

Angiotomografia Coronariana em Assintomáticos: Já Temos Evidências para Sua Utilização?

Coronary CT Angiography in Asymptomatic Patients: Is There Evidence For Using It?

Ilán Gottlieb^{1,2} 

Fonte Imagem Medicina Diagnóstica,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Casa de Saúde São José,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

As doenças cardiovasculares (CVs) são a principal causa de morte no mundo e têm manejo clínico complicado por três aspectos fisiopatológicos principais: a) longo período de instalação, com início da doença muitas décadas antes do evento clínico; b) curso clínico silencioso; c) patogênese multifatorial e heterogênea entre diferentes subgrupos humanos. A Angio TC Coronariana (ATCC) é a melhor ferramenta disponível para diagnóstico e fenotipagem da doença arterial coronariana (DAC), seja ela obstrutiva ou não obstrutiva. Isso permite o diagnóstico precoce e o acompanhamento da doença, fundamentais para decisão de quem deve ser tratado, a titulação terapêutica e o aumento da aderência ao tratamento clínico. O diagnóstico precoce e preciso em medicina geralmente resulta em melhores desfechos clínicos.

“Um caminho retilíneo nunca direciona a outro lugar que não seja ao objetivo”.

Andre Gide

Caso clínico

Mulher de 48 anos vai à consulta de rotina, sem queixas clínicas, mas se diz preocupada porque sua mãe (que era tabagista) infartou aos 63 anos. É hipertensa controlada, em uso de um medicamento, tem sobrepeso com IMC de 27, é sedentária, mas consegue subir quatro andares de escada sem parar. O exame físico é normal, assim como o eletrocardiograma (ECG) de repouso. PA: 118 x 64 mmHg. Traz exames laboratoriais, todos dentro da normalidade. O colesterol total é de 192 mg/dl; LDL-c: 125 mg/dl; HDL-c: 51 mg/dl; TG: 80 mg/dl. O Escore de Framingham da paciente é de 2% de risco de eventos em 10 anos.

Palavras-chave

Doença arterial coronariana; Angiografia por Tomografia Computadorizada; Doenças Assintomáticas.

Correspondência: Ilán Gottlieb •

Fonte Imagem Medicina Diagnóstica, Radiologia. Rua Fonte da Saudade, 277. CEP: 22471-211. Rio de Janeiro, RJ – Brasil.

E-mail: ilangottlieb@gmail.com

Artigo recebido em 07/11/2023; revisado em 07/11/2023; aceito em 07/11/2023

Editor responsável pela revisão: Daniela do Carmo Rassi Frota

DOI: <https://doi.org/10.36660/abcimg.20230091>

Após discussão com a paciente, o médico solicita uma Angio TC Coronariana (ATCC), que revelou placa não calcificada e com remodelamento positivo, que determinava estenose de 30 a 40% na artéria descendente anterior (DA) proximal. Não havia calcificações coronarianas (escore de cálcio zero).

Nesse caso, o médico deve instituir tratamento clínico, considerando a paciente de baixo risco, guiado pelo escore clínico? Os achados da ATCC ajudam a paciente a realizar as mudanças necessárias no estilo de vida? Além dessas mudanças, o médico deve considerar a introdução de uma estatina? Com qual LDL-c alvo?

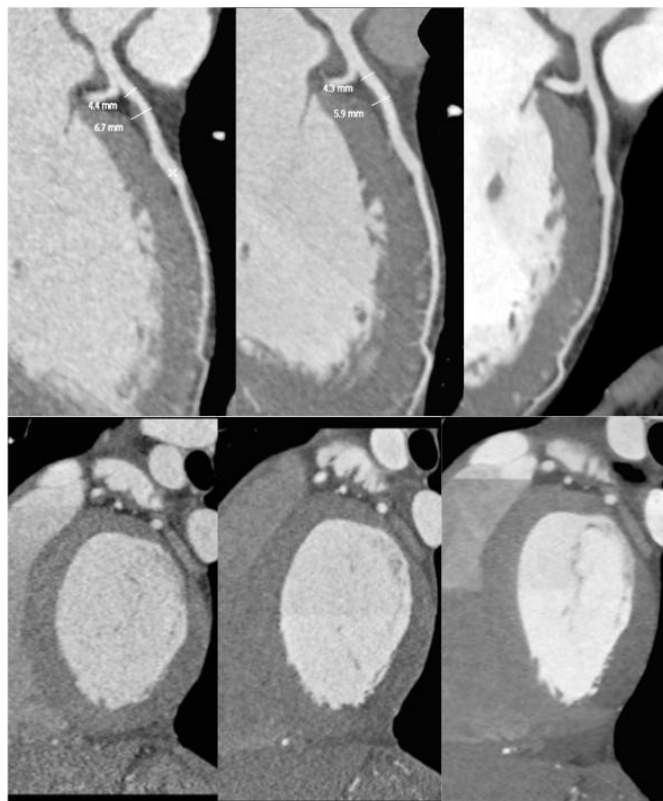
Introdução

As doenças cardiovasculares (CVs) são a principal causa de morte no mundo todo. Essa frase é repetida tantas vezes de forma automática, que foge o assustador fato de que elas matam mais que a 2ª, 3ª, 4ª, 5ª, 6ª e 7ª causas de morte somadas,¹ com grande impacto social e econômico. As doenças CVs têm três aspectos fisiopatológicos que determinam maior complexidade no seu manejo: a) longo período de instalação, com início da doença muitas décadas antes do evento clínico; b) curso clínico silencioso; c) patogênese multifatorial e heterogênea entre diferentes subgrupos humanos.

Longo período de instalação, com início da doença muitas décadas antes do evento clínico

A doença arterial coronariana (DAC) se instala muito cedo na vida, frequentemente antes da quarta década de vida. Análises de patologia em jovens adultos menores de 35 anos, que faleceram de trauma, revelam que a prevalência de DAC subclínica é superior a 70%, sendo uma boa parte DAC obstrutiva.^{2,3} A DAC está presente, inclusive, em um em cada seis adolescentes.⁴

Por ser de instalação tão precoce, e de evolução tão longa, as intervenções mais eficazes são aquelas que os pacientes introduzem perenemente no seu cotidiano. Intervenções pontuais, muitas vezes caras ou com efeitos colaterais, não são tão eficazes. Tome-se, como exemplo, o caso dos portadores das mutações com ganho de função da PCSK9. Por ser uma mutação com ganho de função de uma enzima que ajuda a eliminar o colesterol, esses pacientes têm seus níveis de colesterol, em média, 30% mais baixos que controles pareados, redução esta similar à encontrada com as estatinas em grandes estudos. No entanto, ao contrário das estatinas, essas pessoas já nascem com a

Figura Central: Angiotomografia Coronariana em Assintomáticos: Já Temos Evidências para Sua Utilização?**Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2023;36(4):e20230091**

ATCCs seriadas (da esquerda para a direita: basal, 30 meses e 60 meses) mostrando regressão progressiva de placa na artéria DA proximal. As imagens superiores são reconstruções multiplanares, e as inferiores mostram a placa cortada transversalmente (setas). O diâmetro luminal de referência permaneceu constante, mas o diâmetro adventicea-adventicea diminuiu de 0 para 30 meses, indicando redução do remodelamento positivo. Houve, também, progressiva redução do grau de estenose e do volume total da placa.

mutação, ou seja, passam toda a vida expostas a níveis mais baixos de colesterol plasmático, enquanto as estatinas só promovem redução a partir do ponto em que foram introduzidas, além de estarem sujeitas às irregularidades posológicas inerentes a todo fármaco. Como resultado, enquanto as estatinas reduzem eventos CVs em até 30%, os portadores da mutação têm impressionantes 90% menos eventos que controles pareados.⁵ Esse achado ilustra o poder de redução dos fatores de risco a longo prazo, em contraste com intervenções pontuais. Se imaginarmos um gráfico teórico representando a vida de um indivíduo, no qual o tempo é a abscissa e a exposição aos fatores de risco modificáveis é a ordenada, o objetivo é diminuir o máximo possível a área sob a curva, como demonstrado na Figura 1.

Curso clínico silencioso

DAC não obstrutiva não causa sintomas, não há nenhum sinal de alerta. Mesmo lesões obstrutivas (> 50%) são, na sua maior parte, assintomáticas. Somado a isso, o fato de

metade dos pacientes que infartam nunca terem tido sintomas sugestivos antes do evento revela que a ausência de sintomas não significa ausência de doença, pelo contrário. O sintoma, quando vem, já é sinal tardio, em estágio avançado da doença. Cinquenta a setenta por cento dos adultos jovens que sofreram um infarto não alcançavam as recomendações para uso de estatinas antes do evento,⁶ além da inexistência de sintomas, a ausência de diagnóstico preveniu que qualquer terapia fosse instituída antes do infarto.

Patogênese multifatorial e heterogênea entre diferentes subgrupos humanos

Doenças como o mesotelioma, que têm forte associação entre a exposição ao agressor (amianto) e a doença, permitem recomendações simples e enfáticas. Definitivamente não é esse o caso das doenças CVs, que possuem fisiopatogenia extremamente variada, cujos fatores desencadeadores (“fatores de risco”) são múltiplos e com fraca associação causal, e hereditariedade heterogênea.

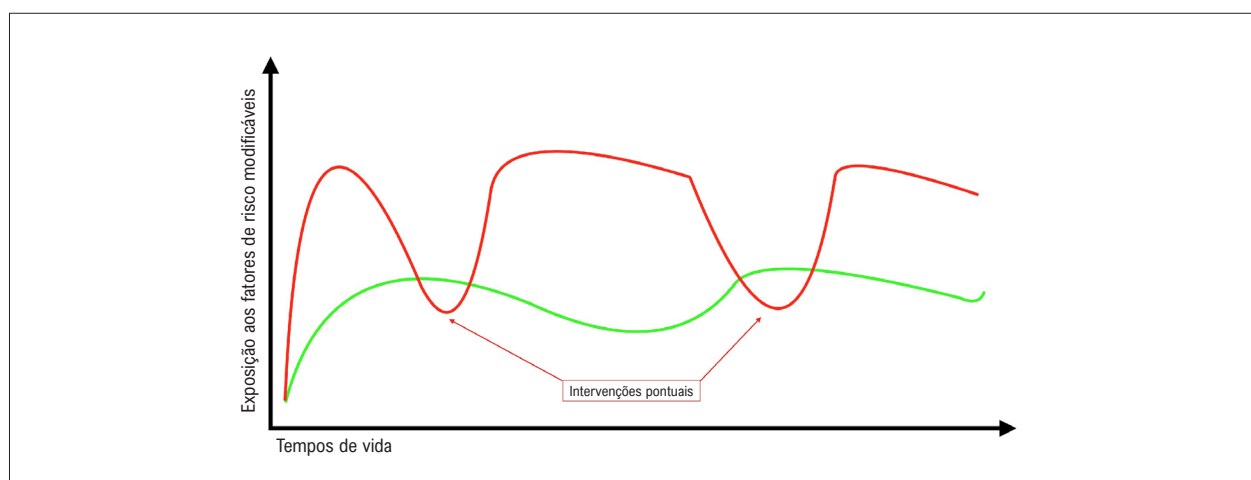


Figura 1 – Gráfico teórico ilustrando a relação entre o tempo de vida e a exposição a fatores de risco modificáveis de dois indivíduos imaginários. A linha verde representa indivíduo que consegue manter perenemente baixa a exposição aos fatores de risco, enquanto a linha vermelha representa indivíduo com maior exposição que, ao longo da vida, promove diminuições pontuais na exposição aos fatores de risco. O objetivo deve ser a obtenção da menor área sob a curva possível, o que é geralmente alcançado através das intervenções perenes ao invés das pontuais.

Um estudo revelou que há mais de 400 polimorfismos genéticos associados à DAC,⁷ possivelmente por diferentes graus de penetrância de cada variação, assim como por variações epigenéticas. Somado a isso, há mais de 200 fatores de risco de DAC publicados na literatura, sendo que na grande maioria deles, apesar de haver associação, a relação de causalidade é baixa, ou seja, seu peso populacional no desenvolvimento de DAC é baixo, salvo raras condições, como algumas variantes de hipercolesterolemia familiar ou genes específicos de grande penetração e patogenicidade. Adicionalmente, diferentes grupos populacionais têm fatores de exposição ambiental distintos e com interação genótipo/fenótipo variável. Esse é um dos motivos pelos quais os escores clínicos têm performance limitada e grande variabilidade de medida, tanto no diagnóstico da DAC obstrutiva, quanto na previsão de eventos.^{8,9} Além disso, os escores carregam um peso muito grande na idade, uma vez que a maior parte dos eventos ocorre em pessoas mais velhas, mas, com isso, perdemos a oportunidade de diagnosticar aterosclerose, mudar hábitos e instituir terapêuticas em jovens. Se o objetivo é diminuir a área sob a curva dos fatores de risco durante a toda a vida, o diagnóstico precoce é fundamental.

Escore de cálcio

O uso do escore de cálcio para a estratificação de risco de eventos CVs e titulação terapêutica é muito atraente. É um exame de simples realização (apesar de precisar de tomógrafo específico, sincronizado com o ECG), simples leitura das imagens e simples interpretação, e não necessita de contraste venoso nem de beta-bloqueadores. O escore de cálcio é capaz de prever eventos CVs de forma independente e melhor do que os fatores de risco clínicos ou do que a espessura íntima-média carotídea.¹⁰ No entanto, por se tratar de um método que detecta apenas a parte calcificada da placa aterosclerótica, quando seu resultado é positivo (acima de um ponto de corte discrecional que se define - sendo mais frequente o valor de 100 unidades Agatston), indica terapias preventivas. No entanto, a ausência de cálcio não exclui aterosclerose coronariana, uma vez que placas não calcificadas

são prevalentes, especialmente nos pacientes mais jovens, os que potencialmente mais se beneficiariam das medidas preventivas a longo prazo. Talvez por esse fato de não excluir DAC que na coorte do Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), um terço dos eventos CV ocorreram em pacientes com escore de cálcio zero.¹¹ Na coorte do The Coronary Artery Calcium (CAC) Consortium, 43% das mortes CVs ocorreram em pessoas sem cálcio coronariano.¹² Além da calcificação estar ligada à idade e de sua ausência não excluir DAC, há, ainda, o fato do escore de cálcio não ter utilidade na avaliação longitudinal da evolução da DAC, uma vez que o aumento do escore de cálcio pode estar relacionado ao uso de estatinas (aumenta a porção calcificada da placa, diminuindo a porção não calcificada),¹³ e de que aproximadamente 15% de variabilidade nas medidas, em dois scans, torna a análise de mudança evolutiva problemática.^{14,15}

ATCC

A ATCC permite a detecção não invasiva da aterosclerose coronariana, quantificando, de forma acurada, o grau de estenose e identificando marcadores morfológicos de maior risco, como remodelamento positivo, conteúdo lipídico, calcificações puntiformes e o sinal de “anel de guardanapo”.¹⁶ A ATCC é hoje o primeiro exame a ser realizado na investigação de sintomas sugestivos de DAC obstrutiva, e, por possuir sensibilidade superior a 95%, é um exame cada vez mais empregado, com o papel de guardião, ou “gatekeeper”, do cateterismo invasivo, especialmente relevante, se considerado o fato de que 2/3 dos cateterismos não apresentam DAC obstrutiva.¹⁷ A presença de sintomas sugestivos de DAC obstrutiva não interfere no poder prognóstico da ATCC, sendo que pacientes sintomáticos e assintomáticos têm a mesma taxa de eventos estratificada pelos achados da ATCC.¹⁸

A ATCC é superior ao escore de cálcio para a determinação de prognóstico em pacientes assintomáticos,¹⁹ mesmo em subgrupos de idosos²⁰ e diabéticos.²¹ Aproximadamente 1/3 dos assintomáticos sem calcificação coronariana têm DAC documentada na ATCC.²²

Apesar da pesquisa de DAC obstrutiva ser a principal forma como a ATCC é utilizada, sendo recomendada por diretrizes nacionais e internacionais, talvez não seja esse o seu papel mais importante. A ATCC está revolucionando a cardiologia, por sua capacidade de detecção de DAC não obstrutiva, ou em estágios mais precoces da doença, quando os resultados terapêuticos de longo prazo são mais favoráveis, utilizando a detecção de DAC como ferramenta de convencimento do paciente quanto às difíceis mudanças de estilo de vida.

ATCC na DAC não obstrutiva

A ATCC tem grande sensibilidade para a detecção de DAC não obstrutiva, além de boa correlação com medidas invasivas, como o ultrassom intracoronariano (IVUS) e a tomografia de coerência óptica (OCT).²³ A composição da placa pode ser inferida de forma não invasiva, sendo possível identificar marcadores de risco mais elevado para eventos, como remodelamento positivo (o crescimento da placa em direção à adventícia está relacionado à maior inflamação da placa) e focos de hipodensidade no interior (a gordura tem baixa densidade na TC, portanto, focos de densidade menor que 30 UH têm correlação com maior carga lipídica).²⁴ Além disso, a carga aterosclerótica pode ser analisada de forma subjetiva, por análise visual, e reportada por meio de índices, como o número total de segmentos coronarianos acometidos (SIS ou “segment involvement score”), ou pelo número de segmentos coronarianos acometidos, poderados pelo grau de estenose (SSS ou “segment stenosis score”), os quais têm associação com eventos CVs, independentes do escore de cálcio e dos fatores de risco. Mais recentemente, foram desenvolvidas ferramentas semiautomatizadas de segmentação coronariana e quantificação da aterosclerose, dos percentuais entre placas não calcificadas e calcificadas, e as placas com baixa densidade e remodelamento positivo.²⁵ Essa ferramenta, apesar de ainda pouco utilizada na prática clínica (pelo fato da edição dos contornos coronarianos ser muito trabalhosa), é promissora.

Acompanhamento de doença

Voltando ao caso da paciente descrito no início, o médico decidiu iniciar uma estatina com LDL-c alvo inferior a 70 mg/dl e instituiu programa intensivo de perda ponderal e exercício físico, aos quais a paciente teve boa aderência. A figura central mostra o caso dessa paciente, com 3 ATCCs seriadas (T = 0 - basal; T = 30 meses e T = 60 meses), revelando progressiva diminuição da lesão em DA, sendo que no terceiro exame, em 5 anos, praticamente não se detecta mais a lesão. A detecção precoce da doença permitiu intervenção clínica agressiva, que resultou em regressão da aterosclerose.

Analogamente, se as ATCC subsequentes mostrassem progressão de doença, uma conversa franca deveria ter sido feita com a paciente, com o objetivo de demonstrar a “falência terapêutica” do conjunto de medidas tomadas até o momento, motivando nova mudança de curso.

Por se tratar de doença insidiosa e de longo curso clínico, assintomática e de fisiopatogenia heterogênea, a possibilidade de acompanhamento da aterosclerose é uma poderosa arma à disposição do médico e do paciente.

Estudos longitudinais com ATCC mostram que o controle do colesterol e da glicose resulta em menor (ou ausência de) progressão da carga aterosclerótica coronariana total, além de mudanças benéficas na morfologia das placas, com aumento do componente calcificado e permanência ou diminuição do não calcificado.^{26,27}

Quando a ATCC é normal

Uma ATCC normal indica ausência de placas calcificadas e não calcificadas. Esse dado é valioso, pois a taxa de eventos CVs nesse grupo de pessoas é extremamente baixo (inferior a 0,1%/ano), e permanece baixo por pelo menos 5 anos (muito provavelmente 10 anos). Nesse grupo de pessoas, poucas terapias são custo-eficazes. Obviamente devemos continuar encorajando estilos de vida saudáveis, mas as estatinas provavelmente não devem ser usadas, pois o número necessário para tratar (NNT), a fim de prevenir um evento CV, é proibitivamente alto.²⁸ Dessa forma, um exame realizado a cada 10 anos poderia potencialmente economizar o alto custo, a longo prazo, das terapias medicamentosas de uso contínuo.

Riscos da ATCC

A dose de radiação de uma ATCC com tecnologia atual é similar a de uma TC de tórax (entre 2 e 5 mSv). Os riscos biológicos decorrentes da exposição a esse tipo de radiação são incertos, com cálculos teóricos sem dados empíricos. Uma discussão sobre o tema foge ao objetivo desse artigo, mas, se houver algum risco, esse é muito baixo.

Os contrastes iodados venosos utilizados para a ATCC têm taxa de alergias graves de 1 para 17.000 injeções. A nefrotoxicidade do contraste tem sido reestudada à luz de novas evidências, que avaliaram a utilização do contraste venoso em comparação com grupos que fizeram TC sem contraste. Ao invés de comparar a função renal dos pacientes antes e após o uso de contraste, novos grandes estudos, com mais de 20.000 pacientes, compararam pacientes que receberam contraste com controles que fizeram TC, mas não receberam contraste. Nesses estudos, não houve diferença na função renal após o exame entre os grupos, ou seja, não foi possível atribuir nefrotoxicidade ao meio de contraste.^{29,30}

Conclusão

Rastreamento por imagem de câncer de mama, câncer de cólon, câncer de pulmão e outros, é feito rotineiramente e recomendado por grandes sociedades internacionais. Essas doenças matam apenas uma pequena fração do que mata a doença coronariana. O rastreamento tem por objetivo a detecção precoce da doença, para que terapias possam ser instituídas mais precocemente, de forma mais assertiva e eficaz. Os programas de rastreamento de qualquer doença têm desafios relacionados à seleção das populações a serem rastreadas, ao que fazer com os resultados encontrados, comprovação de que essa estratégia está associada com a diminuição de eventos e à melhora do prognóstico, custos, e tantas outras questões importantes. A DAC é a doença que mais mata no mundo, tem início precoce, longo curso clínico e grande heterogeneidade fisiopatogênica. Tem terapias comprovadamente eficazes. O rastreamento da DAC deve ser considerado frente a esses fatos.

Artigo de Revisão

A ATCC é a melhor ferramenta que dispomos para isso no momento.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa; obtenção de dados; análise e interpretação dos dados; análise estatística; redação do manuscrito; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Gottlieb I.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Referências

1. World Health Organization. The Top 10 Causes of Death [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [cited 2023 Nov 20]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
2. Joseph A, Ackerman D, Talley JD, Johnstone J, Kupersmith J. Manifestations of Coronary Atherosclerosis in Young Trauma Victims--an Autopsy Study. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(2):459-67. doi: 10.1016/0735-1097(93)90050-b.
3. Strong JP. Landmark Perspective: Coronary Atherosclerosis in Soldiers. A Clue to the Natural History of Atherosclerosis in the Young. *JAMA*. 1986;256(20):2863-6. doi: 10.1001/jama.256.20.2863.
4. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High Prevalence of Coronary Atherosclerosis in Asymptomatic Teenagers and Young Adults: Evidence from Intravascular Ultrasound. *Circulation*. 2001;103(22):2705-10. doi: 10.1161/01.cir.103.22.2705.
5. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence Variations in PCSK9, Low LDL, and Protection Against Coronary Heart Disease. *N Engl J Med*. 2006;354(12):1264-72. doi: 10.1056/NEJMoa054013.
6. Singh A, Collins BL, Gupta A, Fatima A, Qamar A, Biery D, et al. Cardiovascular Risk and Statin Eligibility of Young Adults After an MI: Partners YOUNG-MI Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(3):292-302. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.007.
7. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C, Mangino M, Mayer B, et al. Genomewide Association Analysis of Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2007;357(5):443-53. doi: 10.1056/NEJMoa072366.
8. Karmali KN, Persell SD, Perel P, Lloyd-Jones DM, Berendsen MA, Huffman MD. Risk Scoring for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD006887. doi: 10.1002/14651858.CD006887.pub4.
9. Allan GM, Nouri F, Korownyk C, Kolber MR, Vandermeer B, McCormack J. Agreement Among Cardiovascular Disease Risk Calculators. *Circulation*. 2013;127(19):1948-56. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000412.
10. Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, O'Leary DH, Bild DE, Bluemke DA, et al. Coronary Artery Calcification Compared with Carotid Intima-Media Thickness in the Prediction of Cardiovascular Disease Incidence: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med*. 2008;168(12):1333-9. doi: 10.1001/archinte.168.12.1333.
11. Tota-Maharaj R, Blaha MJ, Blankstein R, Silverman MG, Eng J, Shaw LJ, et al. Association of Coronary Artery Calcium and Coronary Heart Disease Events in Young and Elderly Participants in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: a Secondary Analysis of a Prospective, Population-Based Cohort. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(10):1350-9. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.05.017.
12. Miedema MD, Dardari ZA, Nasir K, Blankstein R, Knickelbine T, Oberembt S, et al. Association of Coronary Artery Calcium with Long-term, Cause-Specific Mortality Among Young Adults. *JAMA Netw Open*. 2019;2(7):e197440. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.7440.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

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

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

13. Lee SE, Chang HJ, Sung JM, Park HB, Heo R, Rizvi A, et al. Effects of Statins on Coronary Atherosclerotic Plaques: the PARADIGM Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(10):1475-84. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.04.015.
14. Detrano RC, Anderson M, Nelson J, Wong ND, Carr JJ, McNitt-Gray M, et al. Coronary Calcium Measurements: Effect of CT Scanner Type and Calcium Measure on Rescan Reproducibility--MESA Study. *Radiology*. 2005;236(2):477-84. doi: 10.1148/radiol.2362040513.
15. Ghadri JR, Goetti R, Fiechter M, Pazhenkottil AP, Küest SM, Nkoulou RN, et al. Inter-Scan Variability of Coronary Artery Calcium Scoring Assessed on 64-Multidetector Computed Tomography vs. Dual-Source Computed Tomography: a Head-to-Head Comparison. *Eur Heart J*. 2011;32(15):1865-74. doi: 10.1093/eurheartj/ehr157.
16. Kolosváry M, Szilveszter B, Merkely B, Maurovich-Horvat P. Plaque Imaging with CT-a Comprehensive Review on Coronary CT Angiography Based Risk Assessment. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(5):489-506. doi: 10.21037/cdt.2016.11.06.
17. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, et al. Low Diagnostic Yield of Elective Coronary Angiography. *N Engl J Med*. 2010;362(10):886-95. doi: 10.1056/NEJMoa0907272.
18. Camargo GC, Peclat T, Souza AC, Lima RS, Gottlieb I. Prognostic Performance of Coronary Computed Tomography Angiography in Asymptomatic Individuals as Compared to Symptomatic Patients with an Appropriate Indication. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2017;11(2):148-52. doi: 10.1016/j.jcct.2016.12.006.
19. Cho I, Chang HJ, Hortaigh BÓ, Shin S, Sung JM, Lin FY, et al. Incremental Prognostic Utility of Coronary CT Angiography for Asymptomatic Patients Based Upon Extent and Severity of Coronary Artery Calcium: Results from the COronary CT Angiography EvaluationN For Clinical Outcomes International Multicenter (CONFIRM) Study. *Eur Heart J*. 2015;36(8):501-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehu358.
20. Han D, Hortaigh BÓ, Gransar H, Lee JH, Rizvi A, Baskaran L, et al. Incremental Prognostic Value of Coronary Computed Tomography Angiography Over Coronary Calcium Scoring for Major Adverse Cardiac Events in Elderly Asymptomatic Individuals. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(6):675-83. doi: 10.1093/ehjci/jex150.
21. Min JK, Labounty TM, Gomez MJ, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, et al. Incremental Prognostic Value of Coronary Computed Tomographic Angiography Over Coronary Artery Calcium Score for Risk Prediction of Major Adverse Cardiac Events in Asymptomatic Diabetic Individuals. *Atherosclerosis*. 2014;232(2):298-304. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.025.
22. Plank F, Friedrich G, Dichtl W, Klauser A, Jaschke W, Franz WM, et al. The Diagnostic and Prognostic Value of Coronary CT Angiography in Asymptomatic High-Risk Patients: a Cohort Study. *Open Heart*. 2014;1(1):e000096. doi: 10.1136/openhrt-2014-000096.

23. Kolossváry M, Szilveszter B, Merkely B, Maurovich-Horvat P. Plaque Imaging with CT-a Comprehensive Review on Coronary CT Angiography Based Risk Assessment. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(5):489-506. doi: 10.21037/cdt.2016.11.06.
24. Williams MC, Kwiecinski J, Doris M, McElhinney P, D'Souza MS, Cadet S, et al. Low-Attenuation Noncalcified Plaque on Coronary Computed Tomography Angiography Predicts Myocardial Infarction: Results from the Multicenter SCOT-HEART Trial (Scottish Computed Tomography of the HEART). *Circulation.* 2020;141(18):1452-62. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044720.
25. Lee SE, Sung JM, Rizvi A, Lin FY, Kumar A, Hadamitzky M, et al. Quantification of Coronary Atherosclerosis in the Assessment of Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11(7):e007562. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007562.
26. Taron J, Lee S, Aluru J, Hoffmann U, Lu MT. A Review of Serial Coronary Computed Tomography Angiography (CTA) to Assess Plaque Progression and Therapeutic Effect of Anti-Atherosclerotic Drugs. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2020;36(12):2305-17. doi: 10.1007/s10554-020-01793-w.
27. Won KB, Lee SE, Lee BK, Park HB, Heo R, Rizvi A, et al. Longitudinal Assessment of Coronary Plaque Volume Change Related to Glycemic Status Using Serial Coronary Computed Tomography Angiography: A PARADIGM (Progression of Atherosclerotic Plaque Determined by Computed Tomographic Angiography Imaging) Substudy. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2019;13(2):142-7. doi: 10.1016/j.jcct.2018.12.002.
28. Chow BJ, Small G, Yam Y, Chen L, McPherson R, Achenbach S, et al. Prognostic and Therapeutic Implications of Statin and Aspirin Therapy in Individuals with Nonobstructive Coronary Artery Disease: Results from the CONFIRM (COronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: an International Multicenter Registry) Registry. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(4):981-9. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304351.
29. Aycock RD, Westafer LM, Boxen JL, Majlesi N, Schoenfeld EM, Bannuru RR. Acute Kidney Injury After Computed Tomography: a Meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2018;71(1):44-53.e4. doi: 10.1016/j.annemergmed.2017.06.041.
30. McDonald JS, McDonald RJ, Comin J, Williamson EE, Katzberg RW, Murad MH, et al. Frequency of Acute Kidney Injury Following Intravenous Contrast Medium Administration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology.* 2013;267(1):119-28. doi: 10.1148/radiol.12121460.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons