

Tomografia de Coronárias na Predição de Eventos Adversos em Pacientes com Suspeita de Coronariopatia

Coronary Tomography for Predicting Adverse Events in Patients with Suspected Coronary Disease

Márcio Vinicius Lins Barros^{1,2}, Daniel Rocha Rabelo¹, Maria do Carmo Pereira Nunes^{1,3}, Maria Helena Albernaz Siqueira¹

Hospital Mater Dei¹; Faculdade de Saúde e Ecologia Humana (FASEH)², Vespasiano; Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais³, MG – Brasil

Resumo

Fundamento: Embora os estudos tenham demonstrado uma alta precisão diagnóstica da Tomografia Coronariana Multidetector (TCMD) na detecção de Doença Arterial Coronariana (DAC), os dados sobre o valor prognóstico desse método são limitados.

Objetivo: Determinar o valor da TCMD na predição de desfechos clínicos adversos em pacientes com suspeita de DAC.

Métodos: Foram avaliados prospectivamente 355 pacientes consecutivos (idade média de 58 ± 12 anos; 252 do sexo masculino), com suspeita de DAC, entre janeiro de 2008 e junho de 2010. DAC pela TCMD foi definida como a presença de placa de ateroma observada em qualquer artéria coronariana. Os desfechos clínicos adversos foram definidos como morte, infarto do miocárdio, angina instável ou revascularização miocárdica.

Resultados: Durante um acompanhamento médio de 15 meses, houve 55 eventos cardíacos. Na análise multivariada utilizando-se o modelo de regressão de Cox, classe funcional da NYHA, diabetes, tabagismo e aterosclerose à TCMD foram preditores de desfecho clínico adverso, e a presença de placa à TCMD apresentou forte associação com desfechos clínicos adversos, independentemente de fatores de risco estabelecidos para DAC (hazard ratio 5,29; intervalo de confiança de 95%, 2,4 - 11,8; $p < 0,001$).

Conclusão: A presença de aterosclerose demonstrada pela TCMD em pacientes com suspeita de DAC apresentou valor independente e incremental aos fatores de risco convencionais na predição de desfechos clínicos adversos, podendo se mostrar útil na estratificação de risco desses pacientes. (Arq Bras Cardiol 2012;99(6):1142-1148)

Palavras-chave: Doença das Coronárias; Tomografia Computadorizada; Prognóstico.

Abstract

Background: Although studies have demonstrated a high diagnostic accuracy of multi-detector Coronary CT (MDCT) in the detection of Coronary Artery Disease (CAD), data on the prognostic value of this method are limited.

Objective: Determine the value of MDCT in predicting adverse clinical outcomes in patients with suspected CAD.

Methods: We prospectively evaluated 355 consecutive patients (mean age 58 ± 12 years, 252 males) with suspected CAD between January 2008 and June 2010. CAD at MDCT was defined as the presence of atheromatous plaque observed in any coronary artery. The adverse clinical outcomes were defined as death, myocardial infarction, unstable angina or myocardial revascularization.

Results: During a mean follow-up of 15 months, there were 55 cardiac events. In the multivariate analysis using the Cox regression model, NYHA functional class, diabetes, smoking and atherosclerosis at the MDCT were predictors of adverse clinical outcome, and the presence of plaque at the MDCT was strongly associated with adverse clinical outcomes, regardless of established risk factors for CAD (hazard ratio 5.29; 95% confidence interval: 2.4 - 11.8, $p < 0.001$).

Conclusion: The presence of atherosclerosis demonstrated by MDCT in patients with suspected CAD showed independent and incremental value when compared to conventional risk factors in the prediction of adverse clinical outcomes, and may prove useful in risk stratification of these patients. (Arq Bras Cardiol 2012;99(6):1142-1148)

Keywords: Coronary Disease; Computed Tomography; Prognosis.

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

Correspondência: Márcio Vinicius Lins Barros •

Rua Carangola, 57, Apto 1.201, Santo Antonio. CEP 30330-240, Belo Horizonte, MG - Brasil

E-mail: marciovbarros@uol.com.br

Artigo recebido em 04/12/11; revisado em 06/12/11; aceito em 06/06/12.

Introdução

A Doença Arterial Coronariana (DAC) representa importante causa de mortalidade e morbidade no mundo, com importante impacto socioeconômico¹. A Tomografia Coronariana Multidetectors (TCMD) representa método importante na avaliação das artérias coronarianas com elevada acurácia no diagnóstico da doença arterial coronariana²⁻⁵. Entretanto, embora estudos anteriores tenham demonstrado seu papel na predição de eventos adversos⁶⁻¹², sua validação ainda não foi totalmente determinada. O objetivo deste estudo foi avaliar o valor da TCMD na predição de desfechos clínicos adversos em pacientes com suspeita de DAC.

Métodos

De janeiro de 2008 a dezembro de 2010, foram alocados em uma coorte com coleta prospectiva de dados, pacientes consecutivos com suspeita de DAC submetidos a TCMD. Os pacientes foram encaminhados por uma variedade de indicações, incluindo a avaliação de sintomas, sinais de doença cardíaca (ECG de repouso anormal ou teste de estresse positivo), ou pacientes assintomáticos com presença de dois ou mais fatores de risco para DAC. Os critérios de exclusão foram: DAC conhecida, síndrome coronariana aguda, arritmia cardíaca, alergia a contraste iodado e insuficiência renal. Consentimento informado foi obtido de todos os pacientes. Na admissão, uma coleta de dados padronizados sobre a presença de fatores de risco cardíacos foi preenchida por cada indivíduo. Hipertensão arterial sistêmica foi definida como uma história documentada de pressão arterial elevada ou tratamento com medicamentos anti-hipertensivos. A presença de diabetes melito foi definida por diagnóstico anterior de diabetes e/ou uso de insulina ou hipoglicemiantes orais. Dislipidemia foi determinada como história prévia de dislipidemia ou tratamento atual com medicamentos hipolipemiantes. Considerou-se como tabagismo o hábito atual de fumar ou cessação de fumar dentro de três meses do exame. Para a definição da classe funcional, foi utilizada a classificação baseada na New York Heart Association (NYHA). História familiar de doença coronariana foi definida como a presença de DAC em parentes de primeiro grau com idade inferior a 55 (masculino) ou 65 (feminino) anos de idade.

Foi utilizado tomógrafo de 64 canais (Aquilion, Toshiba Medical Company, Japan), e as imagens de todo o coração foram adquiridas em apneia de 6 a 8 s, com infusão venosa de 85 a 90 mL de contraste iodado (Iopamiron 350) em bomba de infusão a vazão de 5 mL/s. ROI de detecção automática do contraste foi posicionado em aorta descendente (150 HU), iniciando a aquisição de imagens. Pacientes com FC maior que 70 bpm e sem contraindicações receberam 15 mg de metoprolol intravenoso. As imagens foram reconstruídas com cortes de espessura de 0,3 mm a intervalos de 0,4 mm, com *gating* retrospectivo. Todos os dados foram analisados por médicos experientes no método, usando reformatação multiplanar e reconstrução 3-D pela técnica de “volume rendering”

As coronárias foram divididas em 17 segmentos¹³. Os segmentos foram avaliados quanto à presença de qualquer placa aterosclerótica, definidas como estruturas com ≥ 1 mm² dentro e/ou adjacentes à luz da artéria coronariana. Depois disso, foi determinado se a lesão era obstrutiva ou não, utilizando um limiar de 50% para estreitamento luminal. A porcentagem de obstrução do lúmen da artéria coronariana

foi baseada em uma comparação do diâmetro luminal da obstrução, comparativamente ao diâmetro luminal imediatamente proximal à placa. Pacientes sem cálcio na artéria coronariana ou placas coronarianas à TCMD foram considerados normais, sendo uma TCMD anormal definida como a presença de qualquer placa coronariana.

Os desfechos clínicos adversos dos pacientes foram obtidos por meio de entrevista telefônica, sendo classificados como a ocorrência de: 1) morte de origem cardíaca; 2) infarto do miocárdio; 3) angina instável associada à hospitalização; ou 4) revascularização.

Análise estatística

As características demográficas e clínicas da população estudada foram expressas como números e porcentagens para as variáveis categóricas e como média e desvio padrão para as variáveis contínuas, comparadas com teste do qui-quadrado para variáveis categóricas e pelo teste *t* de Student para variáveis contínuas. Para satisfazer o pressuposto da independência dos acontecimentos, a recorrência de eventos cardíacos em um participante não foi incluída na análise.

O modelo de regressão de Cox foi empregado para se avaliar o valor das variáveis clínicas e da presença de placas à TCMD na predição de eventos cardíacos. Inicialmente, a análise univariada das características clínicas e variáveis pela TCMD foi realizada para identificar preditores em potencial. *Hazard ratio* foi calculado com intervalo de confiança de 95% como uma estimativa do risco associado a uma variável particular. Posteriormente, a análise multivariada foi realizada, incluindo todas as variáveis selecionadas na análise univariada. O valor incremental de cada variável no modelo foi testado usando a razão de verossimilhança, obtendo-se o qui-quadrado e comparando-se ao modelo anterior. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS (versão 18.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois) e $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Durante o período do estudo, foram selecionados inicialmente 405 pacientes; 21 foram excluídos por indicação de avaliação pós-cirurgia de revascularização miocárdica e 29, para avaliação pós-angioplastia. No total, 355 pacientes consecutivos foram incluídos no estudo, sendo 71,8% homens, com idade média de $58,4 \pm 12,4$ anos. As características gerais dos pacientes estão resumidas na tabela 1. As indicações para os exames de TCMD foram as seguintes: avaliação de dor torácica em 131 pacientes (32,4%); resultado positivo do teste de estresse (133 pacientes [33%]); pacientes assintomáticos com dois ou mais fatores de risco (110 pacientes [27,2%]); e outras causas em 30 pacientes (7,4%).

Presença de placas coronarianas (fig. 1a) foram encontradas em 55,8% dos pacientes, sendo 28,5% na artéria coronária direita, 23,7% na artéria circunflexa, e 40,6% na artéria descendente anterior. Artérias coronarianas com lesões superiores a 50% (fig. 1b) foram encontrados em 7,7% em artéria coronária direita, 5,4% em artéria circunflexa, e 9,4% na artéria descendente anterior esquerda.

Tabela 1 – Características basais da população estudada de acordo com a ocorrência de desfechos clínicos adversos

	Pacientes sem eventos (n = 266)	Pacientes com eventos (n = 55)	Hazard ratio (95% CI)	p
Idade	57,5 ± 12,1	63,55 ± 11,5	1,03 (1,01 – 1,05)	0,008
Sexo masculino (n/%)	186 (70)	40 (73)	1,25 (0,68 – 2,26)	0,466
Classe NYHA II, III e IV (n/%)	31 (12)	22 (40)	4,12 (2,36 – 7,19)	< 0,001
Tabagismo	68 (26)	23 (42)	2,44 (1,42 – 4,21)	0,001
Hipertensão	143 (54)	37 (67)	1,92 (1,08 – 3,43)	0,026
Diabete melito	25 (9)	14 (25)	2,86 (1,55 – 5,27)	0,001
Dislipidemia	156 (59)	34 (62)	1,14 (0,63 – 2,07)	0,369
DAC pela TCMD	126 (47)	54 (98)	6,98 (3,15 – 15,44)	< 0,001
História familiar	156 (59)	32 (58)	1,24 (0,72 – 2,13)	0,437

NYHA: New York Heart Association; DAC: doença arterial coronariana; TCMD: tomografia coronariana multidetectores.

O seguimento médio foi de 15 meses (variação 3-43 meses), tendo sido realizado em 321 pacientes (90,4%). Para determinar se a perda no seguimento poderia representar uma influência nos resultados, foi realizada uma análise comparativa entre os grupos com e sem seguimento, não demonstrando diferença em relação a idade, sexo, tabagismo, hipertensão arterial, história familiar, dislipidemia, NYHA e presença de aterosclerose à TC. Apenas a presença de diabetes mostrou diferença entre os dois grupos ($p = 0,03$).

Durante o período de acompanhamento, 55 eventos ocorreram, tendo sido selecionados apenas desfechos clínicos adversos ocorridos após três meses de seguimento no mínimo. Três pacientes morreram de infarto agudo do miocárdio; infarto do miocárdio não fatal ocorreu em cinco pacientes; angina instável requerendo hospitalização ocorreu em 15 pacientes; 32 pacientes foram submetidos a revascularização coronariana, com intervenção coronariana percutânea realizada em 27 pacientes, enquanto os restantes cinco pacientes foram submetidos a revascularização cirúrgica do miocárdio. A decisão de revascularização foi baseada em piora da angina e/ou presença de isquemia em testes não invasivos. A análise univariada das características clínicas e à TCMD para prever desfechos clínicos adversos está exposta na tabela 1. Foram incluídas na análise multivariada as variáveis que foram significativas na análise univariada. Os preditores independentes de eventos cardíacos obtidos na análise multivariada estão mostrados na tabela 2. A presença de placas coronarianas à TCMD, sintomas de dispneia pela classe funcional da NYHA, tabagismo e diabete melito foram preditores independentes de desfechos clínicos adversos. A figura 2 mostra as diferentes curvas relacionadas à sobrevida livre de eventos nos pacientes com e sem placas à TCMD.

Para se determinar se a presença de aterosclerose coronariana hemodinamicamente não significativa (<50%) pudesse estar relacionada com a ocorrência de eventos cardiovasculares adversos, foi realizada uma subanálise retirando do estudo pacientes com lesões ateroscleróticas significativas. Nesse novo modelo, a presença de aterosclerose demonstrada pela TCMD em pacientes com lesões obstrutivas não significativas se manteve como preditora de desfechos

clínicos adversos (hazard ratio 3,21; 95% intervalo de confiança 1,5 – 7,1; $p = 0,004$).

Discussão

O teste padrão de referência para o diagnóstico de DAC é a Angiografia Coronariana convencional (AC). Embora a incidência de morbidade e mortalidade seja baixa, a AC pode causar complicações graves, com risco total de todas as principais complicações de 1,7%, com uma mortalidade de 0,11% e uma taxa de complicação vascular de 0,43%¹⁴. A tomografia computadorizada multidetectores para avaliação coronariana emergiu rapidamente como uma ferramenta de diagnóstico preciso em DAC, com altos valores de sensibilidade (faixa de 94% a 99%), especificidade (variação de 95% a 97%), valor preditivo positivo (variação de 76% a 97%) e valor preditivo negativo (variando de 97% a 100%)²⁻⁴, e a introdução da TCMD de 64 colunas de detectores permitiu uma melhora substancial na acurácia do método¹⁵⁻¹⁷. O alto valor preditivo negativo sugere fortemente que a TCMD poderia ser útil para descartar o diagnóstico de DAC.

Em nosso estudo, após uma média de 15 meses de seguimento, apenas um paciente com TCMD sem evidências de aterosclerose coronariana apresentou desfecho clínico adverso, determinado um valor preditivo negativo de 98,2% para prever eventos cardíacos adversos. Gilard e cols.⁷ mostraram uma baixa incidência de eventos cardíacos após TCMD normal em pacientes com suspeita de DAC em um estudo com 141 pacientes. Pundziute e cols.⁸ mostraram 100% de ausência de eventos em pacientes sem nenhuma anormalidade na TCMD, com destaque para um excelente valor preditivo negativo da TCMD normal. Hadamitzky e cols.⁹ demonstraram um impacto significativo na previsão de eventos cardíacos por um período médio de 18 meses de seguimento.

Chow e cols.¹⁸, em um registro multicêntrico internacional de grande porte, demonstraram que DAC significativa estimada por TCMD tinha valor incremental sobre fração de ejeção ventricular esquerda e variáveis clínicas¹⁸. Esses resultados confirmam que a TCMD é útil como ferramenta diagnóstica de pacientes com DAC suspeita e pode, quando

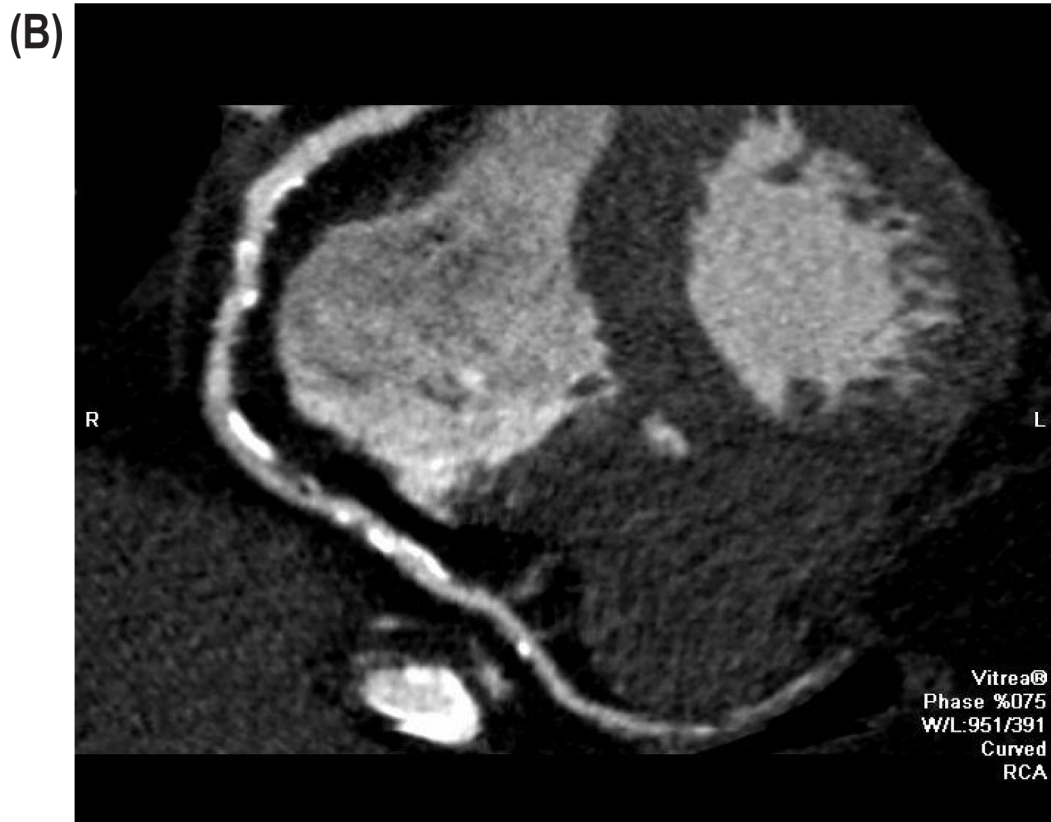


Fig. 1 – Tomografia coronariana com reconstrução multiplanar mostrando artéria coronária direita normal (A) e com placas ateromatosas extensas (B); CD: coronária direita

Tabela 2 – Análise multivariada pelo modelo de regressão de Cox na predição de desfechos clínicos adversos

Variáveis	Hazard ratio	Intervado de Confiança 95%	p
Classe funcional da NYHA	2,034	1,507 – 2,745	< 0,001
Diabete melito	2,360	1,203 – 4,630	0,012
Tabagismo	2,108	1,186 – 3,745	0,011
DAC pela TCMD	5,219	2,337 – 11,656	< 0,001

NYHA: New York Heart Association; DAC: doença arterial coronariana; TCMD: tomografia coronariana multidetectores.

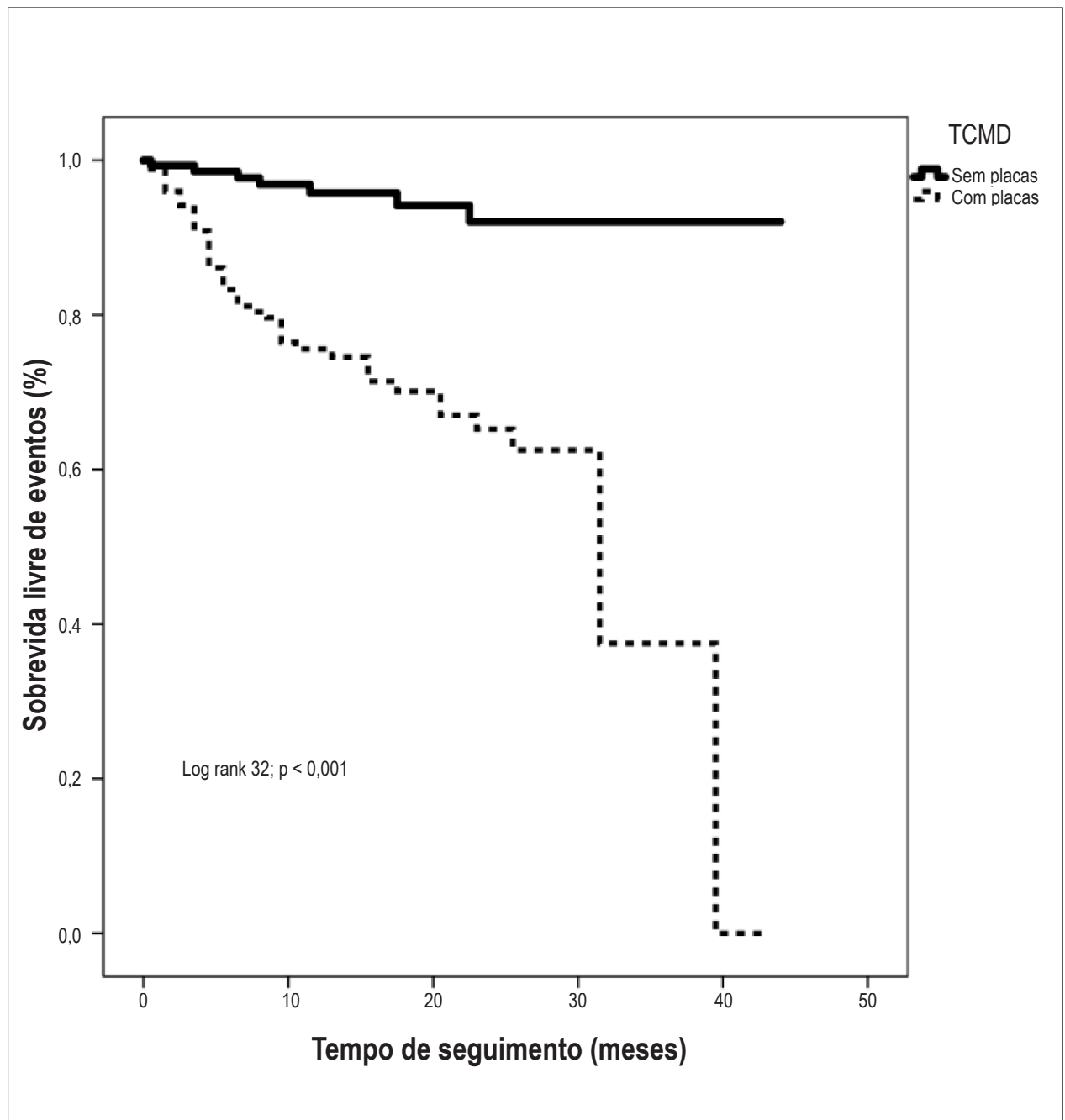


Fig. 2 – Comparação da sobrevida livre de eventos nos pacientes com placa aterosclerótica à TCMD em relação aos pacientes sem placa

o resultado é normal, sugerir fortemente descartar esse diagnóstico. Esse achado é de relevância clínica importante, porque esses pacientes podem de fato ser seguramente tranquilizados sem necessidade de testes adicionais.

Outros testes não invasivos também fornecem informação prognóstica útil na estratificação de risco. A cintilografia miocárdica mostrou uma mortalidade anual ou a taxa de infarto inferior a 1% ao ano¹⁹ quando o estudo é normal. A ecocardiografia de estresse apresenta um excelente valor preditivo negativo para a ocorrência de eventos adversos cardíacos²⁰⁻²². Neste estudo, apoiamos a ideia de que a presença de qualquer placa, independentemente da gravidade da estenose, é capaz de prever desfechos clínicos adversos. A TCMD identifica diretamente placas coronarianas, enquanto as imagens convencionais da AC determinam o contorno do lúmen dos vasos coronarianos, não fornecendo informação sobre a parede do vaso e volume da placa, e pode, portanto, subestimar a lesão aterosclerótica e possíveis placas vulneráveis que possam levar a síndrome coronariana aguda²³. Estudos anteriores demonstraram que as lesões não obstrutivas podem contribuir para eventos coronarianos²⁴. Em razão de as placas menos obstrutivas serem mais frequentes do que placas obstrutivas graves, como mostrado aqui, oclusão coronariana e infarto do miocárdio podem, de fato, estar mais frequentemente relacionados a lesões não obstrutivas^{25,26}. No presente estudo, podemos demonstrar que a presença de aterosclerose coronariana pela TCMD, independentemente do grau de obstrução, foi um preditor independente de futuros eventos cardíacos adversos.

Dentre as limitações deste estudo, podemos citar a baixa taxa de eventos, bem como um amplo espectro de diferentes condições associadas com a indicação do exame. Estudos futuros deverão abordar o papel prognóstico da TCMD em populações mais homogêneas. Além disso, a população do estudo foi pequena. Estudos realizados em coortes maiores (com

maior tempo de seguimento) são claramente necessários para confirmar esses resultados. Chow e cols., em um grande registro multicêntrico internacional, demonstraram que a gravidade da CAD estimada pela TCMD tinha valor incremental sobre fração de ejeção ventricular esquerda e variáveis clínicas¹⁸.

Os resultados da TCMD apresentam o potencial de influenciar na decisão de indicação de revascularização, podendo alterar o desfecho neste estudo. Entretanto, consideramos como desfecho clínico adverso apenas aqueles que ocorreram após três meses de seguimento (média de 15 meses, variando de 3 a 43 meses). Após esse período, a indicação de revascularização miocárdica baseou-se na decisão clínica, conforme diretrizes estabelecidas. Apesar disso, o resultado da TCMD pode ser um fator de confusão, associando-se ao desfecho de revascularização.

Conclusão

A presença de aterosclerose demonstrada pela TCMD em pacientes com suspeita de DAC apresentou valor independente e incremental aos fatores de risco convencionais (diabetes, tabagismo e classe funcional pela NYHA) na predição de desfechos clínicos adversos. A TCMD pode se mostrar útil na estratificação de risco desses pacientes.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

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

Referências

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases. Fact sheet No. 317. Geneva; 2007 [Cited in 2012 Jan 10]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>
2. Schuijff JD, Pundziute G, Jukema JW, Lamb HJ, van der Hoeven BL, de Roos A, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice multislice computed tomography in the noninvasive evaluation of significant coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2006;98(2):145-8.
3. Hamon M, Giuseppe GB, Malagutti P, Agostini P, Morello R, Valgimigli M, et al. Diagnostic performance of multislice spiral computed tomography of coronary arteries as compared with conventional invasive coronary angiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(9):1896-910.
4. Mowatt G, Cook JA, Hillis GS, Walker S, Fraser C, Jia X, et al. 64-Slice computed tomography angiography in the diagnosis and assessment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2008;94(11):1386-93.
5. Rochitte CE, Pinto IM, Fernandes JL, Azevedo Filho CF, Jatene AD, Carvalho AS, et al.; Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de ressonância e tomografia cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia - sumário executivo. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(3):e48-59.
6. 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.
7. Gilard M, Le Gal G, Cornily JC, Vinsonneau U, Joret C, Penneç PY, et al. Midterm prognosis of patients with suspected coronary artery disease and normal multislice computed tomographic findings: a prospective management outcome study. *Arch Intern Med*. 2007;167(15):1686-9.
8. Pundziute G, Schuijff JD, Jukema JW, Boersma E, de Roos A, van der Wall EE, et al. Prognostic value of multislice computed tomography coronary angiography in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(1):62-70.
9. Hadamitzky M, Freissmuth B, Meyer T, Hein F, Kastrati A, Martinoff S, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(4):404-11.
10. Russo V, Zavalloni A, Bacchi Reggiani ML, Buttazzi K, Gostoli V, Bartolini S, et al. Incremental prognostic value of coronary CT angiography in patients with suspected coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(4):351-9.

11. van Werkhoven JM, Schuijf JD, Gaemperli O, Jukema JW, Boersma E, Wijns W, et al. Prognostic value of multislice computed tomography and gated single-photon emission computed tomography in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(7):623-32.
12. Carrigan TP, Nair D, Schoenhagen P, Curtin RJ, Popovic ZB, Halliburton S, et al. Prognostic utility of 64-slice computed tomography in patients with suspected but no documented coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2009;30(3):362-71.
13. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GC, Gott VL, Griffith LS, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation*. 1975;51(4 Suppl):5-40.
14. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography: 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. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(6):1756-824.
15. 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.
16. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niimura H, Gotlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-Row CT. *N Engl J Med*. 2008;359(22):2324-36.
17. Meijboom WB, Meijjs MVL, 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.
18. Chow BJ, Small G, Yam Y, Chen L, Achenbach S, Al-Mallah M, et al.; CONFIRM Investigators. Incremental prognostic value of cardiac computed tomography in coronary artery disease using CONFIRM: COroNary computed tomography angiography evaluation for clinical outcomes: an International Multicenter registry. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4(5):463-72.
19. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(8):1531-40.
20. Sozzi FB, Elhendy A, Roelandt JR, van Domburg RT, Schinkel AF, Vourvouri EC, et al. Long-term prognosis after normal dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol*. 2003;92(11):1267-70.
21. Krivokapich J, Child JS, Walter DO, Garfinkel A. Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in predicting cardiac events in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(3):708-16.
22. Pingitore A, Picano E, Varga A, Gigli G, Cortigiani L, Previtali M, et al. Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in patients with known or suspected coronary artery disease: a prospective, large-scale, multicenter, head-to-head comparison between dipyridamole and dobutamine test. Echo-Persantine International Cooperative (EPIC) and Echo-Dobutamine International Cooperative (EDIC) Study Groups. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(6):1769-77.
23. Aldrovandi A, Cademartiri F, Menozzi A, Ugo F, Lina D, Maffei E, et al. Evaluation of coronary atherosclerosis by multislice computed tomography in patients with acute myocardial infarction and without significant coronary artery stenosis: a comparative study with quantitative coronary angiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2008;1(3):205-11.
24. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005;111(25):3481-8.
25. Mann JM, Davies MJ. Vulnerable plaque: relation to degree of stenosis in human coronary arteries. *Circulation*. 1996;94(5):928-31.
26. Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Intern Med*. 2006;166(13):1391-5.