terapia antiplaquetária caiu de 48% (basal) para 41% (em 1 ano) no braço do tratamento padrão ( $p < 0,001$ ), enquanto aumentou de 49% (basal) para 52% (em 1 ano) naqueles alocados para a ATAC ( $p = 0,017$ ). Em contrapartida, o uso global de estatinas aumentou em ambos os grupos (tratamento padrão apenas: 43% a 50%; ATAC: 44% a 59%;  $p < 0,001$  para ambos os grupos), mas esse aumento foi maior naqueles alocados para a ATAC ( $p < 0,001$ ). Comparados com aqueles sem coronariopatia, as taxas de terapia antiplaquetária e com estatinas foram notavelmente maiores nos pacientes que tinham coronariopatia documentada na ATAC, apesar de todos os pacientes apresentarem escores de risco cardiovascular aos 10 anos comparáveis (Figura 5). Isso foi mais aparente em participantes com escores menores de risco cardiovascular.

**MODELAGEM DOS EFEITOS DO TRATAMENTO.** Para o modelo basal, foram estimados 48,5 e 82,4 eventos nos grupos da ATAC e do tratamento padrão, respectivamente. Esses números foram semelhantes ao número de eventos observado em cada grupo (48 e 81 eventos, respectivamente). No cenário contrafactual em que a proporção de participantes recebendo terapia preventiva era o mesmo em ambos os braços do estudo, o número estimado de eventos no grupo da ATAC foi de 84,4 (isto é, semelhante ao número observado no grupo controle).

## DISCUSSÃO

Relatamos uma análise *post hoc* do seguimento de longo prazo dos participantes do estudo SCOT-HEART em resposta a questões levantadas sobre a consistência e a plausibilidade dos tamanhos do efeito reportados. Demonstramos a consistência do efeito nas taxas de eventos das diferentes subpopulações do ensaio clínico em manter sua apresentação e perfil de risco. Também demonstramos que a maior certeza diagnóstica leva a uma melhor categorização e estratificação de risco, com aumento no uso de intervenções procedimentais e farmacológicas no grupo da ATAC. Como resultado dessa melhoria no desempenho diagnóstico e na classificação de risco, podemos explicar a maior parte do tamanho do efeito observado pela aplicação direcionada dessas intervenções preventivas.

O ensaio clínico SCOT-HEART incluiu um leque amplo de pacientes que tinham risco baixo, intermediário e alto de eventos coronarianos, assim como pacientes com coronariopatia prévia (7, 15). Na análise atual, categorizamos pacientes de acordo com a classificação do *National Institute of Health and Care Excellence* entre aqueles com dor torácica não anginosa, possível angina e coronariopatia conhecida (Ilustração Central). Os participantes com dor

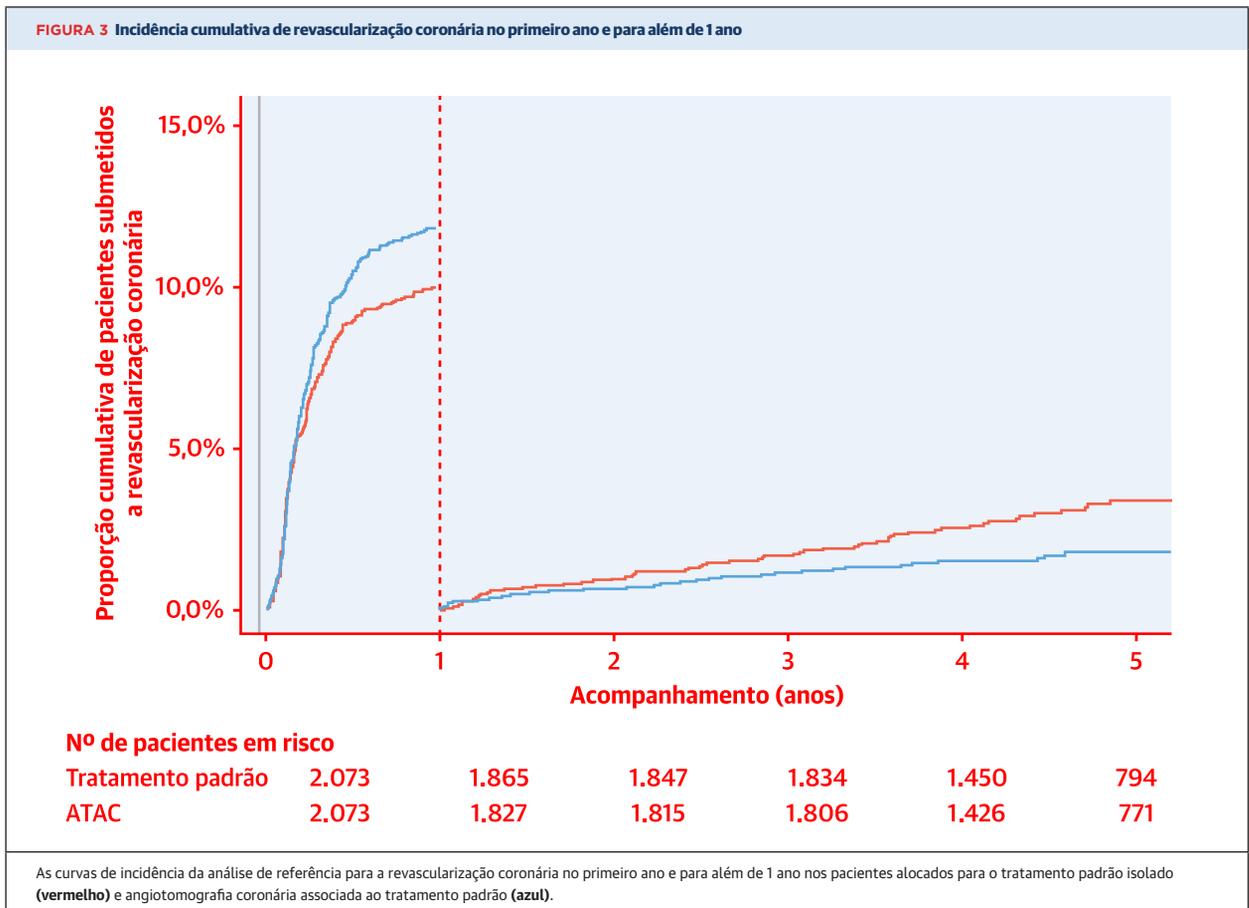
**TABELA 3 Achados da angiografia coronária invasiva realizada até 1 ano após a randomização**

	Tratamento padrão	ATAC	Valor de p
Número de artérias coronárias com $\geq 50\%$ de estenose			0,014 <sup>a</sup>
0	157 (39,3)	120 (28,6)	
1	109 (27,3)	135 (32,3)	
2	73 (18,3)	93 (22,2)	
3+	60 (15,0)	71 (16,9)	
Número de artérias coronárias com $\geq 70\%$ de estenose <sup>b</sup>			0,059 <sup>c</sup>
0	176 (44,1)	152 (36,3)	
1	125 (31,3)	144 (34,4)	
2	54 (13,5)	74 (17,7)	
3+	44 (11,0)	49 (11,7)	
DAC prognosticamente importante <sup>d</sup>	76 (19,0)	94 (22,4)	0,268 <sup>e</sup>

Os valores são descritos por n (%). <sup>a</sup>Esses valores de p foram determinados pelo teste de tendência Cochran-Armitage. <sup>b</sup>Também inclui  $\geq 50\%$  de estenose na artéria coronária principal esquerda. <sup>c</sup>Coronariopatia prognosticamente importante definida como qualquer um dos seguintes critérios:  $\geq 50\%$  de estenose na artéria coronária principal esquerda;  $\geq 70\%$  de estenose em pelo menos três artérias epicárdicas principais; ou  $\geq 70\%$  de estenose em pelo menos duas artérias epicárdicas, incluindo a artéria descendente anterior esquerda proximal. <sup>d</sup>Este valor de p foi determinado utilizando o teste qui-quadrado de Pearson. <sup>e</sup>ATAC = angiogramografia computadorizada das artérias coronárias; DAC = doença arterial coronária.

torácica não anginosa apresentaram as menores taxas de eventos, e estas eram lineares ao longo do tempo. Além disso, os aparentes benefícios da ATAC foram lentos para se acumularem, como uma taxa contínua de separação em eventos com o tempo que aparentemente levou  $>1$  ano para ser alcançada. Essas características são consistentes com as taxas de eventos e o período dos efeitos observados em ensaios de prevenção primários (16). Em contrapartida, os participantes com possível angina apresentaram uma taxa de eventos maior e variável no tempo, com um aumento no risco consistente com alguns indivíduos que apresentam um risco maior de doença, especificamente de um novo episódio de angina (4, 17, 18). Os pacientes com coronariopatia conhecida já estavam recebendo terapias preventivas estabelecidas, e o benefício parece ser rápido e precoce, consistente com o efeito da revascularização coronária.

Uma das principais vantagens da ATAC é seu valor preditivo negativo. Dessa forma, vai além da avaliação tradicional de sintomas e exame da isquemia, dando confiança tanto a clínicos quanto a pacientes quanto à ausência da doença. Isso se refletiu no aumento do número de pacientes em que foi descartado o diagnóstico de angina e em que foram interrompidas as terapias preventivas no grupo alocado para ATAC (3, 4). Observamos que a taxa de eventos nesse grupo foi muito menor do que a observada naqueles com classificação diagnóstica equivalente no grupo que recebeu tratamento padrão isolado, o que é consistente com o alto valor preditivo negativo e a acurácia diagnóstica da ATAC e implica que um maior número de erros diagnósticos em pacientes do braço do tratamento padrão isolado contribuiu para a maior taxa



de eventos nesses pacientes. Falsos negativos são comuns, e relatos prévios (19) destacaram que até um terço dos infartos do miocárdio ocorre em pacientes que haviam sido previamente diagnosticados com dor torácica não cardíaca. Esse achado foi reproduzido no grupo alocado para o tratamento padrão no estudo clínico SCOT-HEART. Além disso, nosso modelo sugere que o uso da ATAC pode, devido ao aumento da identificação e do tratamento de coronariopatia predominantemente não obstrutiva antes não detectada, reduzir de forma plausível a taxa de eventos entre aqueles com dor torácica não anginosa.

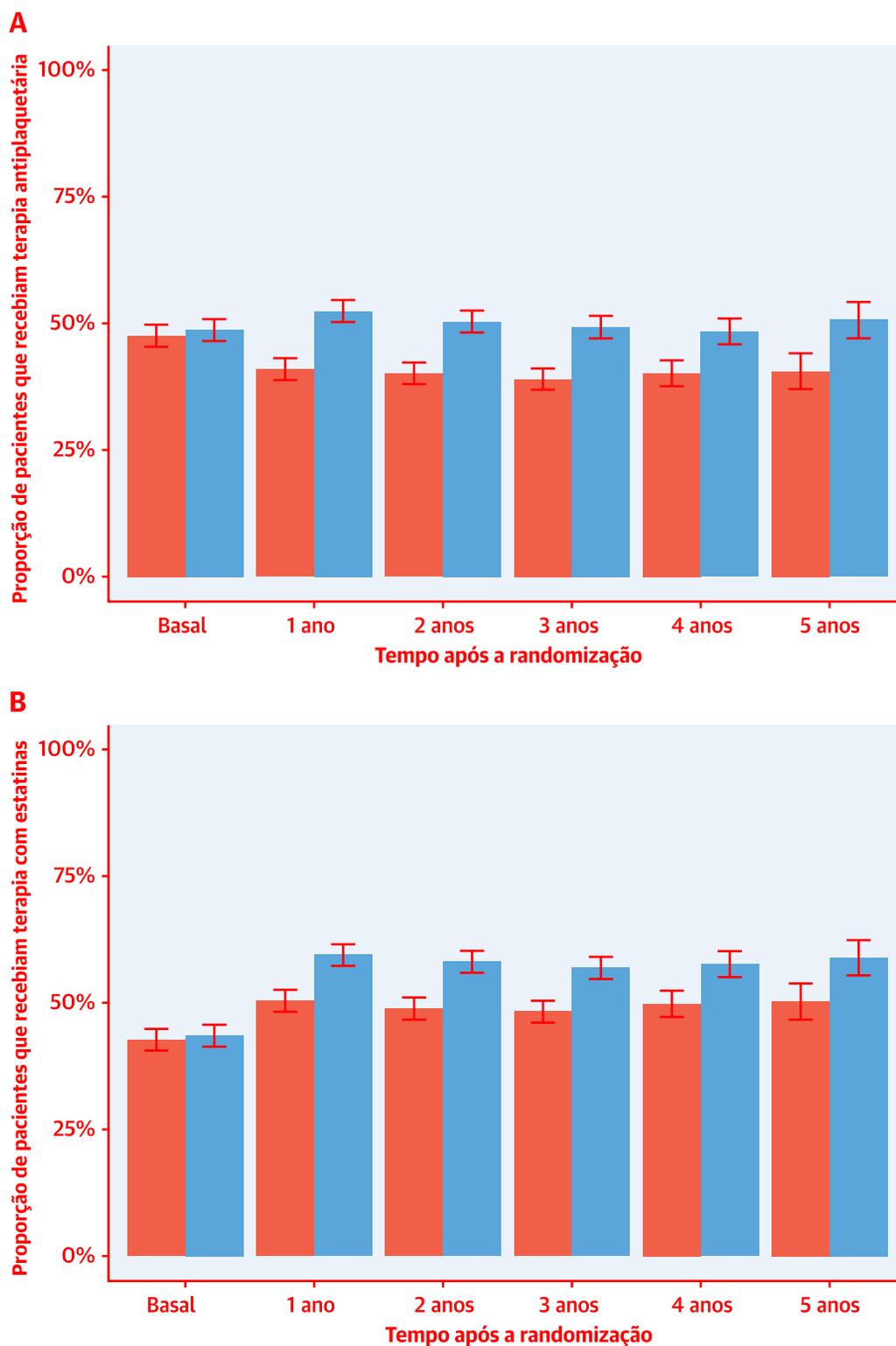
A ATAC é a única técnica diagnóstica não invasiva amplamente disponível e bem validada capaz de identificar a coronariopatia não obstrutiva. As abordagens padrão com enfoque em exames não invasivos da isquemia têm relativamente pouca sensibilidade para coronariopatia obstrutiva e, por definição, são incapazes de diferenciar pacientes com artérias coronárias normais daqueles com doença não obstrutiva. Além disso, demonstramos pela primeira vez que a identificação da coronariopatia não obstrutiva era um dos principais fatores associados a uma retomada na

**TABELA 4** Terapia prescrita e revascularização coronária de acordo com os achados da ATAC

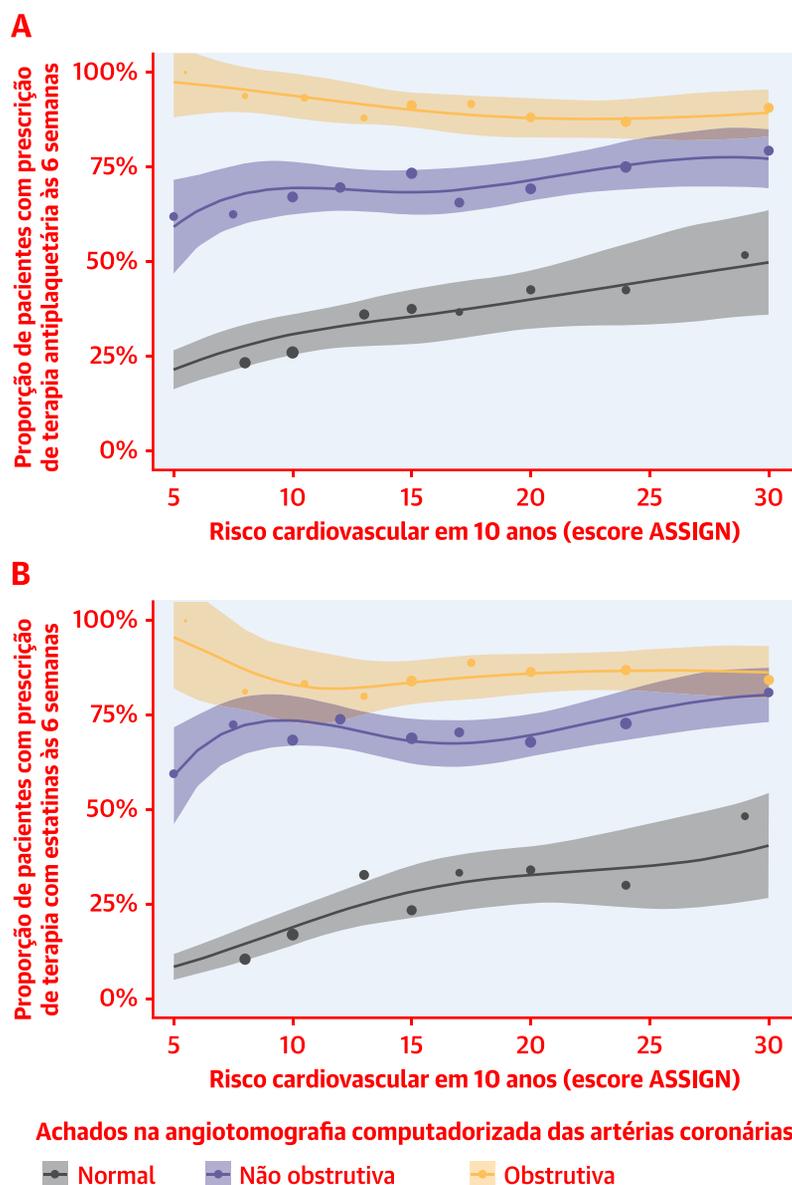
Resultado da ATAC	Terapia antiplaquetária		Terapia com estatinas		Revascularização coronária
	Basal	Nova*	Basal	Nova*	Durante o primeiro ano
Normal (n = 649)	227 (35,0)	1 (0,2)	158 (24,3)	2 (0,4)	0 (0,0)
Não obstrutiva (n = 680)	334 (49,1)	148 (42,8)	326 (47,9)	160 (45,2)	27 (4,0)
Obstrutiva (n = 452)	343 (75,9)	62 (56,9)	327 (72,3)	56 (44,8)	197 (43,6)
Coronariopatia prognosticamente importante na ATAC (n = 178) <sup>†</sup>	148 (83,1)	16 (53,3)	142 (79,8)	14 (38,9)	98 (55,1)

Os valores são descritos por n (%). \*O denominador exclui indivíduos que recebiam terapia no momento inicial. <sup>†</sup>Coronariopatia prognosticamente importante definida como qualquer um dos seguintes critérios: ≥50% de estenose na artéria coronária principal esquerda; ≥70% de estenose em pelo menos três artérias epicárdicas principais; ou ≥70% de estenose em pelo menos duas artérias epicárdicas, incluindo a artéria descendente anterior esquerda proximal.  
Abreviaturas conforme as Tabelas 1 e 3.

**FIGURA 4** Prescrição de terapia preventiva ao longo de 5 anos de seguimento



Frequência de prescrição de terapia (A) antiplaquetária e (B) com estatinas ao longo de 5 anos em pacientes alocados para tratamento padrão isolado (vermelho) e para angiotomografia computadorizada das artérias coronárias associada ao tratamento padrão (azul). As barras de erro estão relacionadas aos intervalos de confiança para a comparação entre os braços do ensaio clínico.  $p < 0,001$  para todas as comparações, exceto para o momento basal, em que  $p = NS$ .

**FIGURA 5** Interação entre os achados da angiotomografia computadorizada das artérias coronárias e risco cardiovascular clinicamente estimado em relação à prescrição de terapia preventiva

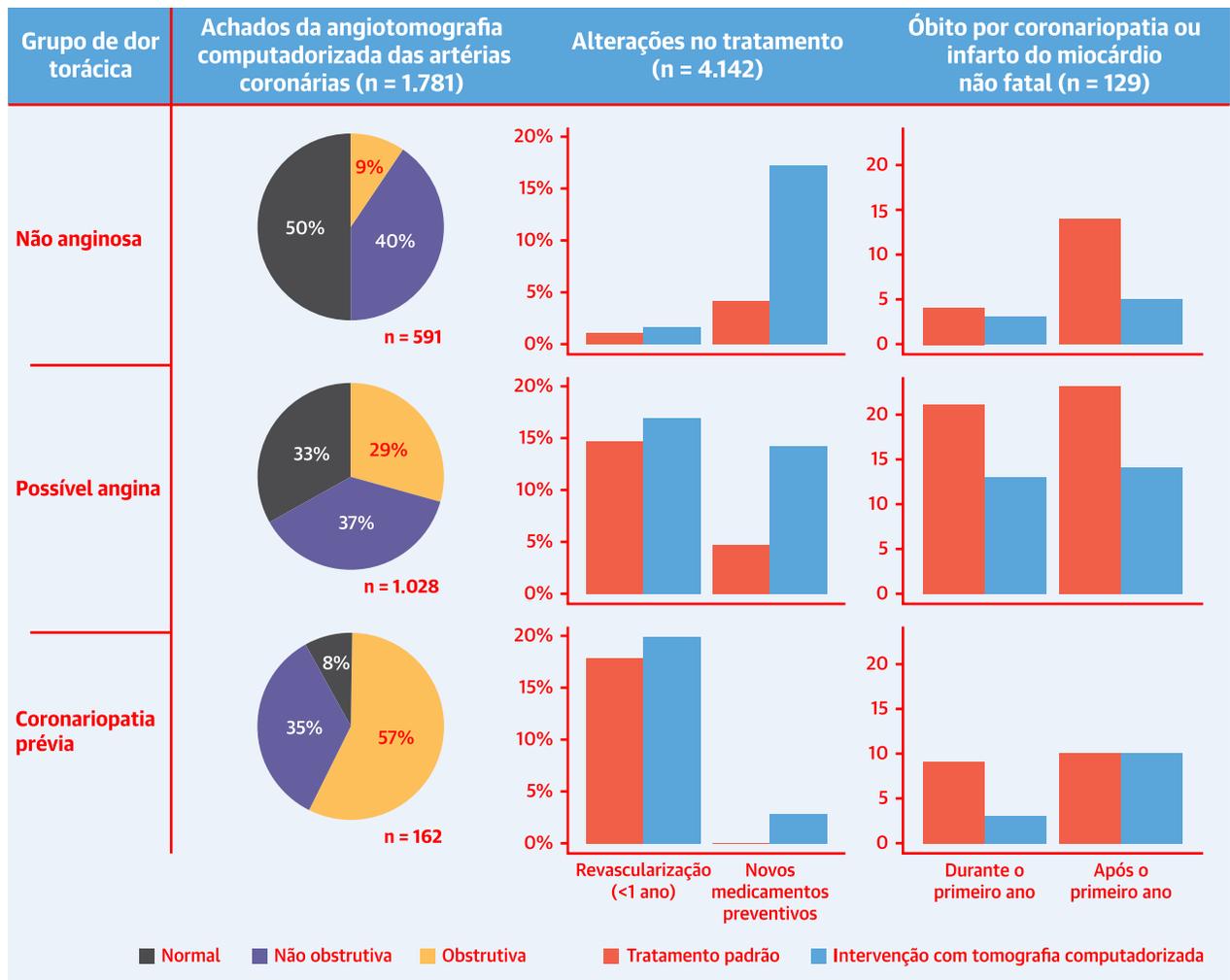
Frequência de prescrição da terapia (A) antiplaquetária e (B) com estatinas às 6 semanas em pacientes com doença arterial coronária obstrutiva (laranja) e não obstrutiva (roxo) e artérias coronárias normais (cinza) na angiotomografia computadorizada das artérias coronárias em um intervalo de risco cardiovascular para 10 anos, conforme determinado pelo escore ASSIGN (11). As linhas e as respectivas áreas sombreadas representam as estimativas de prescrição e os intervalos de confiança de 95% derivados de um modelo de regressão. Os pontos representam as taxas de prescrição observada na coorte do estudo clínico agrupada de acordo com o escore ASSIGN, tendo tamanho proporcional ao número de pacientes incluídos em cada grupo.

oferta de terapias preventivas baseadas em evidências entre aqueles submetidos a ATAC.

A revascularização coronária foi mais comum no grupo alocado para ATAC durante o primeiro ano após a randomização. Demonstramos aqui como isso reflete um aumento na detecção precoce de DAC obstrutiva que inclui doença do tronco principal esquerdo e doença de três vasos. A revascularização coronária pode

ter impacto especialmente naqueles com doença de prognóstico e aqueles com um novo episódio de angina que progrediu de forma rápida, ou com angina recorrente, nos quais o processo de doença arteriosclerótica subjacente pode ser mais ativo. Isso é potencialmente importante porque se sabe que a revascularização coronária reduz eventos coronários isquêmicos e melhora os desfechos clínicos nesses contextos clínicos mais

**ILUSTRAÇÃO CENTRAL** Achados da angiotomografia computadorizada das artérias coronárias e momento dos eventos clínicos de acordo com os sintomas de dor torácica



Yang, J.H. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(25):3312-21.

Os achados na angiotomografia coronariana (**esquerda**), alterações no fornecimento de medicações preventivas e revascularização coronária precoce (**centro**) e tempo do óbito por coronariopatia ou infarto do miocárdio não fatal (**direita**), conforme a classificação dos sintomas de dor torácica proposta pelas diretrizes do *National Institute of Health and Care Excellence*.

instáveis (20, 21). Em contrapartida, para além de 1 ano, as taxas de revascularização coronária foram mais elevadas naqueles que receberam apenas o tratamento padrão, e muitos desses episódios de revascularização foram desencadeados por infarto do miocárdio. Isso sugere que o tratamento padrão pode estar associado a diagnósticos não realizados de DAC que foram relatados posteriormente, enquanto a ATAC identificou corretamente aqueles que necessitam de tratamento e portanto reduz os eventos futuros.

Houve importantes diferenças nas alterações nas terapias farmacológicas observadas dentro dos dois grupos do estudo. Em primeiro lugar, o uso da terapia antiplaquetária

diminuiu no grupo do tratamento padrão, mas aumentou no grupo da ATAC, enquanto o uso de estatinas aumentou em ambos os grupos, embora houvesse um aumento maior no grupo da ATAC. A terapia antiplaquetária no momento inicial reflete em parte a incerteza diagnóstica por parte do médico de atenção primária, que pode ter iniciado a terapia preventiva enquanto aguardava a análise de um especialista. A alta sensibilidade diagnóstica da ATAC resultou em um aumento no diagnóstico de DAC (especialmente não obstrutiva) e conseqüentemente aumentou a prescrição da terapia antiplaquetária nesse grupo. Em contrapartida, a capacidade reduzida de detectar coronariopatia não obstrutiva no grupo que recebeu apenas

tratamento padrão resultou na interrupção do tratamento em muitos participantes. Embora as diferenças gerais na prescrição podem parecer modestas, estas não devem ser esquecidas, é distribuição de tais terapias que é importante, e muitos pacientes do grupo randomizado para o tratamento padrão pode estar recebendo tratamentos fúteis, porque muitos não terão coronariopatia subjacente. Pela primeira vez, relatamos que indivíduos submetidos a ATAC receberão terapias mais dirigidas e apropriadas. De fato, quando analisamos aqueles submetidos a esse procedimento, as taxas de uso de terapias com antiplaquetários e estatinas foram quase três vezes maiores nos indivíduos com DAC comparados àqueles sem essa doença, apesar de apresentarem escores semelhantes de risco cardiovascular em 10 anos. Entretanto, simplesmente analisar a frequência total da prescrição de terapias preventivas ignora a importância de como tais medicações são distribuídas dentro de uma população. Novamente, esses achados sugerem que a ATAC é consistente com uma abordagem da medicina de precisão, ao identificar o tratamento mais apropriado para cada paciente.

Utilizando as estimativas de efeito do tratamento obtidas de ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises publicados (14, 16, 21-26), investigamos pela primeira vez se o efeito do tratamento adicional com antiplaquetários, estatinas e revascularização poderia explicar o tamanho do efeito observado. Embora esse modelo requeira várias hipóteses, elas eram, apesar disso, razoáveis, e mais razoáveis do que presumir que os pacientes que receberam tratamento adicional no grupo da ATAC tinham a mesma taxa de eventos cardiovasculares que toda a coorte. Esse modelo nos possibilitou demonstrar que pelo menos uma parte do tamanho do efeito que observamos foi plausível e poderia ser explicada pelas evidências atuais. Além disso, também poderíamos destacar que o tamanho do efeito relatado no estudo clínico SCOT-HEART é consistente com as taxas de infarto do miocárdio relatadas em outros estudos sobre a ATAC em pacientes com dor torácica estável (5, 27) e em metanálises (28, 29), assim como em estudos observacionais de grande porte (30). Além disso, nosso modelo não leva em conta mudanças positivas de estilo de vida, tais como cessação de tabagismo, nem a adesão ao tratamento, o que também pode ter um impacto benéfico devido à maior implantação de terapias com antiplaquetários e estatinas nos indivíduos diagnosticados com coronariopatia utilizado a ATAC. Admitimos que muitas das nossas escolhas para o modelo são necessariamente subjetivas, e disponibilizamos de bom grado os dados para possibilitar que outros pesquisadores testem o efeito das diferentes hipóteses. Finalmente, destacaríamos que a magnitude do tamanho do efeito que descrevemos no estudo clínico SCOT-HEART é consistente com a observada em

outros estudos diagnósticos em pacientes com suspeita de coronariopatia (14), assim como em estudos clínicos de prevenção primária em pacientes com intervenções dirigidas para aqueles com maior risco, tais como o estudo clínico JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*/Justificativa para o Uso de Estatinas na Prevenção Primária: Estudo de Intervenção Avaliando a Rosuvastatina) (20).

A identificação da doença está intimamente relacionada a mudanças posteriores no estilo de vida, ao início e à intensificação das terapias preventivas, e ao uso criterioso da revascularização coronária. O efeito combinado de todas essas intervenções sobre a aterosclerose coronária reduz o risco futuro de infarto do miocárdio. A esse respeito, foi intrigante observar que os benefícios da ATAC foram semelhantes, independentemente da apresentação dos sintomas e, de fato, o maior benefício proporcional foi observado em pacientes sem diagnóstico de angina devido a coronariopatia. Isso leva à questão de se a ATAC tem papel na prevenção primária na coronariopatia, e esse será o assunto do próximo estudo clínico SCOT-HEART 2.

**LIMITAÇÕES DO ESTUDO.** Alguns têm destacado que pode ter havido viés no relato dos desfechos do estudo SCOT-HEART; algo que sempre deve ser considerado em um ensaio clínico aberto. Entretanto, acreditamos que isso seja improvável. Em primeiro lugar, a separação tardia das curvas de eventos sugere que não houve viés inicial no relato dos eventos, porque o resultado da TC estaria disponível após 2 semanas, enquanto as mudanças no tratamento levaram mais 4 a 6 semanas para serem implementadas. Em segundo lugar, o achado de que a ATAC esteve associada a um menor número de angiografias coronárias invasivas normais e a taxas iniciais mais elevadas de revascularização sugere que a ATAC identificou de forma mais precisa o processo da doença. Em terceiro lugar, a ATAC aumentou a taxa de diagnósticos de DAC e intuitivamente tenderia a aumentar o diagnóstico de infarto do miocárdio, o que poderia atuar contra quaisquer benefícios potenciais da intervenção do estudo clínico. Em quarto lugar, o aumento inicial seguido por reduções posteriores na revascularização coronária no grupo da ATAC não corrobora a hipótese de viés de aferição. Por que essas taxas mudariam subitamente de direção? Em quinto lugar, os padrões de redução dos eventos são consistentes em todas as subpopulações do estudo clínico tanto com o menor risco de dor torácica não anginosa quanto com o maior risco de um novo episódio de angina em resposta a alterações no tratamento, conforme anteriormente relatado em ensaios clínicos de prevenção primária e secundária. Em sexto lugar, embora não tenha realizado a avaliação do desfecho clínico, não

acreditamos que isso possa ter afetado nossos achados. Uma extensa análise envolvendo 10 estudos clínicos cardiovasculares demonstrou o processo de avaliação cega do desfecho não altera o número de eventos identificados nem a estimativa total do efeito do tratamento para a intervenção randomizada (31). Uma recente Revisão Sistemática da Cochrane (32) também relatou desfechos de estudo clínico semelhantes, independentemente de a determinação do desfecho ser central vs. local. Em última análise, para um estudo clínico pragmático que determina o efeito da introdução de um novo teste diagnóstico em um sistema de saúde, o objetivo principal é estabelecer o impacto nos desfechos de saúde conforme relatado por aquele sistema de saúde. Acreditamos que os desfechos clínicos relatados por dados de registros de saúde de rotina continuam sendo o método mais apropriado, independente e preciso para a avaliação do desfecho clínico para o estudo clínico SCOT-HEART. Finalmente, reconhecemos que o nosso modelo de abordagem não supõe que os pacientes em maior risco eram aqueles que receberam terapias preventivas adicionais como resultado da intervenção com ATAC, e isso pode ter superestimado alguns benefícios. Isso é particularmente aplicável à hipótese de benefício do tratamento derivado da revascularização coronária. Embora tenhamos escolhido efeitos do tratamento aplicáveis a uma população com angina instável, acreditamos que isso é justificável, visto que o formato das curvas de risco instantâneo corrobora um risco elevado a curto prazo que se estabiliza após 6 a 12 meses em um padrão consistente com o de populações com síndrome coronária aguda.

## CONCLUSÕES

Apresentamos uma análise multifacetada que demonstrou, de forma consistente e robusta, a plausibilidade de uma redução dos eventos coronários no longo prazo resultante da investigação de pacientes com dor torácica estável utilizando a ATAC. Se vamos melhorar a prevenção de futuros infartos do miocárdio, a ATAC parece ser a abordagem mais eficiente e de fato a única abordagem investigativa comprovada em pacientes com dor torácica estável.

**CORRESPONDÊNCIA.** Dr. Philip D. Adamson, Christchurch Heart Institute, University of Otago, PO Box 4345, Christchurch 8140, New Zealand. E-mail: philip.adamson@cdhb.health.nz.

## PERSPECTIVAS

**COMPETÊNCIA NO CUIDADO DO PACIENTE E HABILIDADES PROCEDIMENTAIS.** Associar ATAC ao tratamento padrão em pacientes com síndrome de dor torácica estável pode reduzir infarto do miocárdio e mortalidade ao longo de 5 anos ao viabilizar a terapia baseada em evidências para indivíduos com DAC, independentemente das características dos sintomas.

**PANORAMA TRANSLACIONAL.** Estudos futuros devem avaliar o valor da ATAC para orientar o tratamento de pacientes assintomáticos com risco de eventos coronários.

## REFERÊNCIAS

1. G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach, et al., for the European Society of Cardiology Task Force. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 34 (2013), pp. 2949-3003.
2. J.M. Miller, C.E. Rochitte, M. Dewey, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med*, 359 (2008), pp. 2324-2336.
3. M.C. Williams, A. Hunter, A.S.V. Shah, et al., for the SCOT-HEART Investigators. Use of coronary computed tomographic angiography to guide management of patients with coronary disease. *J Am Coll Cardiol*, 67 (2016), pp. 1759-1768.
4. The SCOT-HEART Investigators. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet*, 385 (2015), pp. 2383-2391.
5. P.S. Douglas, U. Hoffmann, M.R. Patel, et al., for the PROMISE Investigators. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*, 372 (2015), pp. 1291-1300.
6. D.E. Newby, P.D. Adamson, C. Berry, et al., for the SCOT-HEART Investigators. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*, 379 (2018), pp. 924-933.
7. P.D. Adamson, A. Hunter, M.C. Williams, et al. Diagnostic and prognostic benefits of computed tomography coronary angiography using the 2016 National Institute for Health and Care Excellence guidance within a randomised trial. *Heart*, 104 (2018), pp. 207-214.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Chest Pain of Recent Onset: Assessment and Diagnosis of Recent Onset Chest Pain or Discomfort of Suspected Cardiac Origin (Update). Clinical Guideline 95. NICE, London, UK (2016).
9. M. Woodward, P. Brindle, H. Tunstall-Pedoe, SIGN Group on Risk Estimation. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart*, 93 (2007), pp. 172-176.
10. D.E. Newby, M.C. Williams, A.D. Flapan, et al., for the SCOT-HEART Investigators. Role of multidetector computed tomography in the diagnosis and management of patients attending the rapid access chest pain clinic, The Scottish Computed Tomography of the Heart (SCOT-HEART) trial: study protocol for randomized controlled trial. *Trials*, 13 (2012), p. 184.
11. The West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Computerised record linkage: compared with traditional patient follow-up methods in clinical trials and illustrated in a prospective epidemiological study. *J Clin Epidemiol*, 48 (1995), pp. 1441-1452.
12. N.L. Mills, A.M. Churchhouse, K.K. Lee, et al. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome. *JAMA*, 305 (2011), pp. 1210-1216.
13. A.S. Shah, A. Anand, Y. Sandoval, et al., for the High-STEACS Investigators. High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort

- study. *Lancet*, 386 (2015), pp. 2481-2488.
14. I. Ford, H. Murray, C.J. Packard, J. Shepherd, P.W. Macfarlane, S.M. Cobbe, West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Long-term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. *N Engl J Med*, 357 (2007), pp. 1477-1486.
  15. P.D. Adamson, C.B. Fordyce, D.A. McAllister, J.E. Udelson, P.S. Douglas, D.E. Newby. Identification of patients with stable chest pain deriving minimal value from coronary computed tomography angiography: an external validation of the PROMISE minimal-risk tool. *Int J Cardiol*, 252 (2018), pp. 31-34.
  16. P.M. Ridker, E. Danielson, F.A. Fonseca, et al., for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 359 (2008), pp. 2195-2207.
  17. C.A. Daly, B. De Stavola, J.L. Sendon, et al. Predicting prognosis in stable angina: results from the Euro Heart Survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ*, 332 (2006), pp. 262-267.
  18. M.M. Gandhi, F.C. Lampe, D.A. Wood. Incidence, clinical characteristics, and short-term prognosis of angina pectoris. *Br Heart J*, 73 (1995), pp. 193-198.
  19. N. Sekhri, G.S. Feder, C. Junghans, H. Hemingway, A.D. Timmis. How effective are rapid access chest pain clinics? Prognosis of incident angina and non-cardiac chest pain in 8762 consecutive patients. *Heart*, 93 (2007), pp. 458-463.
  20. K.A.A. Fox, P.A. Poole-Wilson, R.A. Henderson, et al., for the RITA Investigators. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet*, 360 (2002), pp. 743-751.
  21. J.P. Fanning, J. Nyong, I.A. Scott, C.N. Aroney, D.L. Walters. Routine invasive strategies versus selective invasive strategies for unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev* (5) (2016), p. CD004815.
  22. F.W.A. Verheugt. Acute coronary syndromes: drug treatments. *Lancet*, 353 (1999), pp. s20-s23.
  23. P. Theroux, H. Ouimet, J. McCans, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med*, 319 (1988), pp. 1105-1111.
  24. C. Biagent, L. Blackwell, R. Collins, et al., for the Antithrombotic Trialists' Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 373 (2009), pp. 1849-1860.
  25. National Institute for Health and Care Excellence. Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. Clinical Guideline 181. NICE, London, UK (2014).
  26. W.E. Boden, R.A. O'Rourke, K.K. Teo, et al., for the COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*, 356 (2007), pp. 1503-1516.
  27. P. McKavanagh, L. Lusk, P.A. Ball, et al. A comparison of cardiac computerized tomography and exercise stress electrocardiogram test for the investigation of stable chest pain: the clinical results of the CAPP randomized prospective trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 16 (2015), pp. 441-448.
  28. M.S. Bittencourt, E.A. Hulten, V.L. Murthy, et al. Clinical outcomes after evaluation of stable chest pain by coronary computed tomographic angiography versus usual care: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*, 9 (2016), Article e004419.
  29. A.J. Foy, S.S. Dhruva, B. Peterson, J.M. Mandrola, D.J. Morgan, R.F. Redberg. Coronary computed tomography angiography vs functional stress testing for patients with suspected coronary artery disease. *JAMA Intern Med*, 177 (2017), pp. 1623-1631.
  30. M.E. Jorgensen, C. Andersson, B.L. Norgaard, et al. Functional testing or coronary computed tomography angiography in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 69 (2017), pp. 1761-1770.
  31. J. Pogue, S.D. Walter, S. Yusuf. Evaluating the benefit of event adjudication of cardiovascular outcomes in large simple RCTs. *Clin Trials*, 6 (2009), pp. 239-251.
  32. L.A. Ndounga Diakou, L. Trinquart, A. Hróbjartsson, et al. Comparison of central adjudication of outcomes and onsite outcome assessment on treatment effect estimates. *Cochrane Database Syst Rev*, 3 (2016), Article MR000043.

---

**PALAVRAS-CHAVE** angina pectoris, tomografia computadorizada, coronariopatia

---

**APÊNDICE** Para acesso a seção de Métodos expandida, figura e tabelas adicionais, confira a versão *on-line* deste artigo.