

Escore de Cálcio na Predição de Eventos Adversos em Pacientes com Suspeita de Doença Coronariana

Calcium score in the Prediction of Adverse Events in Patients with Suspected Coronary Artery Disease

Márcio Vinicius Lins Barros^{1,2}, Daniel Rocha Rabelo⁴, Maria do Carmo Pereira Nunes³, Emerson Cícero da Silva², Ada Rodrigues Villamagna², José Mauro Badaró Cardoso², Spengler Lopes Farina², Maria Helena Albernaz Siqueira¹
Hospital Mater Dei¹; Faculdade de Saúde e Ecologia Humana – FASEH²; Faculdade de Medicina da UFMG³; Faculdade Atena – Paracatu⁴, Minas Gerais - Brasil

Resumo

Fundamento: A Doença Arterial Coronariana (DAC) representa importante causa de morbimortalidade no mundo, e os modelos de predição de eventos baseados em fatores de risco possuem capacidade limitada. Dentre os novos marcadores disponíveis na prática clínica, o Escore de Cálcio (EC) caracteriza-se como ferramenta potencial para predição de eventos adversos, podendo agregar valor aos modelos preexistentes.

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

Métodos: Foram avaliados prospectivamente 380 pacientes consecutivos com idade média de 57,5 anos, sendo 114 do sexo masculino, com suspeita de DAC, entre janeiro de 2008 e junho de 2012. Evento adverso foi definido como a presença de morte cardiovascular, revascularização e internação por Infarto Agudo do Miocárdio (IAM).

Resultados: Durante um acompanhamento médio de 15 meses, houve 57 eventos cardíacos. Na análise multivariada utilizando-se o modelo de regressão de Cox, classe funcional da NYHA – classe II, III e IV (HR 2,18 IC 95% 1,28 - 3,72), tabagismo (HR 2,72 IC 95% 1,54 - 4,83) e EC (HR 8,62 IC 95% 3,16- 23,51) foram preditores de desfecho clínico adverso.

Conclusão: O EC em pacientes com suspeita de DAC apresentou valor independente dos fatores de risco convencionais na predição de eventos clínicos adversos, podendo se mostrar útil na estratificação de risco de pacientes. (Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2014;27(3):191-196)

Palavras-chave: Probabilidade; Doença da Artéria Coronariana/mortalidade; Cálcio/efeitos adversos; Prognóstico.

Abstract

Background: Coronary Artery Disease (CAD) is an important cause of morbidity and mortality worldwide, and models to predict events based on risk factors have limited capacity. Among the new markers available in clinical practice, the Calcium Score (CS) is characterized as a potential tool for predicting adverse events and can add value to existing models.

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

Methods: The study prospectively evaluated 380 consecutive patients with a mean age of 57.5 years, including 114 men with suspected CAD from January 2008 to June 2012. Adverse event was defined as the presence of cardiovascular death, coronary artery bypass grafting and hospitalization for Acute Myocardial Infarction (AMI).

Results: During a mean follow-up of 15 months, there were 57 cardiac events. In the multivariate analysis, using the Cox regression model, NYHA functional class — class II, III and IV (HR 2.18 95% CI 1.28 — 3.72), smoking (HR 2.72 95% CI 1.54 to 4.83) and CS (HR 8.62 95% CI 3.16 — 23.51) were predictors of adverse clinical outcome.

Conclusion: CS in patients with suspected CAD presented a value independent from conventional risk factors in the prediction of adverse clinical events and may prove useful in risk stratification of patients. (Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2014;27(3):191-196)

Keywords: Probability; Coronary Artery Disease/mortality; Calcium/adverse effects; Prognosis.

Full texts in English - <http://departamentos.cardiol.br/sbc-depeco/publicacoes/revistadic/>

Correspondência: Márcio Vinicius Lins Barros •

Rua Mato Grosso, 1100, Santo Agostinho, 30190-081, Belo Horizonte, Minas Gerais - Brasil
E-mail: marciovbarros@gmail.com

Artigo recebido em 06/03/2014; revisado em 21/04/2014; aceito em 28/04/2014.

DOI: 10.5935/2318-8219.20140021

Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade no mundo, com importante impacto socioeconômico¹. O diagnóstico da Doença Arterial Coronariana (DAC) leva em consideração a presença de sintomas, fatores de risco e de métodos diagnósticos complementares que geralmente utilizam mecanismos de estresse, com o objetivo de diagnosticar a presença de isquemia miocárdica. Recente estudo multicêntrico demonstrou que, com base em algoritmos atuais utilizados para a avaliação de pacientes com suspeita de DAC, cerca de 40% dos pacientes submetidos a arteriografia coronariana não demonstraram qualquer obstrução coronariana². O Escore de Cálcio (EC) destaca-se como método propedêutico na estratificação de risco e predição de eventos cardíacos adversos em pacientes assintomáticos, especialmente em grupos de risco intermediário³⁻⁵. No entanto, a adição do EC aos fatores de risco tradicionais em pacientes sintomáticos com suspeita de DAC ainda não está totalmente estabelecida na população brasileira⁶.

O presente estudo avalia o potencial do escore de cálcio na predição de eventos adversos em pacientes com suspeita de Doença Arterial Coronariana (DAC) à Angiotomografia de Coronárias (ATC).

Material e Métodos

População de estudo

No período de janeiro de 2008 a dezembro de 2012, foram alocados em uma coorte com coleta prospectiva dos dados 430 pacientes com suspeita de doença arterial coronariana. Os pacientes foram encaminhados para a realização do exame por diversas indicações, incluindo avaliação de sintomas e sinais de doença cardíaca (ECG de repouso anormal ou teste de estresse positivo). Foram excluídos da pesquisa pacientes com diagnóstico prévio de insuficiência coronariana (pacientes que realizaram angioplastia, revascularização miocárdica ou que foram internados devido a infarto agudo do miocárdio), pacientes grávidas, alérgicos ao contraste e com insuficiência renal. O estudo foi submetido e aprovado pelo comitê de ética da instituição.

Coleta dos dados

Na admissão, dados padronizados sobre a presença de fatores de risco cardíacos foram coletados para cada indivíduo. Hipertensão arterial sistêmica foi definida como uma história documentada de pressão arterial elevada ou tratamento com medicamentos anti-hipertensivos. Diabetes melito foi definido 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 do prazo 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.

Os desfechos clínicos adversos dos pacientes foram obtidos por meio de entrevista telefônica, sendo classificados como a ocorrência de: 1) morte; 2) revascularização; e 3) internação por Infarto Agudo do Miocárdio (IAM).

Escore de Cálcio

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 8s. A calcificação foi definida como uma lesão hiperatenuante com intensidade de sinal acima de 130 unidades Hounsfield (HU) e área ≥ 3 pixels adjacentes (pelo menos 1 mm²) calculada a partir da soma ponderada das densidades acima de 130 HU (escore de Agatston). O EC foi estratificado em grupos: 1 = zero; 2 = 1 a 99; 3 = 100 a 399 e 4 = ≥ 400 .

Análise Estatística

Inicialmente, os dados dos pacientes foram analisados por meio de técnicas de estatística descritiva, com cálculo de médias e Desvios Padrão (DP) para as variáveis quantitativas e cálculo de porcentagens para as variáveis qualitativas. Para cada variável explicativa (faixa etária, sexo, história familiar, síndrome coronariana, classe NYHA, tabagismo, dislipidemia, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), diabetes, aterosclerose, sedentarismo e escore de cálcio) foi feita análise univariada. O modelo de regressão de Cox foi empregado para se avaliar o valor das variáveis clínicas e do escore de cálcio na predição de eventos cardíacos. Inicialmente, a análise univariada das características clínicas e variáveis pelo EC 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. Ainda foram utilizadas curvas de Kaplan-Meier para a análise de taxa de eventos no tempo. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS (versão 18.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois) e $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

Durante o período do estudo foram selecionados inicialmente 430 pacientes, e 21 foram excluídos por indicação de avaliação pós-cirurgia de revascularização miocárdica e 29 para avaliação pós-angioplastia, constituindo uma amostra final de 380 pacientes. A idade média foi de $57,5 \pm 12,2$ anos, sendo 266 homens (70%) avaliados. Dos pacientes avaliados, 113 eram tabagistas (30%); 229, dislipidêmicos (60%); 205, hipertensos (54%); 53, diabéticos (14%); e 153, sedentários (40%). As indicações principais foram precordialgia (31,4%), teste ergométrico alterado (14,9%), *check-up* (13,9%), cintilografia miocárdica alterada (27,6%), ecocardiograma de estresse alterado (11,3%). O seguimento médio foi de 15 meses (variação 3 - 43 meses), tendo sido realizado em 345 pacientes (90,4%), período no qual 57 pacientes apresentaram algum tipo de evento cardíaco adverso (15%).

Durante o seguimento ocorreram 57 eventos, tendo sido selecionados apenas desfechos clínicos adversos ocorridos após três meses de seguimento no mínimo. Ocorreram três mortes, sete infartos, 15 episódios de angina instável, foram realizadas 26 angioplastias e seis cirurgias de revascularização. As características gerais dos pacientes estão resumidas na Tabela 1. Foram incluídas na análise multivariada as variáveis que foram significativas na análise univariada. Os preditores independentes de eventos cardíacos adversos obtidos na análise multivariada estão mostrados na Tabela 2. Podemos observar que classe funcional da NYHA, comparando-se a classe funcional I em relação às classes II, III e IV (HR 2,18 IC 95% 1,28 - 3,72), tabagismo (HR 2,72 IC 95% 1,54 - 4,83) e o escore de cálcio, quando comparamos os grupos 1 e 3 (HR 6,15 IC 95% 2,19 - 17,25) e entre os grupos 1 e 4 (HR 8,62 IC 95% 3,16- 23,51), foram preditores de desfecho clínico adverso. A Figura 1 mostra as diferentes curvas

relacionadas à sobrevida livre de eventos em relação ao EC ($\log\text{-rank} = 0,001$).

Discussão

Nosso estudo demonstrou que o EC possui papel independente na predição de eventos adversos em pacientes com suspeita de DAC, comparativamente aos fatores de risco tradicionais.

O exame padrão de referência para diagnosticar a presença e a extensão da DAC é a Angiografia Coronariana Invasiva (AC), mas apresenta riscos não desprezíveis – com risco de complicações de 1,7% e mortalidade de 0,11⁷.

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 ano em estudos normais.

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

	Pacientes sem eventos n=323	Pacientes com eventos n=57	Hazard Ratio (95% CI)	Valor p
Idade	57,45 ± 12,19	63,31±11,27	1,02 (1,00-1,04)	0,05
Sexo masculino (n%)	222 (68,7%)	44 (77,2%)	1,26 (0,70-2,29)	0,42
História Familiar	189 (58,5%)	33(57,9%)	1,10 (0,65-1,86)	0,731
Dislipidemia	194 (61,4%)	35 (60,1%)	1,03 (0,61-3,54)	0,903
Tabagismo	13 (4%)	10 (17,5%)	3,49 (1,76- 6,91)	< 0,001
Hipertensão	163 (50,5%)	42 (73,7%)	2,62 (1,45-4,74)	0,001
Diabetes	40 (12,4%)	13 (22,8%)	1,91 (1,03-3,54)	0,037
Aterosclerose	49 (86%)	142 (44%)	7,07(3,35-14,93)	< 0,001
Sedentarismo	133 (41,2%)	20 (35,1%)	0,79 (0,46-1,35)	0,464
Classe NYHA II/IV (n%)	31 (11,2%)	25 (44,6%)	5,15 (3,04-8,74)	< 0,001
Escore de Cálcio				
0	157 (48,6%)	3 (5,2%)		< 0,001
1 e < 100	87 (26,9%)	9 (15,8%)	3,2 (1,07-9,54)	
≥ 100 e < 400	44 (13,6%)	16 (28,1%)	9,73 (3,56-26,55)	
≥ 400	35 (10,8%)	29 (50,9%)	16,8 (6,48-43,74)	

NYHA: classificação funcional da Insuficiência Cardíaca da New York Heart Association.

Tabela 2 – Análise multivariada na predição de eventos clínicos adversos

Variável	Hazard Ratio	Intervalo de 95% de confiança	Coefficiente	Erro padrão do coeficiente	Valor-p
Grupo Escore cálcio (1/2)*	2,49	(0,83 - 7,50)	0,916	0,56	0,103
Grupo Escore cálcio (1/3)	6,15	(2,19 - 17,25)	1,817	0,52	0,001
Grupo Escore cálcio (1/4)	8,63	(3,16 - 23,51)	2,155	0,51	0,000
Tabagismo	2,18	(1,28 - 3,72)	0,78	0,27	0,004
NYHA	2,73	(1,54 - 4,83)	1,00	0,29	0,001

NYHA: classificação funcional da Insuficiência Cardíaca da New York Heart Association; *a análise dos grupos escore de cálcio foi realizada comparando-se os grupos 2, 3 e 4 em relação ao grupo 1.

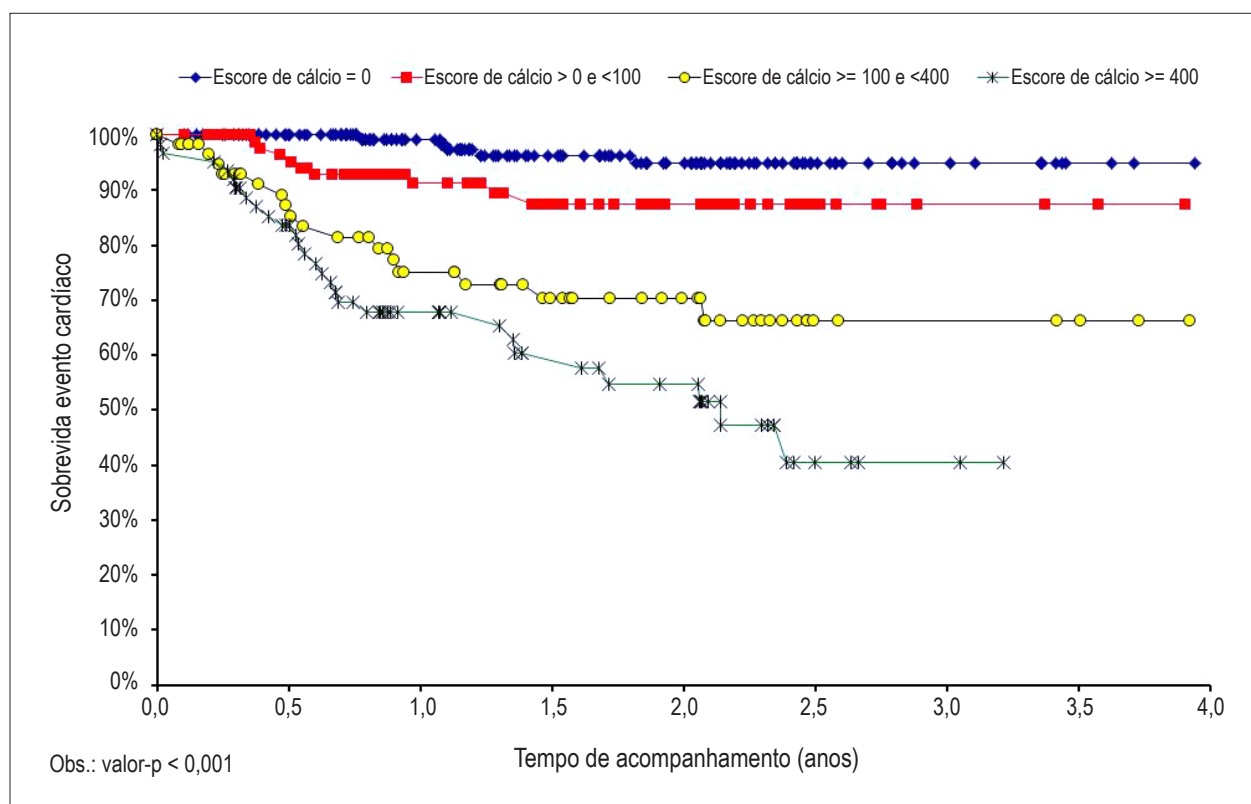


Figura 1 – Comparação da sobrevivência livre de evento: análise do escore de cálcio.

A ecocardiografia de estresse apresenta um excelente valor preditivo negativo para a ocorrência de eventos adversos cardíacos⁸⁻¹¹. Mais recentemente, a ATC tem demonstrado excelente valor prognóstico na predição de eventos¹²⁻¹⁴.

A presença de calcificação nas artérias coronarianas equivale à presença de aterosclerose, podendo ser aferida de forma não invasiva utilizando a tomografia¹⁵. A avaliação do EC se baseia em uma aquisição não contrastada de uma série de cortes tomográficos axiais com 3 mm de espessura cobrindo toda a extensão do coração, com doses de radiação entre 0,9 a 1,1 mSv, sendo definida como uma lesão hiperatenuante com intensidade de sinal acima de 130 HU e área de (pelo menos 1 mm²). Diversos estudos populacionais demonstraram que o EC apresenta associação significativa com a ocorrência de eventos cardiovasculares maiores no acompanhamento de médio e longo prazos¹⁶⁻²⁰. Sua utilização como ferramenta diagnóstica, entretanto, é mais controversa, com estudos que demonstram que, particularmente em pacientes mais jovens ou em populações com alta prevalência de DAC, além do VPP positivo inadequado, o EC também apresenta VPN insuficiente para excluir a presença de doença obstrutiva significativa²¹.

Nosso estudo mostrou que apenas 3,1% dos pacientes com EC igual a zero apresentaram eventos adversos, com VPN de 98,1%, e valores iguais ou maiores que 400 demonstraram HR de 8,63 (95%IC 3,164 - 23,514), demonstrando a excelente capacidade de estratificação do EC. Blaha e cols. notaram que

o EC igual a 0 prediz excelente sobrevivência com taxas de eventos de aproximadamente 1% em 10 anos, e o HR para todas as causas de mortalidade entre pacientes com EC maior que 400 comparado com EC igual a 0 foi de 9,65 (95% IC 7,46 - 12,5)²². Hou e cols. encontraram probabilidade de eventos em três anos um valor de 33,8% para EC maior que 400 e apenas 2,1% para EC igual a 0. O HR para EC de 100 a 400 e maior que 400 comparado ao EC igual a 0 foram de 9,21 (IC 95% 6,5 - 13) e 22,22 (IC 95% 16,08 - 30,71), respectivamente²³.

Keelan e cols.²⁴, em estudo com 288 pessoas sintomáticas submetidas a ATC (Angiotomografia de Coronárias) em seguimento de 6,9 anos, demonstraram que a idade e o EC foram os únicos preditores independentes de futuros eventos coronarianos (RR 3,20, 95% IC 1,71 - 8,71). Em nosso estudo encontramos fatores de risco independentes para eventos adversos como o tabagismo e NYHA. Esses resultados demonstram a limitação dos fatores de risco tradicionais na determinação de eventos adversos em pacientes com suspeita de coronariopatia, demonstrando o papel aditivo do EC.

Embora o EC esteja associado a um maior risco de eventos coronarianos, sua capacidade de prever eventos cardiovasculares não é absoluta. No entanto, a ausência de calcificação coronariana está associada a uma probabilidade muito baixa de evento cardiovascular. Uma revisão sistemática de 49 artigos revelou a frequência de eventos cardiovasculares entre os pacientes com EC igual a zero, revelando o valor de 0,56% para pacientes

assintomáticos e 1,8% em pacientes sintomáticos²⁵. Em nosso estudo a frequência de eventos adversos com EC igual a zero foi de 3,1%, reiterando que os nossos pacientes possuíam probabilidade pré-teste moderada em geral.

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 do EC 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. Os resultados da ATC 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).

Concluindo, o escore de cálcio apresentou valor independente dos fatores de risco convencionais na predição de desfechos clínicos adversos em pacientes com suspeita de DAC, podendo se mostrar útil na estratificação de risco desses pacientes.

Referências

1. World Health Organization.(WHO). Cardiovascular diseases.Geneva; 2007. (Fact Sheet n.317).
2. 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.
3. Chen CC, Chen CC, Hsieh I C, Liu YC, Liu CX, Chan T, et al. The effect of calcium score on the diagnostic accuracy of coronary computed tomography angiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011;27(Suppl 1):37-42.
4. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, Goldin JG, Greenland P, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a Scientific Statement from American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention. Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2006;114(16):1761–91.
5. Oudkerk M, Stillman AE, Halliburton SS, Kalender WA, Möhlenkamp S, McCollough CH, et al. Coronary artery calcium screening: current status and recommendations from the European Society of Cardiac Radiology and North American Society for Cardiovascular Imaging. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008;24(6):645-71.
6. Budoff MJ, Gul, KM. Expert review on coronary calcium *J Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(2):315–24.
7. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(6):1756-824.
8. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Pingitore A, Picano E, Varga A, Gigli G, Cortigiani L, Previtalli 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.
12. 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.
13. Chow BJW, Small G, Yam Y, Chen L, Achenbach S, Al-Malleh M, et al. The Incremental Prognostic Value of Cardiac CT in CAD using CONFIRM (CoroNary computed tomography angiography evaluation For clinical outcomes: an InteRnational Multicenter registry). *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4(5):463-72.
14. Barros MVL, Rabelo DR, Nunes MCP, Siqueira MHA. Tomografia de coronárias na predição de eventos adversos em pacientes com suspeita de coronariopatia. *Arq. Bras. Cardiol*. 2012;99(6):1142-8.
15. Polonsky TS, McClelland R L, Jorgensen NW, Bild D E, Burke GL, Guerci AD, et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA*. 2010;303(16):1610-6.
16. Azevedo CF, Rochitte CE, Lima JA. Escore de cálcio e angiotomografia coronariana na estratificação do risco cardiovascular. *Arq. Bras. Cardiol*. 2012; 98(6):559-68.
17. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Barros MVL, Rabelo DR, Siqueira MHA; Obtenção de dados: Barros MVL, Rabelo DR, Nunes MCP, Silva EC, Villamagna AR, Cardoso JMB, Farina SL, Siqueira MHA; Análise e interpretação dos dados: Barros MVL, Rabelo DR, Nunes MCP, Siqueira MHA; Análise estatística: Barros MVL, Nunes MCP; Redação do manuscrito: Barros MVL, Nunes MCP, Silva EC, Villamagna AR, Cardoso JMB, Farina SL, Siqueira MHA; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Barros MVL, Nunes MCP, Siqueira MHA.

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.

- on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography). *Circulation*. 2007;115(3):402-26.
18. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, Goldin JC, Greenland P, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2006;114(16):1761-91
 19. 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
 20. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*. 2008;358(13):1336-45.
 21. Gottlieb I, Miller JM, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Clouse ME, Sara L, et al. The absence of coronary calcification does not exclude obstructive coronary artery disease or the need for revascularization in patients referred for conventional coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(7):627-34.
 22. Blaha M, Budoff MJ, Shaw LJ, Khosa F, Rumberger JA, Berman D, et al. Absence of coronary artery calcification and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol Img*. 2009;2(6):692-700.
 23. Hou Z-h, Lu B, Gao Y, Jiang SL, Wang Y, Li W, et al. Prognostic value of coronary CT angiography and calcium score for major adverse cardiac events in outpatients. *J Am Coll Cardiol Img*. 2012;5(10):990-9.
 24. Keelan PC, Bielak LF, Ashai K, Jamjoum LS, Denktas AE, Rumberger JA, et al. Long-term prognostic value of coronary calcification detected by electron-beam computed tomography in patients undergoing coronary angiography. *Circulation*. 2001;104(4):412-7.
 25. Sarwar A, Shaw LJ, Shapiro MD, Blankstein R, Hoffmann U, Cury RC, et al. Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. *JACC: Cardiovas Imaging*. 2009;2(6):675-88.