

THAÍS PINHEIRO LIMA

**Avaliação prognóstica no seguimento de longo prazo dos
pacientes submetidos a angiotomografia de coronárias:
sub análise dos estudos CORE64 e CORE320**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Rochitte

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Lima, Thaís Pinheiro

Avaliação prognóstica no seguimento de longo prazo dos pacientes submetidos a angiotomografia de coronárias - sub análise dos estudos CORE64 e CORE320 / Thaís Pinheiro Lima. -- São Paulo, 2018.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientador: Carlos Eduardo Rochitte.

Descritores: 1.Doença das coronárias 2.Tomografia
3.Aterosclerose 4.Vasos coronários 5.Fatores de
risco 6.Prognóstico

USP/FM/DBD-189/18

Dedicatória

Aos meus queridos pais **Élvio** e **Célia**, pelo amor, dedicação e pelos ensinamentos de toda a vida, onde, ao abrirem mão dos seus sonhos permitiram que o meu se tornasse realidade. Amo e tenho muito orgulho de vocês.

À minha irmã **Giselle**, pela presença em todas as fases da minha vida, pelo amor, apoio e companheirismo incondicionais. Seguiremos unidas para sempre.

Ao meu avô **José Pinheiro** (*in memoriam*) pelos singelos exemplos de união, de família e de fé que me marcaram ainda quando criança, e hoje compreendo que sua luz estará sempre nos acompanhando.

Agradecimientos

Sempre pensei que nada faz sentido sem ter pessoas ao nosso lado, cada uma ao seu tempo e de sua maneira, contribuindo para nossa formação pessoal e nos apoiando nessa difícil jornada. Quando experimentamos o caminho daquilo que nos faz bem, é difícil voltar atrás.

A Jesus, o médico dos médicos, que me fornece exatamente as ferramentas positivas e negativas das quais preciso para meu crescimento pessoal e espiritual.

Aos pacientes, que contribuem para meu constante aprendizado e confiam suas vidas a mim. Saibam que darei o meu melhor e, se eu não conseguir curar, que pelo menos tenha a sabedoria e compaixão para aliviar o sofrimento.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Carlos Eduardo Rochitte, pessoa de reconhecido conhecimento técnico-científico, que teve paciência e presteza em responder a todos os questionamentos, desde os básicos, nos meus primeiros dias na sala de laudos, até os dias de hoje, acreditando na minha capacidade para realizar este projeto.

Aos médicos assistentes do Departamento de Imagem Cardiovascular do InCor, Dr. César Nomura e em especial Dr. José Rodrigues Parga Filho e Dr. Luís Francisco Rodrigues Ávila pelos ensinamentos que ultrapassam o ambiente acadêmico, amizade, confiança, zelo paternal e por me acolherem com carinho.

À Lenira Cipriano, pessoa muito querida, eficiente e perspicaz, sempre disposta a ajudar com carinho e, da melhor forma possível, a resolver todos os problemas que ocorreram ao longo deste período de tese. À Patricia Pereira, que foi meu braço direito no início, orientando-me e contribuindo de forma tão efetiva na captação e organização dos dados.

A todos os membros da minha família de sangue, representados nas figuras de tia Neuza e tia Lívia. Com vocês, aprendi o significado de abnegação, cuidado com o próximo, simplicidade e a compreender que só precisamos dar e receber amor, sorrir e ser feliz.

À minha família mineira tia Dedê, tio Cacai, tia Cléria, tio Roberto (in memoriam), Roseli, Cristiane, Carlinhos, Deyliane, Daniele, Carol, Carla Emília, Breno (meu xodó), Guilherme, Laís e Manu. Vocês são parte de mim. Agradeço pelo apoio e por contribuírem cada um a sua maneira e ao seu tempo pelo que sou hoje. Sou muito grata por saber que estão em pensamento torcendo por mim e que a distância nunca será capaz de nos separar.

Aos colegas de Mantena/MG, Santa Teresa/ES, Vitória/ES e Vila Velha/ES, que sempre estiveram na torcida pelo meu crescimento.

A todos que contribuíram para minha formação acadêmica. Tia Maria, que me alfabetizou, a todos os professores dos ensinamentos fundamental, médio e superior, aos médicos assistentes, enfermagem, biomédicos, tecnólogos, fisioterapia, nutrição, e a todos os funcionários da Unidade Clínica de Coronariopatias Agudas e Departamento de Imagem Cardiovascular do InCor. Aos colegas do Hospital Sírio Libanês e Nove de Julho, que contribuem nessa trajetória de aprendizagem constante.

Às minhas queridas amigas de faculdade Fernanda Luiza, Fernanda Malini, Gabi Dias, Gabi Brunoro, Cintia, Izabelle; da residência de clínica Kelly, Izanne, Silvia, Manu... onde o tempo e a distância só ajudaram a aumentar a maturidade e fazer prevalecer o afeto e as lembranças dos momentos que estivemos juntas. E à Renata, minha amiga da residência de uco, de plantões, de dúvidas, de angústias, de festas... obrigada.

Aos meus amigos de residência na imagem cardiovascular (ratos 2012 e ratos 2013) que, com muita leveza e parceria, aprendemos juntos. Aprendemos a sorrir, a falar besteira, a proteger uns aos outros como irmãos e também, infelizmente, aprendemos com a dor da perda do nosso querido amigo a refletir sobre o verdadeiro sentido da vida e a nos unir ainda mais. Marcus Picoral (Marcão, Marcãozinho, Marquinhos...), onde quer que você esteja, tenho certeza de que será a luz que guiará e protegerá todos aqueles que tiveram a felicidade de conviver com você. Um dia iremos nos reencontrar.

A Antonildes Assunção e Márcio Bittencourt, obrigada pelas palavras de apoio e perseverança aliados à contribuição indispensável na fase final desta etapa. Gabi Liberato, a você toda a gratidão do mundo por seguir ao meu lado estendendo a mão e me ajudando a levantar diversas vezes, completando meus pensamentos e tornando essa caminhada mais leve.

A todos aqueles que acreditaram que a distância entre o sonho e a conquista se chama atitude e me apoiaram para que este sonho se concretizasse.

“O saber a gente aprende com os mestres e os livros.
A sabedoria se aprende é com a vida e com os humildes”.

Cora Coralina

Normalização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

Sumário

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de símbolos

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Angiotomografias computadorizadas das artérias coronárias	5
1.1.1 Escore de cálcio	5
1.1.2 Angiotomografia de coronárias.....	6
1.1.3 TCCor e prognóstico	7
2. OBJETIVOS	9
3. MÉTODOS	11
3.1 População do estudo.....	12
3.1.1 Critérios de inclusão, exclusão e protocolo de aquisição	14
3.2 Análise dos dados tomográficos	14
3.2.1 Análise da angiografia coronária pela TCCor.....	14
3.2.2 Análise da composição da placa aterosclerótica.....	16
3.2.3 Análise da estenose coronária	18
3.3 Escores de risco pela angiotomografia de coronárias	18
3.3.1 <i>Segment Involvement Score</i> (SIS) - Escore de Envolvimento Segmentar	18
3.3.2 <i>Segment Stenosis Score</i> (SSS) - Escore de Estenose Segmentar	19
3.3.3 Escore de Gensini modificado (Gensini)	20
3.3.4 Escore de Leaman tomográfico (Leaman)	21
3.4 Seguimento do paciente.....	23
3.5 Definições.....	24
3.5.1 Óbito	25
3.5.2 Infarto	25
3.5.3 Morte súbita abortada / arritmias ventriculares	25
3.5.4 Revascularização miocárdica cirúrgica (RM)	26

3.5.5	Angioplastia transluminal percutânea (ATC)	26
3.5.6	Insuficiência cardíaca (IC)	26
3.6	Análise estatística	27
4.	RESULTADOS	29
4.1	Características clínicas e demográficas	30
4.2	Avaliação da angiotomografia	33
4.2.1	Resultados da angiotomografia	33
4.3	Características dos eventos no seguimento jo	35
4.4	Valor prognóstico incremental pela TCCor	38
5.	DISCUSSÃO	43
5.1	Valor da angiotomografia de coronárias na predição prognóstica	44
5.2	O papel da carga de placa na predição prognóstica	46
5.3	Perspectivas clínicas para o uso dos escores tomográficos na DAC	47
5.4	Limitações	49
6.	CONCLUSÕES	50
7.	APÊNDICE	52
8.	REFERÊNCIAS	54

Listas

Abreviaturas e Siglas

AAS	– ácido acetilsalicílico
AHA	– American Heart Association
ATC	– angioplastia transluminal percutânea
BPM	– batimentos por minuto
CAC	– calcificação das artérias coronárias (escore de cálcio)
CAD	– <i>coronary artery disease</i>
CCTA	– <i>coronary computed tomography angiography</i>
CI	– <i>confidence interval</i>
CATE	– cateterismo
CD	– artéria coronária direita
Cx	– artéria circunflexa
DA	– artéria descendente anterior
Dg1	– artéria primeira diagonal
Dg2	– artéria segunda diagonal
RI	– ramo intermédio
Mg1	– artéria primeira marginal
Mg2	– artéria segunda marginal
DP(CD)	– artéria descendente posterior proveniente da CD
VP(CD)	– artéria ventricular posterior proveniente da CD
DP(Cx)	– artéria descendente posterior proveniente da Cx
DA	– artéria ventricular posterior proveniente da Cx
DAC	– doença arterial coronária
DAOP	– doença arterial obstrutiva periférica
DCV	– doenças cardiovasculares
DM	– <i>diabetes mellitus</i>
Dg	– artéria diagonal
ECG	– eletrocardiograma
FA	– fibrilação atrial
FC	– frequência cardíaca

HAS	– hipertensão arterial sistêmica
HR	– <i>Hazard ratio</i>
IAM	– infarto agudo do miocárdio
IC	– intervalo de confiança
ICC	– insuficiência cardíaca
IMC	– índice de massa corpórea
MACE	– <i>major adverse cardiovascular outcomes</i> (eventos cardiovasculares adversos maiores)
MI	– <i>myocardial infarction</i>
OMS	– Organização Mundial de Saúde
PACS	– <i>Picture Archiving and Communication System</i> (Sistema de comunicação e arquivamento de imagens).
RM	– revascularização miocárdica cirúrgica
QCA	– <i>quantitative coronary angiography</i>
RevAP	– revascularização arterial periférica
ROC	– <i>receiver operating characteristics</i> (área sobre a curva)
SCA	– síndrome coronariana aguda
SCCT	– <i>Society of Cardiovascular Computed Tomography</i>
SPECT	– cintilografia de perfusão miocárdica
SIS	– total de segmentos com placa (<i>segment involvement score</i>)
SIScalc	– total de segmentos coronarianos com placa calcificada
SISmista	– total de segmentos coronarianos com placa mista
SISnãocalc	– total de segmentos coronarianos com placa não calcificada
SSS	– <i>segment stenosis score</i>
LeSc	-- <i>Leaman score</i>
TCCor	– angiotomografia computadorizada das artérias coronárias
TCLE	– termo de consentimento livre e esclarecido
USIC	– ultrassom intracoronário
VPA	– volume percentual de ateroma
VPP	– valor preditivo positivo
VPN	– valor preditivo negativo

Símbolos

>	maior que
<	menor que
≥	maior que ou igual a
≤	menor que ou igual a
cm	centímetro
HU	unidade de Hounsfield
Kg	quilograma
kg/m²	quilograma por metro quadrado
kV	quilovolt
mA	miliampère
mg	miligrama
mg/ml	miligrama de lodo por mililitro
ml	mililitro
ml/s	mililitro por segundo
mm	milímetro
mmHg	milímetros de mercúrio
ms	milisegundo
mSv	milisievert
mV	milivolt
ng/ml	nanograma por mililitro
s	segundo

Figuras

Figura 1	Diagrama de segmentação coronária de acordo com o SCCT	16
Figura 2	Composição da placa aterosclerótica nos diversos planos tomográficos	17
Figura 3	Exemplo demonstrando a representação dos valores de SIS e SSS somente para a artéria descendente anterior. O valor final de cada escore é a somatória de todos os segmentos acometidos.....	20
Figura 4	Exemplo demonstrando a representação do valor do escore de Gensini somente para a artéria descendente anterior. O valor final de cada escore é a somatória de todos os segmentos acometidos	21
Figura 5	Exemplo demonstrando a representação do valor de Leaman somente para a artéria descendente anterior. O valor final de cada escore é a somatória de todos os segmentos acometidos.....	23
Figura 6	Curva de Kaplan-Meier para MACE de acordo com a gravidade da DAC (A); extensão pelo SIS (B); carga aterosclerótica pelo escore De Leaman (C) e SSS (D)	37
Figura 7	Modelo multivariado associando características angiotomográficas ao modelo clínico isolado na predição de MACE	39
Figura 8	Curvas de Kaplan-Meier para MACE de acordo com o número de placas não calcificadas em relação à presença de doença obstrutiva	40

- Figura 9** Regressão de Cox estimando o risco (*hazard ratio*) utilizando 3 como valor de referência para o número de segmentos com placas não calcificadas (SI_{Snãocalc}) 41
- Figura 10** Curvas de Kaplan-Meier para MACE de acordo com o número de placas não calcificadas em relação à presença de doença obstrutiva de acordo com o tempo (3 anos) 42

Tabelas

Tabela 1	Características clínicas e demográficas de acordo com a presença de MACE.....	31
Tabela 2	Características clínicas e demográficas entre os pacientes que completaram e perderam seguimento	32
Tabela 3	Resultados da angiotomografia de coronárias	34
Tabela 4	Características dos eventos no seguimento.....	35
Tabela 5	Preditores univariados de MACE.....	36

Resumo

Lima TP. *Avaliação prognóstica no seguimento de longo prazo da angiotomografia de coronárias: sub análise dos estudos CORE64 e CORE320* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: os determinantes prognósticos da doença arterial coronária (DAC) incluem tanto a anatomia como a morfologia da placa, havendo uma forte correlação entre essas duas características. Pouco se sabe sobre os desfechos cardiovasculares nos pacientes com sintomas estáveis, assim como sobre o papel dos escores realizados através da angiotomografia das artérias coronárias (TCCor) no prognóstico de longo prazo. **Objetivos:** avaliar o prognóstico de longo prazo para eventos cardiovasculares nos pacientes sintomáticos com suspeita de DAC que realizaram TCCor em dois estudos prospectivos - CORE 64 e CORE 320. **Métodos:** foram incluídos 222 pacientes, com idades entre 45 e 85 anos, com indicação clínica de cateterismo por suspeita de doença arterial coronária, submetidos a TCCor no Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e participantes dos estudos multicêntricos CORE64 e CORE 320. 23 (9,5%) pacientes foram excluídos por perda de seguimento. Foram avaliadas a presença e a extensão da DAC através dos escores tomográficos (SIS, SSS, Gensini e Leaman). Os pacientes foram classificados quanto à presença de DAC não obstrutiva (estenose <50%) e DAC obstrutiva (estenose >50%); presença ou ausência de eventos cardiovasculares maiores (MACE). MACE foi definido como evento composto por: IAM não fatal; revascularização miocárdica (realizada acima de 30 dias da inclusão do paciente); óbito cardiovascular; hospitalizações por insuficiência cardíaca (IC) e morte súbita revertida ou arritmias não fatais. **Resultados:** MACE ocorreu em 73 dos 199 pacientes. 9 (4,5%) apresentaram óbito cardiovascular, 14 (7,0%) IAM não fatal, 31 (15,5%) submeteram a revascularização miocárdica tardia, 11 (5,5%) hospitalizações por IC e 8 (4,0%) morte súbita revertida ou arritmias não fatais. Na análise multivariada, quando adicionados ao modelo clínico isolado, todos os escores tomográficos, com exceção de SIScalc, SISmista e Gensini, correlacionaram-se com a presença de MACE. O modelo que adicionou DAC obstrutiva foi o que apresentou a melhor performance diagnóstica, quando comparado ao modelo clínico isolado (χ^2 35,6 vs 21,2, $p < 0,001$). Após ajuste para a presença de DAC obstrutiva, o SISnãocalc permaneceu de forma independente associado a MACE, apresentando benefício incremental sobre o modelo clínico e a severidade da DAC (χ^2 39,5 vs 21,2, $p < 0,001$ comparado ao modelo clínico; e χ^2 39,5 vs 35,6, $p = 0,04$ comparado ao modelo clínico + severidade DAC). Pacientes com DAC não obstrutiva e SISnãocalc >3 tiveram altas taxas de eventos (HR 4,27, 95% CI 2,17-4,40, $p < 0,001$). **Conclusões:** escores tomográficos predizem eventos cardiovasculares no seguimento de longo prazo nos pacientes sintomáticos com suspeita de DAC. Nossos achados sugerem que, entre os pacientes com DAC obstrutiva, a presença de mais de 3 segmentos com placas não calcificadas está associada ao aumento do risco cardiovascular no longo prazo.

Descritores: doença das coronárias; tomografia; aterosclerose; vasos coronários; fatores de risco; prognóstico.

Abstract

Lima TP. *Long-term prognostic value of coronary computed tomography angiography: subanalysis of the CORE64 and CORE320 studies* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

Background: The prognostic determinants of coronary artery disease (CAD) include luminal obstruction severity, plaque burden and components, which can be assessed by coronary artery computed tomography angiography (CTA) scores. The role of CTA scores in the long-term prognosis of patients with stable symptoms is unknown. **Aim:** To evaluate the long-term prognosis value of CTA scores for cardiovascular events in symptomatic patients with suspected CAD referred for coronary CTA in two multicenter prospective studies – CORE 64 and CORE 320. **Methods:** Two hundred and twenty-two participants from Heart Institute (InCor) University of Sao Paulo Medical School of CORE64 and CORE320 studies, referred for clinically indicated invasive coronary angiography (ICA) for suspected or known CAD were enrolled. Coronary CTA were categorized as non-obstructive or obstructive CAD (greater than 50% stenosis), presence and extent of calcified, non-calcified and partially calcified plaques, using coronary CTA modified scores including all plaques or specific plaque types scores (Segmental Involvement Score - SIS, Segmental Stenosis Score - SSS, Gensini and CTA modified Leaman). The primary endpoint was major adverse cardiac events (MACE), defined as a composite of cardiovascular death, non-fatal acute coronary syndrome, hospitalization for heart failure, late revascularization (beyond 30 days of index conventional coronary angiography), non-fatal significant ventricular arrhythmia or cardiac arrest. **Results:** During a median follow-up of 6.8 (6.3-9.1) years, 73 patients met the composite end points of MACE. Cardiovascular death occurred in 9 (4.5%), non-fatal ACS in 14 (7.0%), revascularization in 31 (15.5%), hospitalization for heart failure in 11 (5.5%) and non-fatal significant VA or cardiac arrest in 8 (4.0%) patients. When individually added to clinical model on multivariate analysis, all CTA features remained significant, with the exception of SIS of calcified and mixed plaque (SIS_{Calc}, SIC_{Mixed}) and Gensini score. Compared to the clinical model, the highest model improvement was observed when added obstructive CAD (χ^2 35.6 vs 21.2, $p < 0.001$). Moreover, CTA multivariate models demonstrated comparable incremental values for the prediction of MACE ($\chi^2 > 30$), including the extent of non-calcified plaques (SIS_{Noncalc}). After further adjustment for the presence of obstructive CAD, SIS_{Noncalc} remained independently associated with MACE, presenting incremental prognostic value over clinical data and CAD severity (χ^2 39.5 vs 21.2, $p < 0.001$ for comparison with clinical model; and χ^2 39.5 vs 35.6, $p = 0.04$ for comparison with clinical + CAD severity). Patients with obstructive CAD and SIS_{Noncalc} > 3 were likely to experience events (HR 4.27, 95% CI 2.17-4.40, $p < 0.001$). **Conclusions:** Coronary CTA scores predict cardiovascular events in long-term follow-up in symptomatic patients with suspected or known CAD. Among patients with obstructive CAD, the presence of more than 3 non-calcified plaques segments is associated with increased cardiovascular risk in the long term.

Descriptors: coronary disease; tomography; atherosclerosis; coronary vessels; risk factors; prognosis.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), as doenças cardiovasculares (DCV) foram responsáveis, nas últimas décadas, por 30% dos óbitos, ou seja, mais de 17 milhões de pessoas em todo o mundo. As DCV deverão aumentar a incapacidade ajustada para anos de vida (DALYs) de 85 milhões de pacientes para 150 milhões em todo o mundo até 2020 ^(1, 2), levando a uma significativa queda da produtividade global. Dentre elas, a doença arterial coronária (DAC) é a principal contribuidora para esses dados, sendo também a principal causa de óbito em todo o mundo, com um aumento da prevalência em 35% desde 1990.

Dados recentes indicam que a DAC é responsável por 46% de óbitos cardiovasculares nos indivíduos do sexo masculino e 38% naqueles ⁽³⁾ do sexo feminino ⁽⁴⁾. Seguindo essa realidade global, a situação brasileira é bastante similar ao resto do mundo, principalmente aos dados norte-americanos, sendo as doenças cardiovasculares a causa de 29,5% dos óbitos em todo o território nacional ⁽⁵⁾.

Devido à alta prevalência de DAC, a identificação de indivíduos assintomáticos mais predispostos a desenvolver eventos é um dos maiores desafios da cardiologia atual para a definição da estratégia terapêutica.

Fator de risco pode ser definido como uma característica que o indivíduo apresenta, associada a um risco aumentado de desenvolver uma

doença específica, como aterosclerose coronária. Para ser clinicamente relevante, deve ser aceito como fator causal e modificável.

A maioria das ferramentas utilizadas na prática clínica (escores) para estimativa do risco cardiovascular no paciente assintomático inclui idade, sexo, tabagismo, diabetes, dislipidemia e hipertensão arterial; algumas levam também em consideração características clínicas e demográficas. Entre as várias opções existentes temos o *Framingham Risk Score*, *Escore de Risco Global (ERG)*, *European Score*, *ASCVD score* e o *Risco pelo Tempo de Vida (RTV)* ⁽⁶⁾. Outros escores como o *CAD consortium* ⁽⁷⁾ e o *Diamond Forrester* ⁽⁸⁾ são utilizados para prever doença arterial coronária obstrutiva no paciente com dor torácica. Sekhri et al. ⁽⁹⁾ publicaram um modelo de prognóstico em 10 anos para pacientes com suspeita de angina que se apresenta com dor torácica.

Uma das principais limitações inerentes a todos os escores é que eles assumem efeitos constantes para diferentes idades e diferentes níveis de outros fatores, podendo subestimar ou superestimar o risco real do paciente ⁽¹⁰⁾.

Algumas características na história clínica e exames complementares podem ajudar a melhorar a acurácia diagnóstica de DAC e também auxiliar na re-estratificação de risco cardiovascular e auxiliar no prognóstico do paciente. Sabemos que a função ventricular esquerda, extensão e gravidade da carga aterosclerótica coronariana, extensão da isquemia e presença de placa rota são os principais estratificadores de risco cardiovascular no

quadro de angina estável, sendo todos eles derivados de exames complementares.

A característica da placa e a quantificação da carga aterosclerótica estão entre os mais importantes preditores independentes de morbimortalidade e prognóstico cardiovascular, tanto em pacientes de prevenção primária quanto em prevenção secundária, como demonstrado pelo estudo PROSPECT ⁽¹¹⁾.

Estudos prévios apontaram um maior risco relativo de síndrome coronária aguda naqueles pacientes com características específicas de placas ateroscleróticas, tendo, inclusive, um risco maior do que em relação ao grau de redução luminal promovido pela placa. Essas características foram consideradas como possível causa de ruptura da placa com maiores taxas de eventos cardiovasculares ^(12, 13). Nesse cenário, temos poucos dados na literatura correlacionando os critérios tomográficos com prognóstico no seguimento de longo prazo.

Os métodos disponíveis para essa quantificação são: a angiografia coronária convencional, que, por avaliar somente o lúmen arterial, sofre significativas limitações na real identificação da carga aterosclerótica; o ultrassom intracoronário (USIC), com a quantificação do volume percentual de ateroma (VPA); a angiotomografia das artérias coronárias (TCCor), que, devido a sua alta resolução, é capaz de avaliar o grau de redução luminal, o número de segmentos coronarianos acometidos e também a parede da artéria coronária, identificando e discriminando os componentes da placa aterosclerótica.

1.1 Angiotomografias computadorizadas das artérias coronárias

1.1.1 Escore de cálcio

A associação entre a calcificação da parede vascular e doença vascular é bem conhecida por anatomistas e patologistas há centenas de anos. Na década de 50 Blankenhorn et al. ⁽¹⁴⁾ demonstraram a calcificação coronária *in vivo* pela fluoroscopia, mas somente na década de 80 Margolis et al. ⁽¹⁵⁾, em um relato de 800 casos, demonstraram a associação entre a presença de calcificação coronária e o aumento do risco cardiovascular. Sabemos hoje que a calcificação coronária se correlaciona com a carga de placa aterosclerótica total e prognóstico do indivíduo ⁽¹⁶⁻²⁰⁾.

Apesar de o CAC não ser um marcador direto de placa vulnerável em risco de ruptura, quanto maior for a contagem de cálcio, maior será o potencial para o aumento do número de placas potencialmente ricas em lipídios, sendo essas fortemente relacionadas a síndromes coronárias agudas. A ausência de CAC está associada a muito baixa probabilidade de estenose coronária significativa (estenose > 50%) chegando a menos de 1% dos casos ^(21, 22).

O CAC é o hoje o método mais acurado para determinação correta do risco de desfechos cardiovasculares, reclassificando corretamente uma grande proporção de pacientes com risco de DAC. Essa reclassificação proveniente do CAC pode influenciar tanto no prosseguimento da

investigação com a utilização de outros métodos quanto influenciar no tratamento e nas metas terapêuticas.

As principais diretrizes recomendam que, em indivíduos assintomáticos com CAC < 100, não se justifica prosseguir a investigação de DAC com nenhuma prova isquêmica. Já em pacientes com CAC > 400 é indicada a realização de um teste de estresse como a cintilografia miocárdica ⁽³⁾. Além disso, Nasir et al. demonstraram que quase metade dos indivíduos que utilizavam estatinas por apresentar alto risco cardiovascular, de acordo com as diretrizes atuais do ACC/AHA, com a realização do CAC podem ser reclassificados para níveis mais baixos, não se fazendo necessário o uso de estatinas ⁽²³⁾.

1.1.2 Angiotomografia de coronárias

A TCCor é um exame que vem obtendo espaço com a melhora da tecnologia das máquinas, principalmente em relação à melhora da resolução espacial e temporal. Atualmente este exame é realizado de forma rápida, segura e com baixa dose de radiação ionizante ⁽²⁴⁾.

Por ser método anatômico, seu excelente desempenho diagnóstico se deve à boa acurácia para avaliar a presença de estenoses, além de visualizar de forma adequada a característica da placa aterosclerótica. Destaca-se ainda seu alto VPN (96 a 100%), reforçando a indicação na exclusão de DAC ^(25, 26).

Um grande número de estudos avaliou a acurácia diagnóstica da TCCor na detecção de estenose coronária. Destes, três estudos multicêntricos se destacam.

O ACCURACY (*Assessment by Coronary Computed Tomography Angiographic*)⁽²⁷⁾ incluiu 230 pacientes sintomáticos. A sensibilidade foi de 95% e a especificidade de 83%. VPP variou de 48 a 64% e VPN foi da ordem de 99%. Outro estudo, incluiu 360 pacientes com prevalência de 58% de DAC obstrutiva. Nesse, a sensibilidade foi de 99%, com especificidade de 64%⁽²⁸⁾.

O estudo CORE 64 (*Diagnostic Performance of Coronary Angiography by 64-Row CT*)⁽²⁹⁾ incluiu 291 pacientes com suspeita de DAC obstrutiva e CAC <600 e comparou a TCCor quantitativa com a angiografia coronária convencional quantitativa como padrão-ouro. Na detecção de estenose maior ou igual a 50% a TCCor mostrou boa acurácia, com uma área sob a curva ROC 0,93. A sensibilidade foi de 85% e a especificidade de 90%. VPP e VPN foram de 91% e 83%, respectivamente.

1.1.3 TCCor e prognóstico

Segundo as principais diretrizes, uma importante recomendação para realização da TCCor é baseada na capacidade de detecção de estenose coronária.

Informações como característica e carga de placa aterosclerótica, remodelamento positivo, presença de placas de baixa atenuação, sinal

“napkin-ring” e padrão de calcificação coronária podem auxiliar na acurácia, além de identificar aquelas placas com maior potencial de vulnerabilidade e chance de evoluir com síndrome coronária aguda ^(12, 30-33). Uma das limitações da TCCor é que a resolução espacial ainda não permite a identificação da capa fibrosa, ou seja, ainda não é possível a caracterização do fibroateroma de capa fina ⁽³⁴⁾.

Apesar da evidência de maior potencial de instabilidade para algumas placas ateroscleróticas, poucos estudos avaliaram, com poder estatístico suficiente e adjudicação adequada, o prognóstico de longo prazo da TCCor nos pacientes com suspeita clínica de DAC.

Estudos prévios ⁽³⁵⁻³⁸⁾ com angiotomografia de coronárias demonstraram o valor prognóstico dos escores tomográficos na predição de eventos cardiovasculares. No entanto, de forma geral tais estudos têm um seguimento curto com uma população não controlada.

O registro CONFIRM (*Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes*) avaliou mais de 23 mil pacientes com seguimento médio de 2,3 anos e demonstrou que a presença e extensão da aterosclerose está associada com mortalidade. A limitação daquele estudo é que outras informações de relevância prognóstica não estão disponíveis e, por se tratar de registro, parte significativa dos dados podem ser considerados como imputados ^(37, 39).

2 Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 Avaliar o prognóstico de longo prazo para eventos cardiovasculares em uma coorte de pacientes que realizaram angiotomografia das artérias coronárias, participantes dos estudos CORE64 e CORE320.

2.2 Investigar escores de comprometimento e extensão da doença aterosclerótica coronária avaliados pela angiotomografia de coronárias como preditores da evolução clínica e de eventos cardiovasculares.

3 Métodos

3 MÉTODOS

3.1 População do estudo

Estudo de coorte retrospectiva e seguimento prospectivo nos pacientes avaliados no InCor-HCFMUSP, submetidos a angiotomografia de coronárias e que participaram de dois estudos multicêntricos previamente aprovados pela comissão de ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, denominados CORE64 ⁽²⁹⁾ (*Diagnostic Performance of Coronary Angiography by 64-Row CT*) e CORE320 ⁽⁴⁰⁾ (*Computed tomography angiography and perfusion to assess coronary artery stenosis causing perfusion defects by single photon emission computed tomography: the CORE320 study*).

O estudo CORE64 teve como objetivo principal verificar a acurácia da TCCor com 64 colunas de detectores (Aquilion, Toshiba Medical Systems, Otawara, Japan) em identificar estenose luminal coronária $\geq 50\%$ em comparação com a angiografia coronária invasiva nos pacientes com suspeita de doença arterial coronária. Participaram do protocolo 9 centros de 7 países diferentes, sendo 3 nos Estados Unidos e 1 em cada um dos seguintes países: Alemanha, Japão, Cingapura, Holanda, Canadá e Brasil. O Brasil foi representado pelo Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HC/FMUSP), responsável pela inclusão do maior número de pacientes (115 do total de 291 pacientes

elegíveis para realizar TCCor). Todos os pacientes eram sintomáticos, com suspeita significativa de doença coronária obstrutiva, idade \geq 40 anos e com indicação clínica de angiografia coronária invasiva planejada para até 30 dias seguintes à inclusão.

O estudo CORE320 teve como objetivo principal avaliar a acurácia diagnóstica da análise combinada de anatomia e perfusão miocárdica por tomografia realizada em tomógrafo com 320 colunas de detectores (Aquilion ONE, Toshiba Medical Systems, Otawara, Japan) em comparação com angiografia coronária invasiva associada à cintilografia de perfusão miocárdica (SPECT). Participaram desse projeto 16 centros de 8 países, totalizando 391 pacientes elegíveis. Desses, o Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HC/FMUSP) foi responsável pela inclusão de 106 pacientes.

Todos os 221 pacientes do InCor nos dois estudos – e que constituem a amostra deste estudo – foram acompanhados pelo mesmo orientador desta tese de doutorado.

Os 16 centros receberam aprovação prévia por suas comissões científicas e comitês de ética e pesquisa locais. Os estudos CORE64 e CORE320 estão registrados na CAPPesq sob os números 1064/06 e 0353/09, respectivamente.

3.1.1 Critérios de inclusão, exclusão e protocolo de aquisição

Como este projeto é uma subanálise de dois grandes estudos multicêntricos, os critérios de inclusão, exclusão, o preparo do paciente e o protocolo para aquisição dos exames estão detalhados em publicações prévias^(29, 40-44); porém, em síntese, foram incluídos pacientes com suspeita clínica de doença coronária obstrutiva e referidos para angiografia coronária invasiva. Os critérios de exclusão foram aqueles considerados como contraindicação à realização da angiotomografia de artérias coronárias, como, por exemplo, insuficiência renal com clearance abaixo de 60ml/min/1,72m², história de reação alérgica ao contraste e arritmia cardíaca, como fibrilação atrial.

3.2 Análise dos dados tomográficos

3.2.1 Análise da angiografia coronária pela TCCor

Os dados brutos dos exames foram extraídos do PACS institucional do InCor ou do PACS externo aprovado pelos órgãos reguladores locais e internacionais denominado WebPAX (WebPAX, Heart Imaging Technologies, LCC). As imagens foram enviadas ao software VitreaFx (Vital Images Inc, Plymouth, USA) para serem analisadas.

As imagens da TCCor foram avaliadas por dois médicos especialistas com no mínimo dois anos de treinamento específico em angiotomografia de

coronária e os mesmos não conheciam as informações clínicas e angiográficas dos pacientes. Em caso de dúvida ou discordância, o resultado final era decidido baseado na avaliação de um terceiro observador experiente.

A calcificação das artérias coronárias foi definida como estrutura com densidade acima de 130 HU em 3 pixels adjacentes ($\geq 1\text{mm}^2$) e o escore de cálcio total foi obtido pela somatória dos escores de cada segmento coronariano, utilizando-se o método previamente descrito por Agastston et al. ⁽⁴⁵⁾.

Para a coleta dos dados foram utilizadas as segmentações das artérias coronárias baseadas no estudo CORE64 e no modelo recomendado pelo SCCT - *Society of Cardiovascular Computed Tomography* ⁽⁴⁶⁾ (Figura 1). A segmentação deste presente estudo permite a adequação para análise do dados em qualquer uma das principais referências propostas na literatura (Tabela 1 do apêndice). Para a análise final padronizamos a segmentação de acordo com a novas recomendações do SCCT ⁽⁴⁷⁾.

Para a análise das artérias coronárias utilizamos avaliação bidimensional manual nos diversos planos em 2D por meio da *reformatação multiplanar (MPR)* e a *reformatação multiplanar curva (CPR)* e tridimensional automática modificada, baseada na avaliação, mediante a aplicação do chamado “*vessel probe* automático”, que foi previamente descrita ⁽⁴⁸⁾.

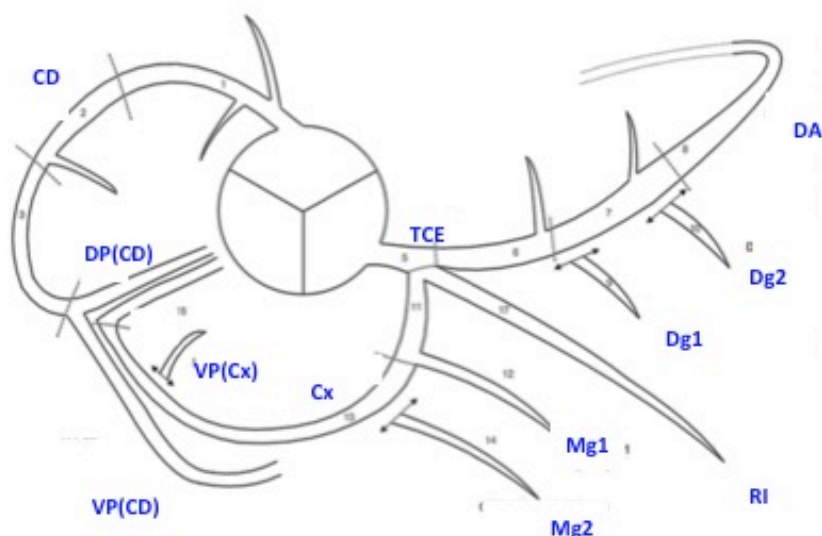


Figura 1 - Diagrama de segmentação coronária de acordo com o SCCT. As linhas pontilhadas representam a divisão entre os segmentos arteriais. A abreviação de cada segmento pode ser encontrada na lista de abreviaturas

3.2.2 Análise da composição da placa aterosclerótica

Várias técnicas foram descritas para a caracterização da placa aterosclerótica pela TCCor, inclusive com validação frente a métodos como IVUS e histologia virtual ⁽⁴⁹⁻⁵⁵⁾. O conhecimento da morfologia e composição da placa é importante para avaliação daquelas consideradas possuidoras de características de alto risco para evento cardiovascular ⁽⁵⁶⁻⁶⁰⁾.

As diretrizes do SCCT ⁽⁴⁷⁾ recomendam que as placas sejam descritas como não calcificadas, mistas ou calcificadas (Figura 2). Porém, para facilitar a coleta dos dados e posteriormente reagrupar de acordo com o

escore a ser utilizado, classificamos a placa aterosclerótica em 5 subtipos baseados na sua composição:

- placa não calcificada
- placa mista predominantemente não calcificada
- placa mista (50-50%)
- placa mista predominantemente calcificada
- placa calcificada

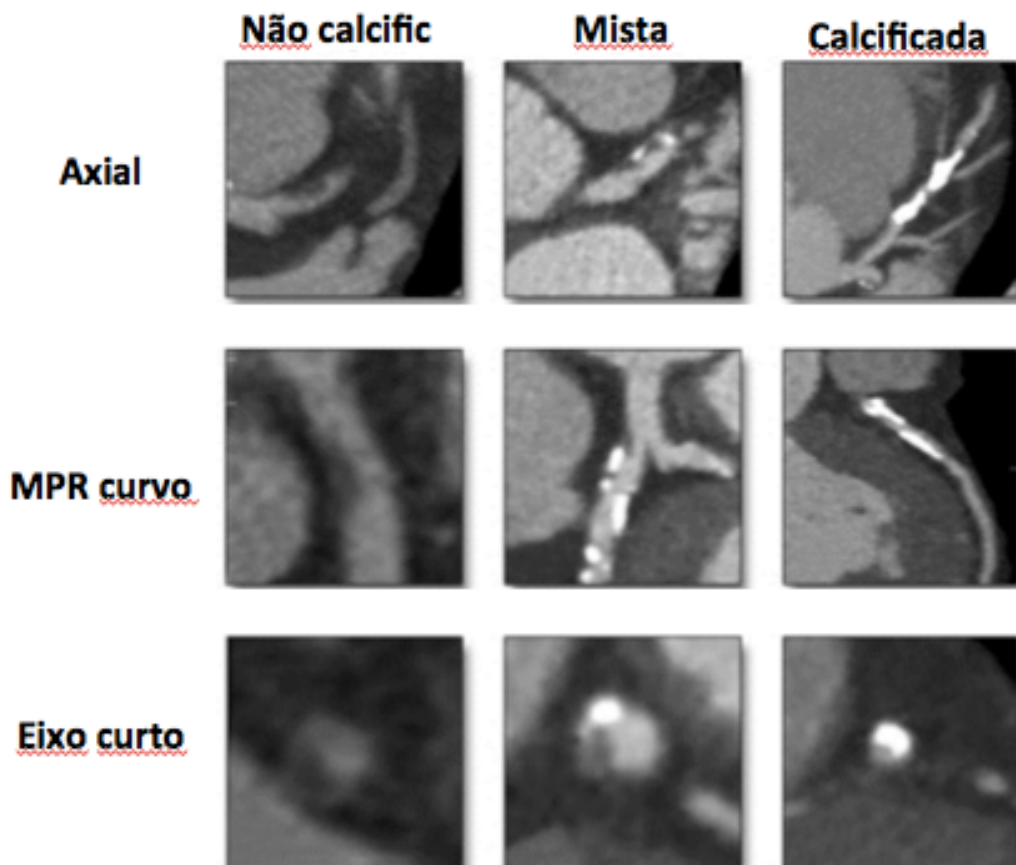


Figura 2 - Composição da placa aterosclerótica nos diversos planos tomográficos

3.2.3 Análise da estenose coronária

Foram avaliados todos os seguimentos com diâmetro luminal ≥ 2 mm e realizada análise quanto à presença de estenose, utilizando-se a seguinte graduação proposta pela diretriz do SCCT⁽⁴⁷⁾:

0- normal: ausência de placa e ausência de redução luminal

1- redução luminal mínima: placa com $< 29\%$ de redução luminal

2- redução luminal discreta: de 30 a 49%

3- redução luminal moderada: de 50% a 69%

4- redução luminal importante: $\geq 70\%$ até 99%

5- oclusão: 100%

3.3 Escores de risco pela angiotomografia de coronárias

Selecionamos da literatura diferentes escores tomográficos^(38, 61-65) que demonstraram valor diagnóstico (boa correlação com outros métodos) e prognóstico para quantificação da carga aterosclerótica, extensão e a gravidade da doença arterial coronária.

3.3.1 *Segment Involvement Score (SIS) - Escore de Envolvimento Segmentar*

Avaliamos a extensão da DAC pelo número de segmentos afetados, sem considerar o grau de estenose. Esse escore avalia o número de

segmentos, apresentando qualquer placa aterosclerótica, independentemente da gravidade da lesão ou porcentagem de redução luminal. É graduado de 0 (exame normal, sem placa) a até o máximo de segmentos envolvidos. Quanto maior o escore, maior a carga de placa coronária ^(36, 66).

3.3.2 Segment Stenosis Score (SSS) - Escore de Estenose Segmentar

Utilizamos este escore como uma avaliação da gravidade global da doença coronária pelo grau da estenose dos segmentos envolvidos, estimado pelo diâmetro luminal. Cada segmento coronário recebe uma pontuação de acordo com a porcentagem de estenose e o escore final do paciente é a soma de cada segmento. Quanto maior o escore, maior a gravidade da DAC obstrutiva ^(36, 66).

A pontuação é feita da seguinte maneira:

0 = ausência de doença

1 = doença não obstrutiva (estenose <50%)

2 = redução luminal moderada (estenose 50-69%)

3 = redução luminal importante (estenose \geq 70%)



Segment Involvement Score (SIS)

(número de segmentos com placa)

$$\text{SIS: } 1 + 1 + 1 = 3$$

Segment Stenosis Score (SSS)

(grau de estenose)

sem estenose/placas	= 0
estenose < 50%	= 1 ponto
estenose 50 - 70%	= 2 pontos
estenose > 70%	= 3 pontos

$$\text{SSS: } 1 + 2 + 1 = 4$$

Figura 3 - Exemplo demonstrando a representação dos valores de SIS e SSS somente para a artéria descendente anterior. O valor final de cada escore é a somatória de todos os segmentos acometidos

3.3.3 Escore de Gensini modificado

Gravidade e localização da estenose (importância da estenose em relação à área de miocárdio dependente da lesão) são consideradas nesse escore. Derivado dos estudos com angiografia invasiva, este escore atribui um peso maior para lesões mais graves. Os pesos também são atribuídos dependendo da dominância (se direita ou esquerda), tamanho e importância do vaso, além do território miocárdico em risco. O escore total é a soma do

produto de cada segmento. Quanto maior o escore, maior a gravidade da DAC obstrutiva ⁽⁶⁷⁾.

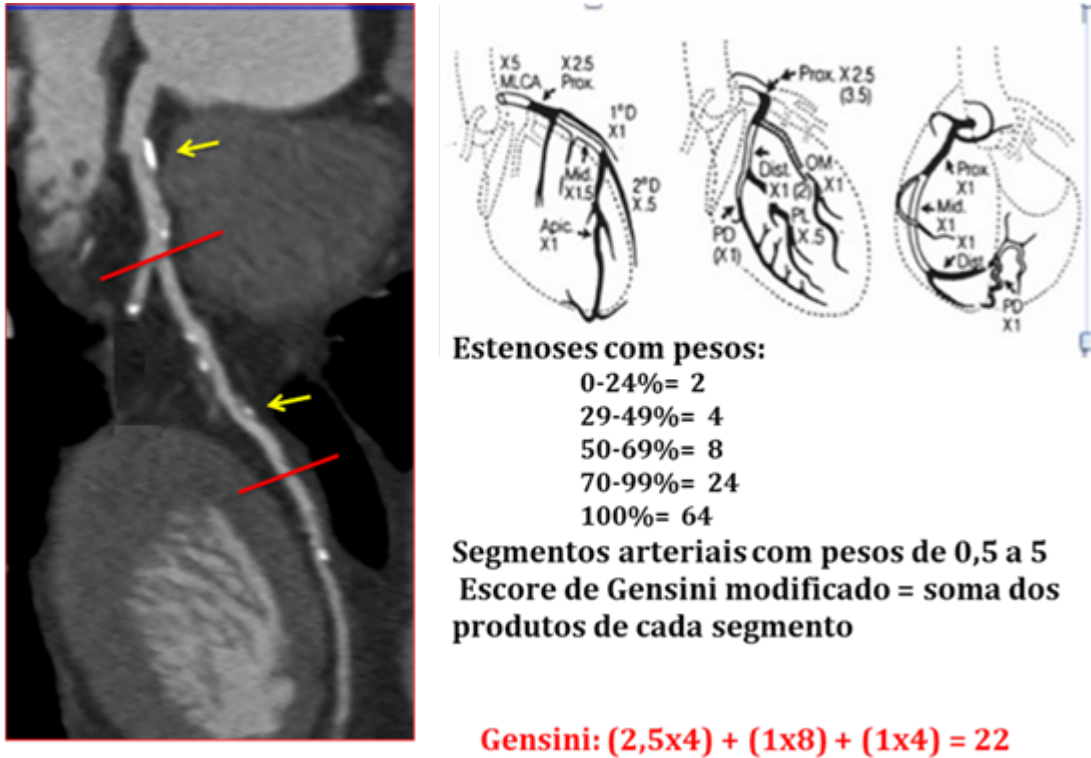


Figura 4 - Exemplo demonstrando a representação do valor do escore de Gensini somente para a artéria descendente anterior. O valor final de cada escore é a somatória de todos os segmentos acometidos

3.3.4 Escore de Leaman tomográfico

É um escore desenvolvido para a tomografia que utiliza informações sobre a localização da lesão, característica da placa e grau de estenose, permitindo quantificar a carga aterosclerótica coronária total e identificar os preditores clínicos secundários a alta carga de placa na população com suspeita de DAC e encaminhada para realização de TCCor. Esse escore se correlaciona com a gravidade da DAC e a carga de placa coronária de modo que, quanto maior o escore, mais grave é a DAC obstrutiva e a carga de placa ⁽⁶⁸⁾.

A metodologia para o cálculo desse escore é baseada em 3 fatores e cada um deles recebe pesos específicos. Esses fatores são:

1. Localização da placa de acordo com a dominância, de forma que os segmentos envolvendo maior território coronário recebem maior peso.
2. Característica da placa: placas calcificadas recebem peso 1 e placas mistas e não calcificadas recebem peso 1.5.
3. Grau de estenose: placas não obstrutivas (estenose <50%) têm peso 0.615 e placas obstrutivas (estenose \geq 50%) têm peso 1.0.



- **Dominância:**
 - A dominância direita e os segmentos proximais possuem maior peso.
- **Placas:**
 - Peso 1,5 - placa não calcificada e mista
 - Peso 1,0 - placa predomin calcific e calcificada
- **Estenoses:**
 - Peso 1,0 - estenose \geq 50%
 - Peso 1,0 - estenose $<$ 50%

Leaman:

$$(3,5 \times 1,0 \times 0,615) + (2,5 \times 1,5 \times 1,0) + (1,0 \times 1,0 \times 0,615) = 6,515$$

Figura 5 - Exemplo demonstrando a representação do valor do escore de Leaman somente para a artéria descendente anterior. O valor final de cada escore é a somatória de todos os segmentos acometidos

3.4 Seguimento do Paciente

Esta fase foi realizada de forma cega, na qual o responsável pela análise do exame de tomografia não tinha conhecimento sobre os eventos dos pacientes. Todos os eventos registrados foram adjudicados de forma independente por uma coordenadora de pesquisa experiente e por uma médica cardiologista. Quando houve discordância, a adjudicação do evento foi realizada por consenso.

O contato foi realizado através da coleta de dados no prontuário eletrônico hospitalar e por meio de ligações telefônicas. A data do último

contato foi registrada para definição do tempo de seguimento e posterior análise. Quando não foi possível obter informações através desses dois meios, lançamos mão do envio de cartas para o endereço registrado no momento da inclusão no estudo. Foram realizadas pelo menos 3 tentativas de envio de cartas para esses pacientes. Sendo nosso seguimento de muito longo prazo, verificaram-se mudanças de telefones e endereços dos pacientes, resultando em uma perda no seguimento deles, uma vez que não foi possível qualquer tipo de contato.

3.5 Definições

Esta etapa foi utilizada para homogeneizar a coleta dos dados da história clínica atual e dos eventos cardiovasculares registrados.

Para a coleta da história clínica atual foram considerados sinais e sintomas sugestivos de angina e/ou insuficiência cardíaca. Para isso, utilizamos os critérios internacionalmente aceitos para esses diagnósticos ⁽⁶⁹⁻⁷²⁾.

As variáveis consideradas para avaliação dos eventos são provenientes dos estudos originais CORE64 e CORE320. Essas foram: óbito, infarto não fatal, morte súbita abortada (PCR ressuscitada), revascularização miocárdica cirúrgica (RM), angioplastia transluminal percutânea (ATC), revascularização arterial periférica, sintomas de insuficiência cardíaca, insuficiência renal, hospitalização por angina,

hospitalização por síndrome coronária aguda, neoplasias e acidente vascular cerebral não fatal.

3.5.1 Óbito

Os óbitos foram identificados através das informações contidas no prontuário eletrônico hospitalar. Nos casos em que o evento ocorreu fora do InCor, as informações referentes ao óbito foram colhidas por meio do contato com familiares de primeiro grau, em razão das tentativas de contato telefônico com todos os pacientes.

Por fim, conseguimos informações através do Sistema de Informações sobre Mortalidade –SIM – da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo.

3.5.2 Infarto

Para o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio foram utilizados os critérios da terceira definição universal ⁽⁷³⁾.

3.5.3 Morte súbita abortada / arritmias ventriculares

É a ocorrência de uma parada cardiorrespiratória assistida e revertida ⁽⁷⁴⁾. Em alguns casos, a síncope de etiologia não conhecida deve ser encarada como morte súbita abortada espontaneamente revertida. Para ser considerada arritmia ventricular, o eletrocardiograma compatível deveria

ser avaliado por um cardiologista. Nesses casos se faz necessário investigar primariamente causas cardiovasculares.

3.5.4 Revascularização miocárdica cirúrgica (RM)

Todos os procedimentos de RM foram considerados eventos, independentemente do número de enxertos implantados ou se tratou de procedimento combinado com outra cirurgia (ex: valvar) ou angioplastia (procedimento híbrido).

3.5.5 Angioplastia transluminal percutânea (ATC)

Foram considerados ATC todos os procedimentos nos quais fosse necessário o implante de stent coronário ou somente tratamento com balão. O tipo e a quantidade de stents implantados não foram contemplados para avaliação.

3.5.6 Insuficiência cardíaca (IC)

É definida como disfunção cardíaca que ocasiona inadequado suprimento sanguíneo para atender necessidades metabólicas tissulares, na presença de retorno venoso normal, ou fazê-lo somente com elevadas pressões de enchimento. Essa definição está de acordo com as diretrizes brasileiras ⁽⁷⁵⁾.

3.6 Análise estatística

As características basais foram expressas como mediana \pm DP ou frequência (percentagem). A suposição de normalidade para variáveis contínuas foi avaliada graficamente por plot Q-Q e confirmada usando o teste de Shapiro-Wilk e, para comparações, utilizando-se o teste-t de dois modelos (ou teste de Wilcoxon). Para avaliar as diferenças nas variáveis categóricas, foram utilizados os testes qui-quadrado (ou teste exato de Fisher).

As curvas de sobrevida para o desfecho composto foram geradas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas utilizando o teste log-rank para as diferentes categorias de DAC (ausência de doença coronária, DAC não obstrutiva e DAC obstrutiva) com ponto de corte ≤ 5 ou > 5 para SIS, SSS e LeSc^(36, 76). O tempo do primeiro evento para cada uma dessas variáveis foi feito por meio da utilização do modelo de regressão proporcional de Cox e medido a partir do dia da realização da tomografia. Modelos de risco univariados de Cox e Hazard foram utilizados para testar a associação entre os preditores de risco e MACE. A hipótese de riscos proporcionais foi conferida pelo *Schoenfeld plot* para cada variável independente. Um modelo clínico de Cox foi criado a partir das variáveis clínicas relevantes (utilizamos idade, sexo masculino, IMC, história clínica, frequência cardíaca e ECG alterado), utilizados os critérios de Akaike, através de uma pesquisa exaustiva onde exploramos o melhor conjunto de modelos⁽⁷⁷⁾. A razão de verossimilhança, o qui-quadrado e os valores de p foram usados para

comparação dos modelos aninhados quando cada dado tomográfico (ou escore) foi adicionado ao modelo clínico. Um modelo final foi desenvolvido adicionando DAC obstrutiva ao número de placas não calcificadas (SISnãocalc > 3). Também analisamos a característica das curvas com a informação dos critérios de Akaike para comparar os modelos tomográficos (não aninhados). Finalmente, analisamos as diferenças entre os MACE com um seguimento menor e maior que 3 anos. Essa análise exploratória *post hoc* teve seu ponto de corte definido baseado na inspeção visual das curvas de Kaplan-Meier.

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando a linguagem R versão 3.4.3 (*The R Foundation for Statistical Computing*, Viena, Áustria), considerado o valor de $p < 0,05$ estatisticamente significativo.

4 Resultados

4 RESULTADOS

4.1 Características clínicas e demográficas

Estratificamos as características clínicas e demográficas de acordo com a presença ou ausência de MACE. Dos 222 pacientes em nosso estudo, 23 (10,4%) foram excluídos, sendo que 22 (9,5%) foram excluídos por perda de seguimento e 1 (0,9%) por qualidade de imagem inadequada. A idade média foi de 58 ± 7 anos, havendo maioria de pacientes do sexo masculino (62%).

De forma geral, a população do nosso estudo é constituída por pacientes sintomáticos e que apresentam alta prevalência de hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia. A probabilidade pré-teste de DAC mostrou-se intermediária em 56% dos pacientes, não havendo diferença entre os grupos.

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas de acordo com a presença de MACE

	Total de pacientes (n = 199)	Sem MACE (n = 126)	Com MACE (n = 73)	Valor- p
Idade (anos)	58±7.0	58±7.0	58±7	0.42
Sexo masculino, n°. (%)	123 (62)	74 (59)	49 (67)	0.30
IMC [†] , kg/m ²	29±4	29±4	29±4	0.65
FC [‡] , bpm	66±11	65±11	67±11	0.12
PAS [‡] , mmHg	134±20	135±21	133±20	0.57
PAD [‡] , mmHg	81±13	82±13	81±12	0.53
Incluídos estudo				0.99
CORE 64, n°. (%)	99 (49)	63 (50)	36 (49)	
CORE 320, n°. (%)	100 (51)	63 (50)	37 (51)	
Hipertensão, n°. (%)	162 (81)	101 (80)	61 (84)	0.69
Diabetes, n°. (%)	71 (36)	36 (29)	35 (48)	0.009
Dislipidemia, n°. (%)	113 (57)	68 (54)	45 (62)	0.37
Tabagismo atual, n°. (%)	48 (24)	24 (19)	24 (33)	0.04
HxFDAC [‡] , n°. (%)	55 (28)	34 (27)	21 (29)	0.91
DAC prévia, n°. (%)	49 (25)	26 (21)	23 (31)	0.12
Sintomas de dor torácica				0.48
Ausência angina, n°. (%)	48 (24)	28 (22)	20 (27)	
Atípica, n°. (%)	70 (35)	48 (38)	22 (30)	
Típica, n°. (%)	81 (41)	50 (40)	31 (43)	
Probabilidade pré-teste				0.97
Baixa	54 (27)	34 (27)	20 (27)	
Intermediária	111 (56)	71 (56)	40 (55)	
Alta	34 (17)	21 (17)	13 (18)	
Medicamentos				
iECA/BRA [‡] , n°. (%)	113 (57)	66 (53)	47 (64)	0.13
Betabloqueador, n°. (%)	160 (83)	101 (80)	59 (80)	0.62
AAS [‡] , n°. (%)	173 (87)	109 (87)	64 (88)	0.98
Estatina, n°. (%)	165 (83)	103 (82)	62 (85)	0.69
ECG alterado, n°. (%)	107 (54)	65 (52)	42 (58)	0.51

Os valores são n°. = frequência, (%) = percentil

† Índice de Massa Corporal = peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros

‡ FC = Frequência Cardíaca; PAS = Pressão Arterial Sistólica; PAD = Pressão Arterial Diastólica; HxFDAC = história Familiar de Doença Arterial Coronária; iECA = inibidor da enzima de conversora da angiotensina; BRA = Bloqueador do receptor da angiotensina II; AAS = Ácido Acetilsalicílico

Os pacientes que perderam seguimento eram um pouco mais jovens (54 ± 7 anos) do que os que completaram o seguimento do estudo (58 ± 7 anos). As outras características clínicas e tomográficas não apresentavam diferença significativa, o que não prejudicou a análise deste estudo (Tabela 2).

Tabela 2 - Características clínicas e demográficas entre os pacientes que completaram e perderam seguimento

	Seguimento completo (n = 199)	Seguimento incompleto (n = 21)	Valor-p
Idade (anos)	58±7	54±7	0.02
Sexo masculino, n ^o . (%)	123 (62)	14 (67)	0.84
IMC [†] , kg/m ²	29±4	28±4	0.63
Hipertensão, n ^o . (%)	162 (81)	16 (76)	0.77
Diabetes, (%)	71 (36)	6 (29)	0.68
Dislipidemia, n ^o . (%)	68 (54)	45 (62)	0.37
Tabagismo atual, n ^o . (%)	48 (24)	4 (19)	0.78
HxFDAC [¶] , n ^o . (%)	55 (28)	4 (19)	0.60
DAC prévia, n ^o . (%)	49 (25)	3 (14)	0.42
DAC obstrutiva	122 (61)	10 (48)	0.25
doença em 1-vaso	37 (19)	5 (19)	0.56
doença em 2-vasos	39 (20)	3 (14)	0.40
doença em 3-vasos	46 (23)	2 (10)	0.12
SIS>5	92 (46)	5 (24)	0.08
SSS>5	113 (57)	7 (33)	0.07
LeSc>5	127 (64)	13 (62)	0.99

Os valores são n^o = frequência, (%) = percentil

† Índice de Massa Corporal = peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros

¶ HxFDAC = história Familiar de Doença Arterial Coronária

4.2 Avaliação da angiotomografia

4.2.1 Resultados da angiotomografia

A angiotomografia de coronárias foi realizada no tomógrafo de 64 cortes em 99 pacientes (49%) e tomógrafo de 320 cortes em 100 pacientes (51%). Somente 27 pacientes (14%) não apresentavam doença arterial coronária. DAC obstrutiva estava presente em 122 pacientes (61%), sendo que destes 75 possuíam doença multiarterial.

Todos os escores tomográficos foram estatisticamente maiores nos pacientes com eventos cardiovasculares (MACE). Quase a metade dos pacientes apresentava DAC extensa (SIS>5). De forma geral, os pacientes com MACE tinham mais placas não calcificadas (SISnãocalc médio de 2,2±2,6) em relação às placas mistas ou calcificadas. Os resultados da angiotomografia de coronárias estão demonstrados na Tabela 3.

Tabela 3 - Resultados da angiotomografia de coronárias

	Total de pacientes (n = 199)	Sem MACE (n = 126)	Com MACE (n = 73)	Valor-p
Ausência de DAC [†]	27 (14)	24 (19)	3 (4)	0.001
DAC não obstrutiva	50 (25)	40 (32)	11 (15)	0.009
DAC obstrutiva	122 (61)	62 (49)	60 (82)	<0.001
doença em 1-vaso	37 (18)	23 (18)	14 (19)	0.87
doença em 2-vasos	39 (20)	18 (14)	21 (29)	0.01
doença em 3-vasos	46 (23)	21 (17)	25 (34)	0.005
SIS [†]	5.9±4.7	4.8±4.3	8.0±4.5	<0.001
SIS>5	92 (46)	45 (36)	47 (64)	<0.001
SIScalc [†]	1.6±2.3	1.3±1.8	2.2±2.9	0.04
SISMista [†]	2.1±2.6	1.7±2.4	2.7±2.9	0.004
SISnãocalc [†]	2.2±2.6	1.7±2.2	3.1±3.0	<0.001
SSS [†]	9.9±9.3	7.7±8.7	13.9±9.0	<0.001
SSS>5	113 (57)	57 (45)	56 (77)	<0.001
Gensini	45.4±59.6	36.1±59.8	61.4±56.1	<0.001
LeSc [†]	9.0±9.3	7.3±6.7	11.9±6.3	<0.001

[†]DAC = Doença Arterial Coronária; SIS = total de segmentos coronarianos com placas; SIScalc = total de segmentos coronarianos com placas calcificadas; SISnãocalc = total de segmentos coronarianos com placas não calcificadas; SISMista = total de segmentos coronarianos com placas mistas; SSS = escore de estenose segmentar; LeSc = Leaman score

4.3 Características dos eventos no seguimento

Durante o seguimento mediano de 6,8 anos (IC: 6,3 – 9,1 anos), 73 pacientes evoluíram com desfecho composto por MACE (Tabela 4). Óbito cardiovascular ocorreu em 9 pacientes (4,5%); síndrome coronariana aguda não fatal em 14 pacientes (7,0%); hospitalização por insuficiência cardíaca em 11 pacientes (5,5%); arritmias ventriculares não fatais e morte súbita abortada em 8 pacientes (4,0%).

Os pacientes que evoluíram com MACE tinham maior prevalência de diabetes e história de tabagismo (Tabela 1). História progressiva de DAC também estava associada a eventos (Tabela 5). Ao considerar os preditores univariados, todas as características da TCCor estavam significativamente associadas a MACE (Tabela 5).

Tabela 4 - Características dos eventos no seguimento

Eventos (10-anos seguimento)	Nº (%) de pacientes
Eventos cardíacos maiores	(n = 73/199)
Óbito cardiovascular	9 (4.5)
SCA [¶] não fatal	14 (7)
Revascularização	31 (15.5)
Hospitalização por IC [¶]	11 (5.5)
AR [¶] não fatais ou MS [¶] abortada	8 (4)

Os valores são nº = frequência, (%) = percentil

[¶] SCA = Síndrome Coronariana Aguda; IC = Insuficiência Cardíaca; AR = Arritmias Ventriculares; MS = Morte Súbita

Tabela 5 - Preditores univariados de MACE

Variável	HR (IC 95%)	valor-p
Idade*	1.00 (0.97-1.04)	0.56
Sexo masculino	1.31 (0.81-2.15)	0.27
IMC [†] *	1.00 (0.95-1.06)	0.77
Hipertensão	1.19 (0.64-2.21)	0.58
Dislipidemia	1.28 (0.80-2.06)	0.30
Diabetes	2.19 (1.38-3.48)	<0.001
Tabagismo atual	1.70 (1.04-2.78)	0.03
DAC [‡] prévia	1.68 (1.02-2.76)	0.04
FC [‡] *	1.01 (0.90-1.03)	0.23
ECG [‡] alterado	1.29 (0.81-2.05)	0.28
DAC obstrutiva	3.58 (1.96-6.51)	<0.001
DAC multiarterial	2.94 (1.82-4.74)	<0.001
SIS [‡]	1.19 (1.07-1.17)	<0.001
SIS _{Calc}	1.11 (1.02-1.21)	0.01
SIS _{Mista}	1.11 (1.02-1.20)	0.006
SIS _{nãocalc}	1.14 (1.06-1.23)	<0.001
SSS [‡]	1.05 (1.02-1.07)	<0.001
Gensini*	1.04 (1.02-1.07)	0.002
LeSc [‡]	1.08 (1.04-1.11)	<0.001

*Per 10-U change

† Índice de Massa Corporal = peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros

‡ DAC = Doença Arterial Coronária; ECG = Eletrocardiograma; FC = Frequência Cardíaca; SIS = total de segmentos coronarianos com placas; SIS_{Calc} = total de segmentos coronarianos com placas calcificadas; SIS_{nãocalc} = total de segmentos coronarianos com placas não calcificadas; SIS_{Mista} = total de segmentos coronarianos com placas mistas; SSS = escore de estenose segmentar; LeSc = Leaman escore

As curvas de sobrevida livre de eventos não ajustadas (*Kaplan-Meier*) foram estratificadas de acordo com a gravidade da DAC (obstrutiva ou não), extensão (SIS >5), escores de estenose segmentar (SSS >5) e pelo Leaman escore, que leva em consideração a localização, o tipo de placa e o grau de estenose (Figura 6). Observamos que os pacientes com DAC obstrutiva e escores tomográficos mais elevados evoluíram com maior número de eventos ao longo do seguimento.

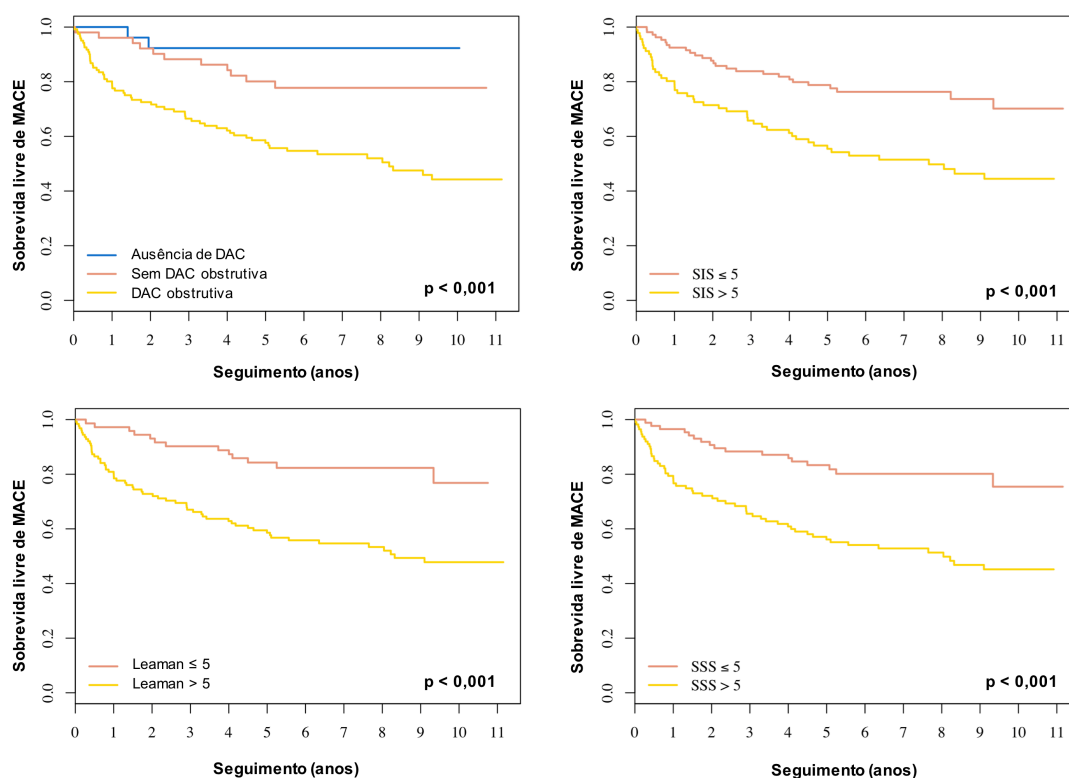
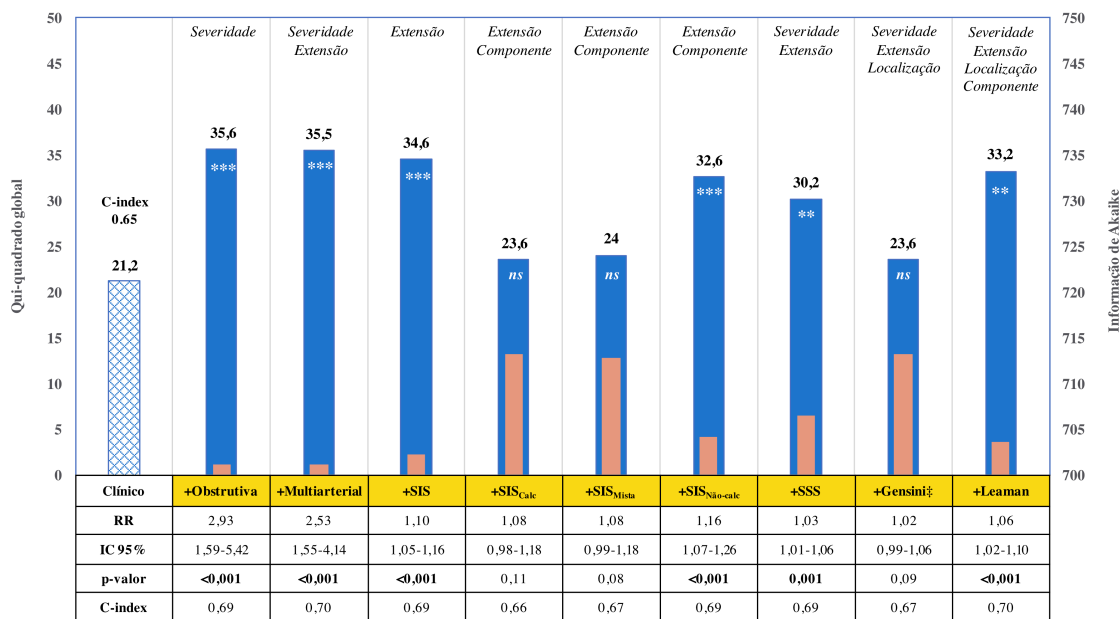


Figura 6 - Curvas de Kaplan-Meier para MACE de acordo com a gravidade da DAC (A); extensão pelo SIS (B); carga aterosclerótica pelo escore de Leaman (C) e SSS (D)

4.4 Valor prognóstico incremental pela TCCor

Na análise multivariada, a maioria dos escores tomográficos adicionados ao modelo clínico agregou valor prognóstico adicional ao modelo clínico isolado. Entretanto, SIScalc, SISmista e escore de Gensini não tiveram valor de p estatisticamente significativo.

Em comparação ao modelo clínico isolado, a principal melhora na predição de eventos ocorreu ao se adicionar a presença de DAC obstrutiva (χ^2 35,6 vs 21,2, $p < 0,001$). No entanto, outros modelos tiveram valores incrementais comparáveis à presença de DAC obstrutiva na predição de MACE ($\chi^2 > 30$), sendo que não somente o SIS total, mas a simples contagem das placas não calcificadas (SISnãocalc) permaneceu como fator independentemente associado a MACE, apresentando benefício prognóstico incremental sobre o modelo clínico isolado (χ^2 32,6 vs 21,2, $p < 0,001$). A performance do modelo foi verificada pelo valor de Akaike, pelo qual quanto melhor o modelo, menor é o seu valor numérico (Figura 7).



O modelo clínico inclui idade, sexo masculino, diabetes, tabagismo e história prévia de DAC. As barras azuis representam o qui-quadrado global dos modelos e as barras laranja representam o critério de Akaike para comparação de modelos não aninhados. Valor de P- nos modelos foram representados como: ns = não significativo; *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

Figura 7 - Modelo multivariado associando características angiotomográficas ao modelo clínico isolado na predição de MACE

Entre os pacientes com DAC obstrutiva, realizamos uma re-estratificação por meio de uma nova análise para verificação da importância e peso da placa não calcificada naquela população. Verificamos que, mesmo entre aqueles pacientes de alto risco relacionado à placa obstrutiva, a presença de um maior número de segmentos com placas não calcificadas (> 3) estava associado ao aumento de eventos cardiovasculares (MACE). Pacientes com DAC obstrutiva e SIS_{Não-calc} > 3 evoluíram com maior número de eventos (HR 4,27, IC95% 2,17-4,40, p<0,001) (Figuras 8 e 9).

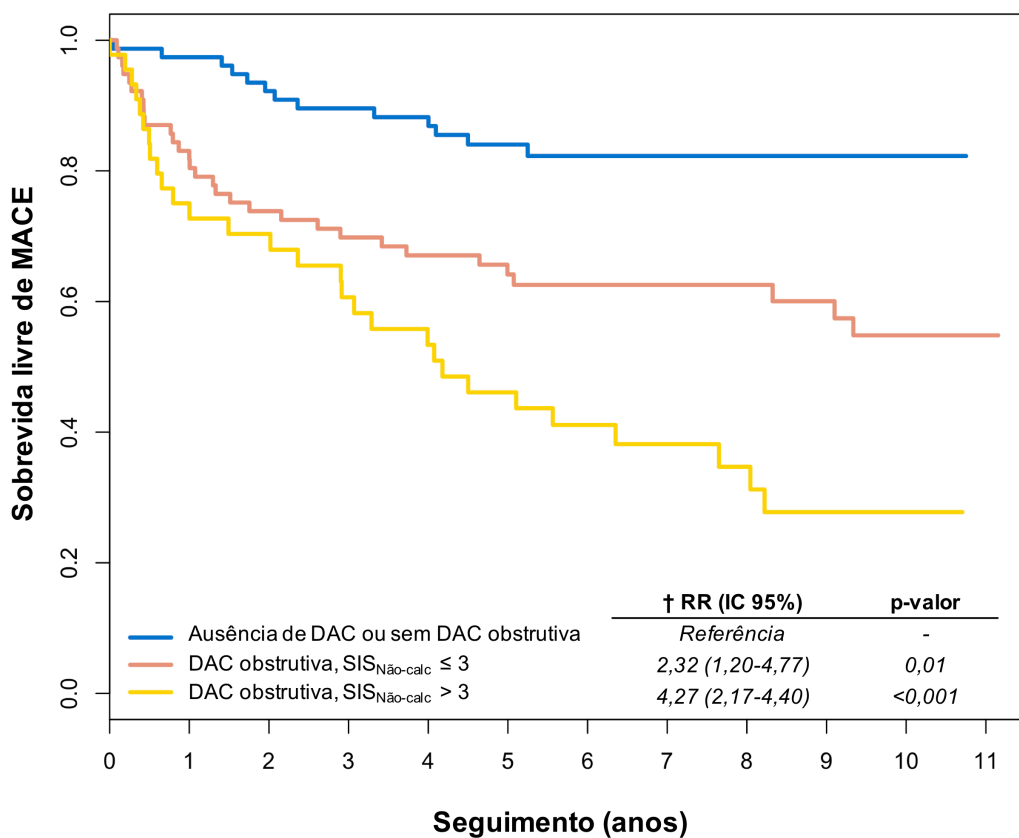
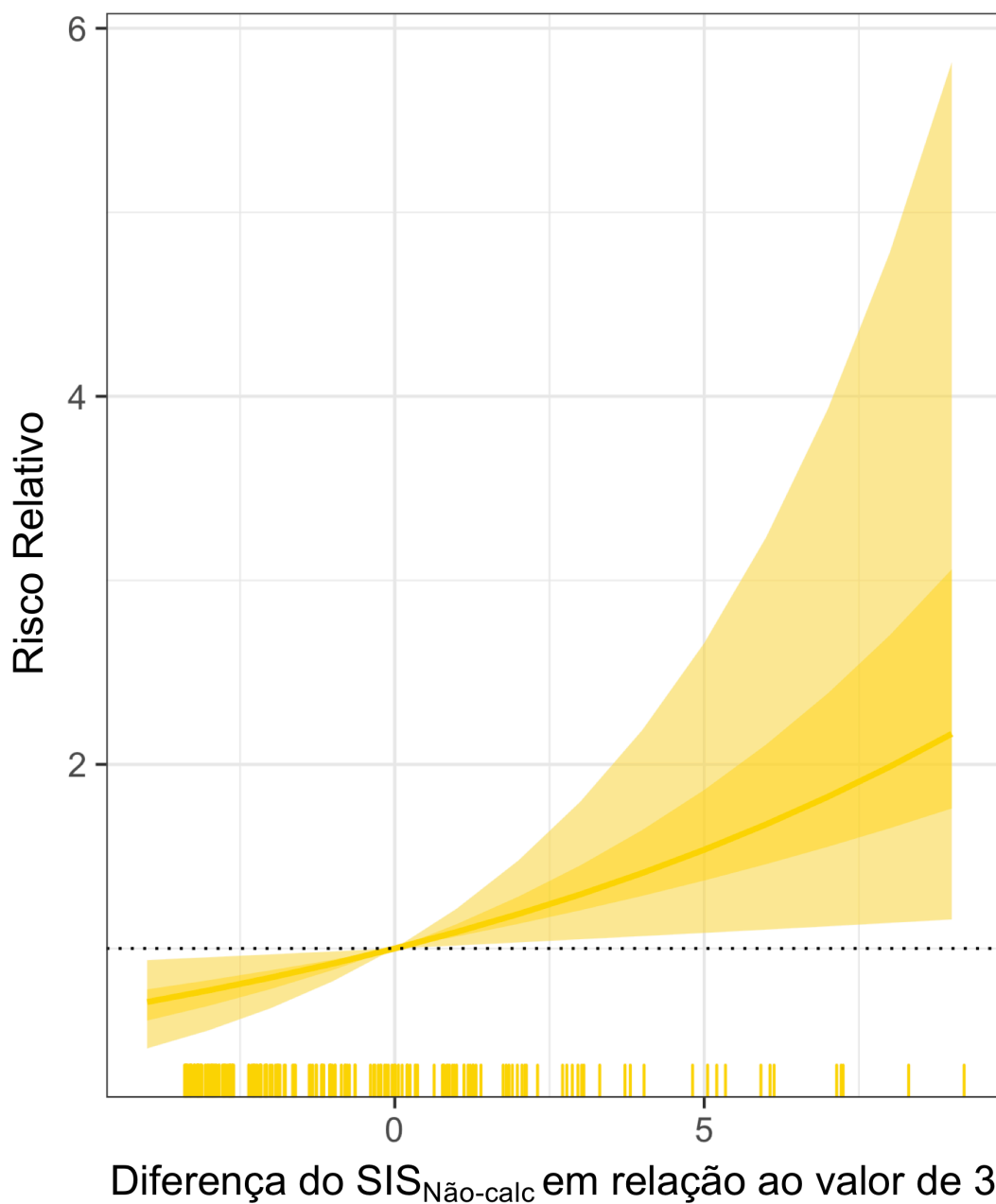


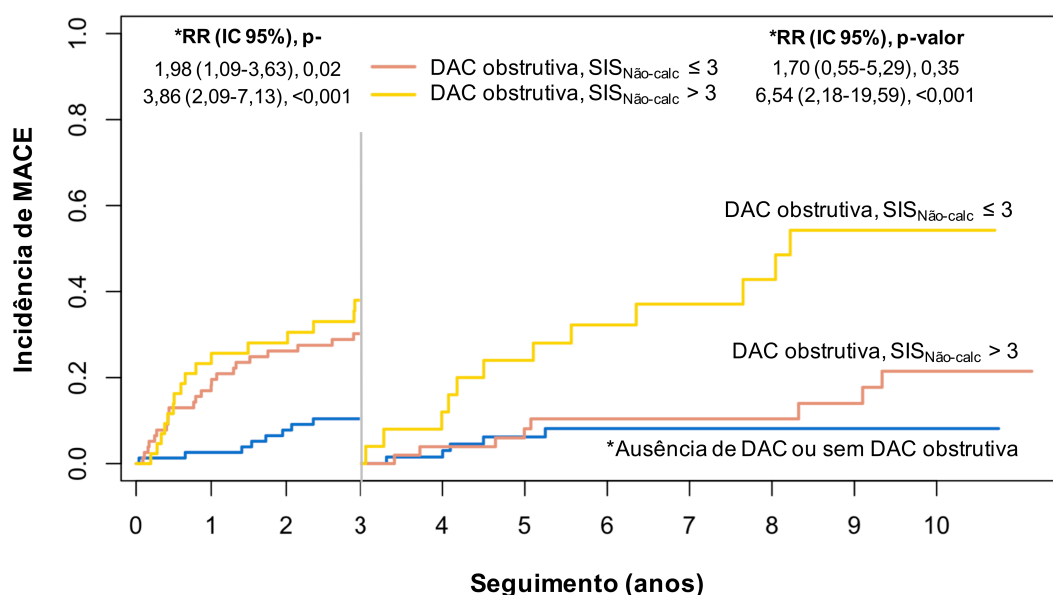
Figura 8 - Curvas de Kaplan-Meier para MACE de acordo com o número de placas não calcificadas em relação à presença de doença obstrutiva



Os riscos são derivados da análise multivariada. A área mais escura representa o intervalo de confiança (IC) 50% e o amarelo mais claro representa o IC 95%.

Figura 9 - Regressão de Cox estimando o risco (*hazard ratio*) utilizando 3 como valor de referência para o número de segmentos com placas não calcificadas (SIS_{Não-calc})

Na análise exploratória da Figura 8, verificamos que durante os 3 primeiros anos de seguimento a presença de DAC obstrutiva (linhas rosa e amarela) esteve associada com a ocorrência de MACE em comparação aos pacientes sem DAC ou com DAC não obstrutiva (linha azul), não sendo esse fator influenciado pela extensão de placas não calcificadas. Entretanto, após os 3 primeiros anos de seguimento, o paciente com DAC obstrutiva que apresentava mais de 3 segmentos com placas não calcificadas evoluiu com risco de MACE maior em relação aos pacientes com pouca placa não calcificada (HR 6,54, IC95% 2,18-19,59, $p < 0,001$), reforçando, assim, o valor da placa não calcificada no longo prazo (Figura 10).



Realizada a análise de referência (*landmark analysis*) em 3 anos: As curvas à esquerda mostram que durante os 3 primeiros anos de seguimento, os pacientes que apresentam muita ou pouca placa não calcificada são semelhantes em relação a MACE. As curvas à direita mostram que após 3 anos os pacientes com DAC obstrutiva e mais placa não calcificada sofrem um importante aumento do risco de eventos em comparação aos que têm pouca placa.

Figura 10 - Curvas de Kaplan-Meier para MACE de acordo com o número de placas não calcificadas em relação à presença de doença obstrutiva de acordo com o tempo (3 anos)

5 Discussão

5 DISCUSSÃO

Neste estudo foi demonstrado que escores tomográficos predizem eventos cardiovasculares no seguimento de muito longo prazo (mediana de 6,8 anos), nos pacientes que se apresentam clinicamente com probabilidade entre intermediária e alta de doença coronária obstrutiva e que participaram de estudo clínico controlado.

Alguns aspectos merecem ser destacados no presente estudo: é derivado de estudo clínico controlado, tempo de seguimento longo e conta com a utilização de quatro escores angiotomográficos relativamente pouco investigados na literatura, como o de Gensini e Leaman.

5.1 Valor da angiotomografia de coronárias na predição prognóstica

O valor diagnóstico da angiotomografia de coronárias na detecção da placa aterosclerótica já é bem conhecido, mas sua implicação prognóstica era incerta até pouco tempo.

Estudos prévios avaliaram DAC obstrutiva versus não obstrutiva para prever mortalidade global. Entretanto, além de correlacionar somente com escore SSS e SIS, aqueles estudos não tiveram poder estatístico suficiente para detectar as diferentes causas de mortalidade entre os pacientes ^(36, 39).

O estudo de Chow et al. ⁽⁷⁸⁾ acrescentou informações prognósticas utilizando desfechos de mortalidade e infarto, porém com seguimento curto

de 16 meses. Andreini et al. ⁽³⁸⁾ também demonstraram a relação entre presença ou ausência de doença obstrutiva com escores de envolvimento e gravidade de placa aterosclerótica no seguimento de longo prazo (média de 52 meses). Esse estudo teve grande número de pacientes incluídos, mas com seguimento bem mais curto.

Embora o valor prognóstico da placa aterosclerótica na angiotomografia de coronárias já tenha sido demonstrado anteriormente, aqueles estudos foram baseados principalmente em populações de mais baixo risco. Além disso, baseavam-se em registros ou coortes com população não controlada. A população do nosso estudo apresenta uma probabilidade pré-teste maior do que as reportadas previamente na literatura ^(20, 37, 64, 65, 76).

O uso da TCCor nas populações de mais alto risco não foi suficientemente estudado ⁽⁷⁹⁾. Embora o estudo PROMISE⁽⁸⁰⁾ deva ser lembrado por ajudar a elucidar o método diagnóstico mais apropriado para pacientes com dor torácica estável, apenas 12% dos pacientes nesse estudo tinham angina típica, o que levanta a hipótese de que seria necessário uma população de mais alta probabilidade pré-teste de DAC para que tivéssemos o poder de diferenciar o impacto do teste anatômico versus funcional. Nenhum desses estudos prévios avaliou o impacto em uma população de mais alto risco.

5.2 O papel da carga de placa na predição prognóstica

Um importante achado de nosso estudo foi a verificação de que a extensão das placas não calcificadas fornece valor prognóstico adicional em relação ao modelo clínico associado à severidade da placa (grau de obstrução). Entre os pacientes com doença coronária obstrutiva, aqueles com maior número de segmentos com placas não calcificadas (SISnãocalc >3) ou seja, doença extensa, evoluíram com pior prognóstico em comparação aos pacientes com doença obstrutiva e menos placa não calcificada (SISnãocalc ≤3) (Figura 12).

Entre os modelos tomográficos, aqueles incluindo as características da placa, principalmente o componente não calcificado da mesma, demonstraram ser os melhores modelos para predição de MACE. Dessa forma, dois modelos se destacaram, sendo um mais simples (modelo com SISnãocalc) e outro mais complexo, envolvendo extensão, severidade e tipo de placa (modelo incluindo o Leaman score).

A presença de DAC obstrutiva está associada ao maior risco de MACE. Meta-análises prévias já demonstraram que o aumento de eventos está correlacionado ao grau de obstrução pela angiotomografia ^(35, 81, 82). Conforme revela novo conceito de nosso estudo, em pacientes com DAC obstrutiva o score tomográfico que leva em consideração apenas o componente não calcificado da placa aterosclerótica (SISnãocalc >3) resultou em desempenho diagnóstico semelhante ao score de Leaman, porém mais facilmente quantificado e reportado. O SIS é uma medida

simples da extensão da aterosclerose coronária, de valor prognóstico independente e comparável aos de outras medidas realizadas da rotina de avaliação do exame de angiotomografia de coronárias.

5.3 Perspectivas clínicas para o uso dos escores tomográficos na DAC

Atualmente, os pacientes que apresentam DAC obstrutiva são classificados como pacientes de alto risco cardiovascular e muitas vezes esses são candidatos à revascularização miocárdica percutânea ou cirúrgica baseada somente na avaliação anatômica. Aqueles com doença extensa, porém não obstrutiva, muitas vezes têm seu risco minimizado na prática clínica. Bittencourt et al. ⁽⁸³⁾ demonstraram que, independentemente de haver doença obstrutiva ou não, a extensão (SIS) da placa detectada pela TCCor aumenta a avaliação de risco cardiovascular.

O registro CONFIRM demonstrou que tanto a carga de placa aterosclerótica calcificada quanto a presença de DAC obstrutiva quantificadas pela angiotomografia de coronárias incrementam valor prognóstico aos fatores de risco clínico tradicionais e que um escore preditivo combinando parâmetros de TCCor com informações clínicas melhora significativamente a predição de eventos, permitindo uma reclassificação de aproximadamente um terço dos pacientes quanto ao risco de mortalidade ⁽³⁷⁾. No entanto, a importância da placa não calcificada nos pacientes com DAC obstrutiva é desconhecida. Na nossa população, apesar

de os pacientes terem doença obstrutiva, a presença de placa não calcificada correlaciona-se com prognóstico após 3 anos de acompanhamento (Figura 12). O manejo dos pacientes com DAC obstrutiva (representada por 61% da nossa coorte) e SISnãocalc >3 precisa ser discutido em estudos posteriores, pois as implicações clínicas associadas a esses achados ainda não são conhecidas.

Mais ainda, 40% da nossa população não apresentava doença obstrutiva. Além disso, mesmo naqueles 60% com doença obstrutiva, a característica fenotípica da placa aterosclerótica avaliada pela TCCor e os marcadores angiotomográficos que se mantiveram no longo prazo acrescentaram valor prognóstico, o que, aliado à já reportada excelente custo-efetividade da CTA nos permite sugerir que a TCCor deva ser considerada como exame de primeira linha na investigação da DAC, mesmo em pacientes com alta probabilidade pré-teste e dor torácica sugestiva, pois mesmo nessa população poderá reduzir o número de cateterismos desnecessários ^(84, 85). Além da excelente custo-efetividade e acurácia, a característica da placa aterosclerótica agrega valor prognóstico comparado ao cateterismo. Essas sugestões foram recentemente incorporadas na diretriz inglesa (*NICE guidelines*) ⁽⁸⁶⁾, que recomenda a angiotomografia das artérias coronárias como exame de primeira linha na avaliação da doença arterial coronariana estável.

5.4 Limitações

Um das limitações do nosso estudo é que, pelo seu desenho de coorte prospectivo e observacional, todas as decisões de tratamento e intervenção durante o seguimento foram tomadas pelo clínico responsável do paciente individual e não necessariamente seguiu critérios semelhantes para tratamento, definidos por diretrizes ou institucionais.

A angiotomografia de coronárias tem resolução espacial limitada e, portanto, artérias de pequeno calibre (menor que 1,5 mm de diâmetro) não foram avaliadas. Ainda em relação ao exame de TCCor, segmentos não avaliáveis pela TCCor foram tratados estatisticamente conforme descritos na seção estatística, com técnica específica de atribuição.

Outra limitação foi a inclusão de revascularização miocárdica como evento cardiovascular. A inclusão desse procedimento é passível de crítica, tratando-se de evento que pode fazer parte do tratamento da DAC, portanto não sendo espontâneo e sim dependente da decisão clínica individual. Uma das formas que encontramos para minimizar seus efeitos estatísticos foi considerar as revascularizações miocárdicas realizadas somente 30 dias após a inclusão do paciente no estudo. Entretanto, sabemos que no nosso centro algumas revascularizações após 30 dias podem ainda estar relacionadas ao evento diagnóstico inicial.

6 Conclusões

6 CONCLUSÕES

Escores tomográficos de DAC predizem eventos cardiovasculares no seguimento de muito longo prazo nos pacientes com sintomas de DAC estáveis e clinicamente referenciados à cineangiocoronariografia invasiva, fornecendo valor incremental à avaliação de risco clínico.

Os escores envolvendo carga de placa aterosclerótica, principalmente da placa não calcificada (SISnãocalc >3), foram preditores de eventos tardios, mesmo nos pacientes com DAC obstrutiva, sugerindo que a carga de placa possa ser o fator prognóstico mais importante, e este fator se mostra clinicamente ainda mais relevante após 3 anos de seguimento.

7 Apêndice

Tabela 1 - Segmentação das artérias coronárias

CORE 64 e 320 [§]		SCCT [‡]		Tese*	
1	CD prox	1	CD prox	1	CD prox
2	CD med	2	CD med	2	CD med
3	CD dist	3	CD dist	3	CD dist
4	DP	4	DP	4	DP
5	VP	16	VP	5	VP
6	TCE	5	TCE	6	TCE
7	DA prox	6	DA prox	7	DA prox
8	DA med	7	DA med	8	DA med
9	DA dist	8	DA dist	9	DA dist
10	Dg1	9	Dg1	10	Dg1
11	Dg2	10	Dg2	11	Dg2
12	Cx prox	11	Cx prox	12	Cx prox
13	Cx med	12	Mg1	13	Cx med
14	Mg1	13	Cx dist	14	Mg1
15	Mg2	14	Mg2	15	Mg2
16	Mg3	15	DPE	16	Mg3
17	Cx dist e VPs	17	Dgls	17	Cx dist
18	DPE	18	VPE	18	DPE
19	Dgls			19	Dgls
				20	VPE

* Segmentação utilizada para coleta de dados para a tese

§ Segmentação utilizada nos estudos CORE 64 e CORE 320

‡ Segmentação proposta pela *Society of Cardiovascular Computed Tomography*

Nomenclatura: CD prox = artéria coronária direita proximal; CD med = artéria coronária direita médio; CD dist = artéria coronária direita distal; DP = artéria descendente posterior; V P = artéria ventricular posterior; TCE = tronco da coronária esquerda; DA prox = artéria descendente anterior proximal; DA med = artéria descendente anterior médio; DA dist = artéria descendente anterior distal; Dg1 = artéria primeira diagonal; Dg2 = artéria segunda diagonal; Cx prox = artéria circunflexa proximal; Cx med = artéria circunflexa médio; Cx dist = artéria circunflexa distal; Mg1 = artéria primeira marginal; Mg2 = artéria segunda marginal; Mg3 = artéria terceira marginal; DPE = artéria descendente posterior esquerda; Dgls = artéria diagonalis; VPE = artéria ventricular posterior esquerda

8 Referências

8 REFERÊNCIAS

1. GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators, Murray CJ, Barber RM, Foreman KJ, Ozgoren AA, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet*. 2015;386(10009):2145-91..
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-e322.
3. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(25):e50-103.
4. Wong ND. Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(5):276-89.
5. Mansur Ade P, Lopes AI, Favarato D, Avakian SD, Cesar LA, Ramires JA. Epidemiologic transition in mortality rate from circulatory diseases in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(5):506-10.
6. Simao AF, Precoma DB, Andrade JP, Correa FH, Saraiva JF, Oliveira GM, et al. [I Brazilian Guidelines for cardiovascular prevention]. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(6 Suppl 2):1-63.

7. Genders TS, Steyerberg EW, Hunink MG, Nieman K, Galema TW, Mollet NR, et al. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. *BMJ*. 2012; 344:e3485.
8. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med*. 1979;300(24): 1350-8.
9. Sekhri N, Perel P, Clayton T, Feder GS, Hemingway H, Timmis A. A 10-year prognostic model for patients with suspected angina attending a chest pain clinic. *Heart*. 2016;102(11):869-75.
10. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(14):1209-27.
11. 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;364(3):226-35.
12. Motoyama S, Sarai M, Narula J, Ozaki Y. Coronary CT angiography and high-risk plaque morphology. *Cardiovasc Interv Ther*. 2013;28(1):1-8.
13. Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A, Meisner C, Kuettner A, Georg C, et al. Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(5): 1430-5.
14. Blankenhorn DH, Stern D. Calcification of the coronary arteries. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1959;81(5):772-7.

15. Margolis JR, Chen JT, Kong Y, Peter RH, Behar VS, Kisslo JA. The diagnostic and prognostic significance of coronary artery calcification. A report of 800 cases. *Radiology*. 1980;137(3):609-16.
16. Wexler L, Brundage B, Crouse J, Detrano R, Fuster V, Maddahi J, et al. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation*. 1996;94(5):1175-92.
17. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA*. 2004;291(2):210-5.
18. Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology*. 2003;228(3):826-33.
19. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, Cao F, Brazaitis M, O'Malley PG. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(5):807-14.
20. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(18):1860-70.
21. Demer LL, Tintut Y. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease. *Circulation*. 2008;117(22):2938-48.

-
22. Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, et al. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(2):451-7.
23. Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ, Blankstein R, Agatson AS, Rivera JJ, et al. Implications of coronary artery calcium testing among statin candidates according to American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Management Guidelines: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(15):1657-68.
24. Gerber TC, Carr JJ, Arai AE, Dixon RL, Ferrari VA, Gomes AS, et al. Ionizing radiation in cardiac imaging: a science advisory from the American Heart Association Committee on Cardiac Imaging of the Council on Clinical Cardiology and Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. *Circulation.* 2009; 119(7):1056-65.
25. Stein PD, Yaekoub AY, Matta F, Sostman HD. 64-slice CT for diagnosis of coronary artery disease: a systematic review. *Am J Med.* 2008;121(8):715-25.
26. Sun Z, Lin C, Davidson R, Dong C, Liao Y. Diagnostic value of 64-slice CT angiography in coronary artery disease: a systematic review. *Eur J Radiol.* 2008;67(1):78-84.
27. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(21):1724-32.

28. Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2135-44.
29. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med*. 2008;359(22):2324-36.
30. Ambrose JA. In search of the "vulnerable plaque": can it be localized and will focal regional therapy ever be an option for cardiac prevention? *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(16):1539-42.
31. Motoyama S, Kondo T, Sarai M, Sugiura A, Harigaya H, Sato T, et al. Multislice computed tomographic characteristics of coronary lesions in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(4):319-26.
32. Waxman S, Ishibashi F, Muller JE. Detection and treatment of vulnerable plaques and vulnerable patients: novel approaches to prevention of coronary events. *Circulation*. 2006;114(22):2390-411.
33. Maurovich-Horvat P, Ferencik M, Voros S, Merkely B, Hoffmann U. Comprehensive plaque assessment by coronary CT angiography. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(7):390-402.
34. Sundaram B, Patel S, Agarwal P, Kazerooni EA. Anatomy and terminology for the interpretation and reporting of cardiac MDCT: part 2, CT angiography, cardiac function assessment, and noncoronary and extracardiac findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(3):584-98.
35. Hulten EA, Carbonaro S, Petrillo SP, Mitchell JD, Villines TC. Prognostic value of cardiac computed tomography angiography: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(10):1237-47.

-
36. Min JK, Shaw LJ, Devereux RB, Okin PM, Weinsaft JW, Russo DJ, et al. Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50(12):1161-70.
37. Hadamitzky M, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman D, Budoff M, Cademartiri F, et al. Optimized prognostic score for coronary computed tomographic angiography: results from the CONFIRM registry (COronary CT Angiography EvaluationN For Clinical Outcomes: An InteRnational Multicenter Registry). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(5):468-76.
38. Andreini D, Pontone G, Mushtaq S, Bartorelli AL, Bertella E, Antonioli L, et al. A long-term prognostic value of coronary CT angiography in suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5(7): 690-701.
39. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, et al. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58(8):849-60.
40. Rochitte CE, George RT, Chen MY, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Miller JM, et al. Computed tomography angiography and perfusion to assess coronary artery stenosis causing perfusion defects by single photon emission computed tomography: the CORE320 study. *Eur Heart J.* 2014;35(17):1120-30.
41. Miller JM, Dewey M, Vavere AL, Rochitte CE, Niinuma H, Arbab-Zadeh A, et al. Coronary CT angiography using 64 detector rows: methods and design of the multi-centre trial CORE-64. *Eur Radiol.* 2009;19(4):816-28.

-
42. Vavere AL, Simon GG, George RT, Rochitte CE, Arai AE, Miller JM, et al. Diagnostic performance of combined noninvasive coronary angiography and myocardial perfusion imaging using 320 row detector computed tomography: design and implementation of the CORE320 multicenter, multinational diagnostic study. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2011;5(6):370-81.
43. George RT, Arbab-Zadeh A, Cerci RJ, Vavere AL, Kitagawa K, Dewey M, et al. Diagnostic performance of combined noninvasive coronary angiography and myocardial perfusion imaging using 320-MDCT: the CT angiography and perfusion methods of the CORE320 multicenter multinational diagnostic study. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(4):829-37.
44. Yoneyama K, Vavere AL, Cerci R, Ahmed R, Arai AE, Niinuma H, et al. Influence of image acquisition settings on radiation dose and image quality in coronary angiography by 320-detector volume computed tomography: the CORE320 pilot experience. *Heart Int*. 2012;7(2):e11.
45. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(4):827-32.
46. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography) developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation*. 1999;99(17):2345-57.

-
47. Leipsic J, Abbara S, Achenbach S, Cury R, Earls JP, Mancini GJ, et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2014; 8(5):342-58.
48. Cordeiro MA, Lardo AC, Brito MS, Rosario Neto MA, Siqueira MH, Parga JR, et al. CT angiography in highly calcified arteries: 2D manual vs. modified automated 3D approach to identify coronary stenoses. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2006;22(3-4):507-16.
49. Voros S, Rinehart S, Qian Z, Vazquez G, Anderson H, Murrieta L, et al. Prospective validation of standardized, 3-dimensional, quantitative coronary computed tomographic plaque measurements using radiofrequency backscatter intravascular ultrasound as reference standard in intermediate coronary arterial lesions: results from the ATLANTA (assessment of tissue characteristics, lesion morphology, and hemodynamics by angiography with fractional flow reserve, intravascular ultrasound and virtual histology, and noninvasive computed tomography in atherosclerotic plaques) I study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4(2):198-208.
50. Tomey MI, Narula J, Kovacic JC. Advances in the understanding of plaque composition and treatment options: year in review. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(16):1604-16.
51. Springer I, Dewey M. Comparison of multislice computed tomography with intravascular ultrasound for detection and characterization of coronary artery plaques: a systematic review. *Eur J Radiol*. 2009;71(2):275-82.

-
52. Pundziute G, Schuijf JD, Jukema JW, Decramer I, Sarno G, Vanhoenacker PK, et al. Head-to-head comparison of coronary plaque evaluation between multislice computed tomography and intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008; 1(2):176-82.
53. Otsuka K, Fukuda S, Tanaka A, Nakanishi K, Taguchi H, Yoshikawa J, et al. Napkin-ring sign on coronary CT angiography for the prediction of acute coronary syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(4):448-57.
54. Obaid DR, Calvert PA, Gopalan D, Parker RA, Hoole SP, West NE, et al. Atherosclerotic plaque composition and classification identified by coronary computed tomography: assessment of computed tomography-generated plaque maps compared with virtual histology intravascular ultrasound and histology. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(5):655-64.
55. Maurovich-Horvat P, Schlett CL, Alkadhi H, Nakano M, Otsuka F, Stolzmann P, et al. The napkin-ring sign indicates advanced atherosclerotic lesions in coronary CT angiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5(12): 1243-52.
56. Hoffmann U, Moselewski F, Nieman K, Jang IK, Ferencik M, Rahman AM, et al. Noninvasive assessment of plaque morphology and composition in culprit and stable lesions in acute coronary syndrome and stable lesions in stable angina by multidetector computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(8):1655-62.
57. Rosa GM, Bauckneht M, Masoero G, Mach F, Quercioli A, Seitun S, et al. The vulnerable coronary plaque: update on imaging technologies. *Thromb Haemost.* 2013;110(4):706-22.

-
58. Narula J, Garg P, Achenbach S, Motoyama S, Virmani R, Strauss HW. Arithmetic of vulnerable plaques for noninvasive imaging. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5 Suppl 2:S2-10.
59. Hong YJ, Jeong MH, Choi YH, Song JA, Ahmed K, Lee KH, et al. Positive remodeling is associated with vulnerable coronary plaque components regardless of clinical presentation: virtual histology-intravascular ultrasound analysis. *Int J Cardiol*. 2013;167(3):871-6.
60. Achenbach S. Can CT detect the vulnerable coronary plaque? *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008;24(3):311-2.
61. Papadopoulou SL, Neefjes LA, Garcia-Garcia HM, Flu WJ, Rossi A, Dharampala AS, et al. Natural history of coronary atherosclerosis by multislice computed tomography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(3 Suppl):S28-37.
62. Motoyama S, Ito H, Sarai M, Kondo T, Kawai H, Nagahara Y, et al. Plaque characterization by coronary computed tomography angiography and the likelihood of acute coronary events in mid-term follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(4):337-46.
63. Malpeso J, Budoff MJ. Predicting periprocedural myocardial infarction: target-lesion plaque characterization with coronary computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(21):1889-90.
64. Dougoud S, Fuchs TA, Stehli J, Clerc OF, Buechel RR, Herzog BA, et al. Prognostic value of coronary CT angiography on long-term follow-up of 6.9 years. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;30(5):969-76.

-
65. Bamberg F, Sommer WH, Hoffmann V, Achenbach S, Nikolaou K, Conen D, et al. Meta-analysis and systematic review of the long-term predictive value of assessment of coronary atherosclerosis by contrast-enhanced coronary computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(24):2426-36.
66. Johnson KM, Dowe DA, Brink JA. Traditional clinical risk assessment tools do not accurately predict coronary atherosclerotic plaque burden: a CT angiography study. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(1):235-43.
67. Ringqvist I, Fisher LD, Mock M, Davis KB, Wedel H, Chaitman BR, et al. Prognostic value of angiographic indices of coronary artery disease from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Clin Invest*. 1983;71(6):1854-66.
68. de Araujo Goncalves P, Garcia-Garcia HM, Dores H, Carvalho MS, Jeronimo Sousa P, Marques H, et al. Coronary computed tomography angiography-adapted Leaman score as a tool to noninvasively quantify total coronary atherosclerotic burden. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29(7):1575-84.
69. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):1810-52.
70. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Jr., Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362-425.

71. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JG, Fletcher BJ, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(18):1929-49.
72. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Jr., Ganiats TG, Holmes DR, Jr., et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130(25):2354-94.
73. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1581-98.
74. Neumar RW, Shuster M, Callaway CW, Gent LM, Atkins DL, Bhanji F, et al. Part 1: Executive Summary: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015;132(18 suppl 2):S315-S67.
75. Bocchi EA, Braga FG, Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al. [III Brazilian Guidelines on Chronic Heart Failure]. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(1 Suppl 1):3-70.
76. Mushtaq S, De Araujo Goncalves P, Garcia-Garcia HM, Pontone G, Bartorelli AL, Bertella E, et al. Long-term prognostic effect of coronary atherosclerotic burden: validation of the computed tomography-Leaman score. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(2):e002332.

-
77. Calcagno V, de Mazancourt C. glmulti: An R Package for easy automated model selection with (generalized) linear models. *Journal of Statistical Software*. 2010;34(12):29.
78. Chow BJ, Wells GA, Chen L, Yam Y, Galiwango P, Abraham A, et al. Prognostic value of 64-slice cardiac computed tomography severity of coronary artery disease, coronary atherosclerosis, and left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(10):1017-28.
79. Moscariello A, Vliegenthart R, Schoepf UJ, Nance JW, Jr., Zwerner PL, Meyer M, et al. Coronary CT angiography versus conventional cardiac angiography for therapeutic decision making in patients with high likelihood of coronary artery disease. *Radiology*. 2012;265(2):385-92.
80. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1291-300.
81. Jiang B, Wang J, Lv X, Cai W. Prognostic value of cardiac computed tomography angiography in patients with suspected coronary artery disease: a meta-analysis. *Cardiology*. 2014;128(4):304-12.
82. Habib PJ, Green J, Butterfield RC, Kuntz GM, Murthy R, Kraemer DF, et al. Association of cardiac events with coronary artery disease detected by 64-slice or greater coronary CT angiography: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;169(2):112-20.
83. Bittencourt MS, Hulten E, Ghoshhajra B, O'Leary D, Christman MP, Montana P, et al. Prognostic value of nonobstructive and obstructive coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography to identify cardiovascular events. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(2):282-91.

84. Dewey M, Rief M, Martus P, Kendziora B, Feger S, Dreger H, et al. Evaluation of computed tomography in patients with atypical angina or chest pain clinically referred for invasive coronary angiography: randomised controlled trial. *BMJ*. 2016;355:i5441.
85. Lee SE, Lin FY, Lu Y, Chang HJ, Min JK. Rationale and design of the coronary computed tomographic angiography for selective cardiac catheterization: relation to cardiovascular outcomes, cost effectiveness and quality of life (CONSERVE) trial. *Am Heart J*. 2017;186:48-55.
86. Moss AJ, Williams MC, Newby DE, Nicol ED. The Updated NICE Guidelines: Cardiac CT as the first-line test for coronary artery disease. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2017;10(5):15.