

Prognóstico da Coronariopatia Aterosclerótica Não Significativa Detectada pela Tomografia de Coronárias

Prognosis of Non-Significant Coronary Atherosclerotic Disease Detected by Coronary Artery Tomography

Marcio Vinícius Lins Barros^{1,2}, Maria do Carmo Pereira Nunes³, Bruna Pinto Siqueira¹, Carolina Camargos Braichi Guimaraes¹, David Filipe Silva Cruz¹, Leiziane Assunção Alves Guimaraes¹, Maicom Márcio Perígolo Lima¹, Maria Helena Albernaz Siqueira²

Faculdade de Saúde e Ecologia Humana¹, Vespasiano, Minas Gerais; Hospital Materdei²; Faculdade de Medicina da UFMG³, Belo Horizonte, Minas Gerais - Brasil

Resumo

Introdução: Embora os estudos tenham demonstrado elevada acurácia diagnóstica da tomografia de coronárias (TC) na detecção de doença arterial coronariana (DAC), os dados sobre o valor prognóstico desse método em pacientes com obstrução coronariana não significativa são limitados.

Objetivo: Avaliar o valor da TC na predição de eventos adversos em pacientes com suspeita de DAC e obstrução coronária não significativa.

Métodos: Foram avaliados prospectivamente 440 pacientes entre janeiro de 2008 e julho de 2013 pela TCMD, diagnosticados com obstrução não significativa ou sem obstrução aterosclerótica coronariana e com seguimento médio de 33 meses. Os desfechos avaliados foram: morte de origem cardíaca, infarto do miocárdio, angina instável associado à hospitalização ou revascularização do miocárdio.

Resultados: Dos 440 pacientes estudados, 295 (67%) eram homens, com idade média de $55,9 \pm 12,0$ anos. Foi encontrada obstrução não significativa em 152 (35%) dos pacientes e ocorreram 49 (11%) desfechos. Na análise multivariada, utilizando-se modelo de regressão de Cox, os preditores de desfechos clínicos foram obstrução não significativa à TC (hazard ratio 3,51; IC 95% 1,73 – 7,8; $p < 0,01$), idade e hipertensão arterial sistêmica. A obstrução não significativa à TC apresentou associação com desfechos clínicos adversos, e a análise de sobrevida mostrou diferença significativa (log-rank 24,6; $p < 0,01$) na predição desses desfechos.

Conclusão: A detecção de obstrução aterosclerótica não significativa pela TC mostrou associação com a presença de eventos adversos em pacientes com suspeita de DAC, podendo se mostrar útil na estratificação de risco desses pacientes. (Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2015;28(3):169-174)

Palavras-chave: Doença da Artéria Coronariana/mortalidade; Aterosclerose/mortalidade; Tomografia Computadorizada Multidetecores/uso.

Abstract

Introduction: Although studies have shown high diagnostic accuracy of coronary tomography (CT) in detecting coronary artery disease (CAD), data on the prognostic value of this method in patients with no significant coronary obstruction are limited.

Objective: To evaluate the value of CT in predicting adverse events in patients with suspected CAD and no significant coronary obstruction.

Methods: We prospectively evaluated 440 patients between January 2008 and July 2013 by MDCT, diagnosed with no significant obstruction or no atherosclerotic coronary obstruction with an average follow-up of 33 months. The outcomes evaluated were: cardiac death, myocardial infarction, unstable angina associated with hospitalization or coronary artery bypass grafting.

Results: Of the 440 patients studied, 295 (67%) were men with mean age 55.9 ± 12.0 years. Non-significant obstruction was found in 152 (35%) of the patients and there were 49 (11%) outcomes. In the multivariate analysis using the Cox regression model, the predictors of clinical outcomes were non-significant obstruction on CT (hazard ratio 3.51; 95% CI 1.73 — 7.8; $p < 0.01$), age and hypertension. Non-significant obstruction on CT was associated with adverse clinical outcomes and survival analysis showed a significant difference (log-rank 24.6; $p < 0.01$) in predicting these outcomes.

Conclusion: The detection of non-significant atherosclerotic obstruction by CT was associated with the presence of adverse events in patients with suspected CAD, which may prove useful in the risk stratification of these patients. (Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2015;28(3):169-174)

Keywords: Coronary Artery Disease/mortality; Atherosclerosis/mortality; Multidetector Computed Tomography/utilization.

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

Correspondência: Marcio Vinicius Lins Barros •

Rua Paracatu, 1451, CEP 30180091, Belo Horizonte, MG - Brasil

E-mail: marciolbarros@gmail.com

Artigo enviado em 05/03/2015; revisado em 04/04/2015; aprovado em 01/06/2015.

DOI: 10.5935/2318-8219.20150020

Introdução

A doença arterial coronariana (DAC) representa importante causa de morbimortalidade no Brasil e no mundo¹. A aterosclerose coronariana pode desenvolver estenose intraluminal progressiva ou ruptura, com formação de trombo e oclusão abrupta da artéria coronária, originando infarto agudo do miocárdio, angina instável ou morte. Portanto, a instabilidade da placa pode se relacionar a eventos coronarianos agudos, independentemente do grau de obstrução²⁻⁴.

A tomografia de coronárias (TC) é uma técnica diagnóstica por imagem, não invasiva, que permite a detecção de placas ateroscleróticas e de diversos graus de estenose coronariana⁵⁻⁸. Entretanto, a importância da TC na predição de eventos adversos em pacientes com obstrução coronariana não significativa ainda não foi totalmente esclarecida⁹.

O objetivo deste trabalho foi estudar, dentre os pacientes com suspeita de DAC submetidos a TC, a incidência de eventos adversos entre pacientes com obstrução aterosclerótica não significativa comparativamente a pacientes sem evidências de obstrução aterosclerótica.

Materials e métodos

População de estudo

De janeiro de 2008 a julho de 2013, foram avaliados 635 pacientes em uma coorte com coleta prospectiva de dados, com suspeita de DAC submetidos a TC. As indicações para TC incluíram avaliação de dor torácica, resultado positivo do teste de estresse, pacientes assintomáticos com dois ou mais fatores de risco, cintilografia alterada e outras causas (ECG de repouso anormal e outros sintomas de doença cardíaca). Consentimento informado foi obtido de todos os pacientes e o estudo foi submetido e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição. Da amostra inicial, foram excluídos 21 pacientes por indicação de avaliação pós-cirurgia de revascularização miocárdica, 29 para avaliação pós-angioplastia e 145 pacientes com obstrução coronariana significativa pela TCMD, constituindo uma amostra final de 440 pacientes.

Os dados dos pacientes sobre fatores de risco cardíacos foram obtidos mediante questionário aplicado na admissão. Considerou-se hipertensão arterial sistêmica como história documentada de pressão arterial elevada ou tratamento com medicamentos anti-hipertensivos. Diabetes Mellitus foi definida como história prévia de diabetes ou uso de hipoglicemiantes. Dislipidemia foi determinada como história prévia dessa doença ou tratamento atual com medicamentos hipolipemiantes. O hábito atual de fumar ou cessação do hábito de fumar dentro de três meses do exame foram diagnosticados como tabagismo. 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 critérios de exclusão foram: pacientes submetidos a TCMD e diagnosticados com obstrução significativa, história prévia de DAC conhecida, síndrome coronariana aguda, arritmia cardíaca, gravidez, alergia ao contraste iodado e insuficiência renal, além dos

pacientes que não aceitaram a coleta de informações prospectivas ou não assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para realização do exame.

Os desfechos clínicos foram obtidos por 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.

Tomografia de coronárias

O aparelho utilizado foi o tomógrafo de 64 canais (*Aquilion, Toshiba Medical Company, Japan*), e as imagens de todo o coração foram obtidas 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 frequência cardíaca maior que 70 bpm e sem contraindicações receberam 15 mg de metoprolol intravenoso. As coronárias foram divididas em 17 segmentos. Os segmentos foram avaliados quanto à presença de qualquer placa aterosclerótica, definidos como estruturas $\geq 1 \text{ mm}^2$ dentro e/ou adjacentes à luz da artéria coronariana. Pacientes sem cálcio ou placas coronarianas à TC foram considerados normais, sendo uma TC anormal definida como a presença de qualquer placa coronariana. Lesão obstrutiva não significativa foi definida como estreitamento luminal $< 50\%$. A porcentagem de obstrução do lúmen da artéria coronariana foi definida pela comparação do diâmetro luminal da obstrução em relação ao diâmetro luminal imediatamente proximal à placa.

Análise estatística

As características demográficas e clínicas da população estudada foram expressas como números e porcentagens para as variáveis categóricas; como média e desvio padrão para as variáveis contínuas paramétricas. A comparação entre os dois grupos de pacientes foi feita por 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 TC 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 relativo associado a uma variável em particular. Posteriormente, a análise multivariada foi realizada, incluindo todas as variáveis selecionadas na análise univariada. A análise de sobrevida foi expressa através da plotagem de *Kaplan-Meier* e o valor p das curvas foi comparado usando *Log Rank Test*. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software *Epi Info* e *SPSS* (versão 18.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois) e $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Participaram do estudo 440 pacientes, sendo 295 (67%) homens, com idade média de $55,9 \pm 12,0$ 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 134 (30%), pacientes, resultado positivo do teste de estresse em 81(18%) pacientes, pacientes assintomáticos com dois ou mais fatores de risco em 77 (18%) pacientes, cintilografia alterada em 94 (21%) pacientes, outras causas em 54(12%) pacientes. Placas coronarianas com obstrução clinicamente não significativa foram observadas em 152 (35%) pacientes de toda amostra, sendo 135 (31%) pacientes na artéria descendente anterior, 76 (17%) pacientes na artéria coronariana direita, 61 (14%) pacientes na artéria circunflexa, e em alguns pacientes foi observada obstrução em mais de uma artéria. A duração média do acompanhamento clínico do estudo foi de 33 meses (variação 3-67 meses), tendo sido realizado em 398 pacientes (90,5%). Nesse período ocorreram 49 (11%) eventos, tendo sido selecionados apenas desfechos clínicos adversos ocorridos após três meses de seguimento no mínimo. Três pacientes chegaram ao óbito de etiologia cardíaca, 34 pacientes foram submetidos a revascularização coronariana, 6 pacientes manifestaram SCA e 6 pacientes sofreram angina instável requerendo hospitalização. A decisão de revascularização foi baseada em piora da angina e/ou a presença de isquemia em testes não invasivos. A Tabela 1 expõe a análise univariada das características clínicas da população de estudo. Dentre as variáveis analisadas, obstrução não significativa à TC, idade,

dislipidemia, diabetes e hipertensão arterial sistêmica foram incluídas na análise multivariada. A Tabela 2 mostra que pela análise multivariada os preditores independentes de eventos cardíacos adversos ($p < 0,05$) foram obstrução não significativa à TCMD e hipertensão arterial sistêmica, com *Hazard ratio* de 3,51 e 3,49, respectivamente. Na Figura 1 a curva de *Kaplan-Meier* mostrou diferença significativa (*log-rank*, $\chi^2 = 24,6$; $p < 0,01$) na predição de eventos cardíacos adversos entre os pacientes com obstrução não significativa e sem obstrução à TC.

No nosso estudo, a presença de aterosclerose demonstrada pela TC em pacientes com lesões obstrutivas não significativas se manteve como preditora de desfechos clínicos adversos (*hazard ratio* 3,51; intervalo de confiança de 95% 1,73 – 7,8; $p < 0,01$).

Discussão

Nosso estudo fornece evidências de que a obstrução aterosclerótica clinicamente não significativa à TC é um preditor independente de futuros eventos cardíacos e apresenta valor incremental na predição de eventos coronarianos em comparação a fatores de riscos convencionais. Os outros fatores de risco independentes para eventos coronarianos apontados em nosso estudo foram a idade e a presença de hipertensão arterial sistêmica.

Os eventos coronarianos obstrutivos são decorrentes da interação entre fenômenos de trombose e vasoespasmo sobre lesões ateroscleróticas nas coronárias, podendo manifestar-se com quadros clínicos diversos como

Tabela 1 – Características basais da população estudada de acordo com a ocorrência de eventos coronarianos

	Paciente com evento (n = 49)	Paciente sem evento (n = 391)	<i>Hazard ratio</i> (95% IC)	Valor P
Idade	61,2 ± 11,6	55,3 ± 11,9	1,04 (1,01 – 1,06)	< 0,01
Sexo masculino (n%)	35 (71)	261 (67)	0,84 (0,45 – 1,56)	0,57
Tabagismo n(%)	16 (33)	112 (29)	1,24 (0,68 – 2,26)	0,49
Hipertensão arterial sistêmica n(%)	32 (67)	196(51)	2,00 (1,09 – 3,64)	0,02
Diabete melito n(%)	11 (23)	58 (15)	1,82 (0,93 – 3,58)	0,08
Dislipidemia n(%)	33 (69)	216 (56)	1,67 (0,91 – 3,08)	0,10
História familiar n(%)	28 (58)	229 (59)	0,99 (0,56 – 1,76)	0,97
Sedentarismo n(%)	14 (29)	149 (38)	0,69 (0,37 – 1,28)	0,24
TC n(%)	32 (65)	120 (31)	3,97 (2,20 -7,14)	< 0,01

NYHA: New York Heart Association; TC: tomografia coronárias com obstrução não significativa.

Tabela 2 – Análise multivariada pelo modelo de regressão de Cox na predição de eventos cardíacos

Variável	<i>Hazard ratio</i>	IC 95%	Valor P
Hipertensão arterial sistêmica	3,49	1,47 – 8,24	< 0,01
TC com obstrução não significativa	3,51	1,73 – 7,08	< 0,01

TC: Tomografia coronárias.

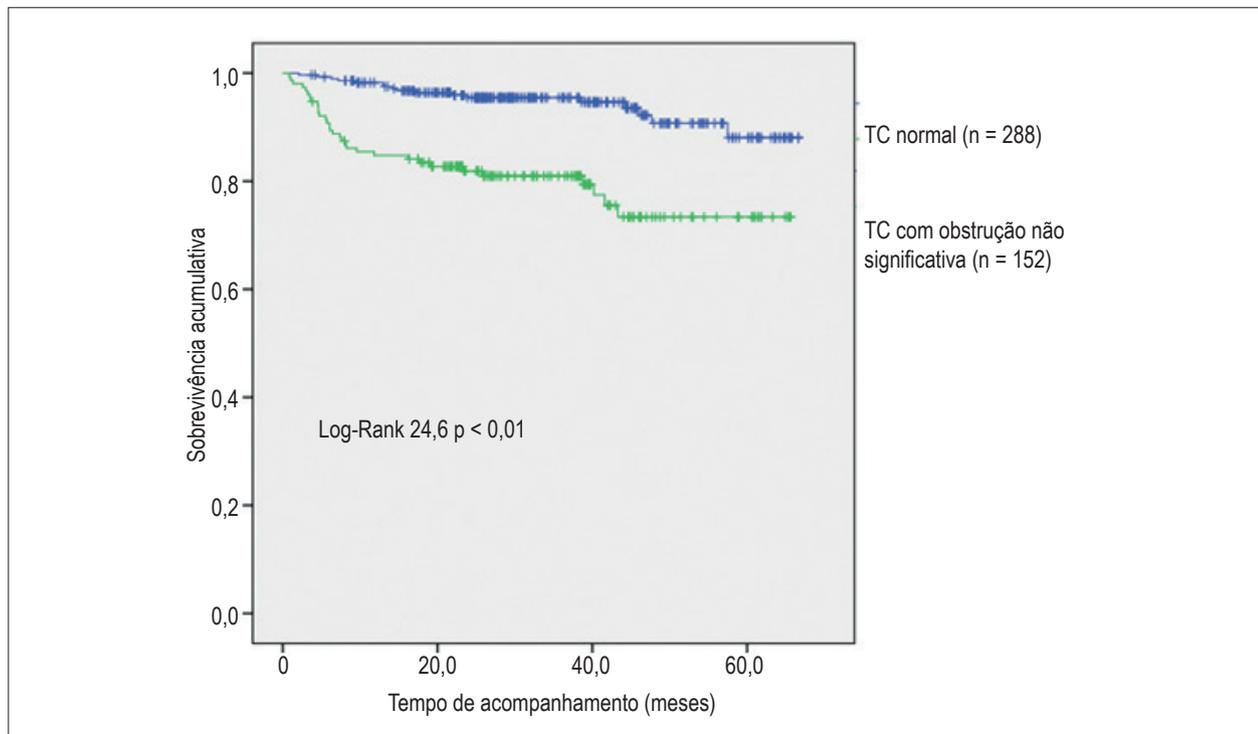


Figura 1 - Sobrevivência livre de eventos nos pacientes com TCMD normal e com obstrução clinicamente não significativa à TCMD.

angina instável, infarto agudo do miocárdio, necessidade de revascularização do miocárdio ou morte súbita. Em princípio, apenas as placas ateroscleróticas com obstrução clinicamente significativa, que restringem a luz do vaso em mais de 50%, foram consideradas com potencial para ruptura, trombose subsequente e oclusão vascular. Estudos posteriores mostraram que, mesmo placas sem lesões obstrutivas significativas, ou seja, com estreitamento da luz vascular menor que 50%, também apresentam potencial trombogênico, associado a elevado risco de mortalidade²⁻³. Ao privilegiar a estenose coronariana grave, limitamo-nos a apenas uma das variáveis da placa aterosclerótica que determinam a resistência coronariana, negligenciando aspectos relevantes como extensão, forma e excentricidade, além da presença de estenoses em série, que afetam de modo importante o fluxo sanguíneo⁹. Por outro lado, a aterosclerose coronariana pode estar presente mesmo nas artérias angiograficamente normais, por causa de remodelamento externo em presença de placas ateroscleróticas que não levam a uma estenose intraluminal significativa^{4,10}. Como observado, essas lesões "ocultas" podem ser assintomáticas durante muitos anos até provocarem trombose, já que não produzem isquemia estresse induzida. A ruptura de placas vulneráveis não estenóticas pode causar eventos cardíacos fatais e a detecção dessas placas pode permitir a ideal estratificação de risco, antes de um resultado de DAC grave. Novos avanços da TC levaram à capacidade de identificar e quantificar diretamente essas placas chamadas "vulneráveis", as quais

têm características de remodelação positiva e componentes de baixa densidade⁹.

Desde a introdução da TC, estudos foram publicados comparando o desempenho diagnóstico desse método com o padrão de referência, a angiocoronariografia invasiva. A alta acurácia diagnóstica (em torno de 90%) para detecção e exclusão de estenose coronariana à TC já foi estabelecida^{7,8,11}. Muito embora a associação entre SCA e obstrução aterosclerótica clinicamente não significativa tenha sido descrita desde a década de 1970¹², ainda não existe definição na literatura sobre o prognóstico e os fatores de risco, bem como sobre a capacidade de predição de eventos adversos coronarianos à TC para esse grupo de pacientes^{8,13,14}. Sabe-se que os indivíduos submetidos a TC comumente exibem placas clinicamente não obstrutivas e que essas podem se mostrar envolvidas no processo fisiopatológico de insuficiência coronariana aguda^{9,15-17}. Além disso, as placas com obstrução clinicamente não significativa podem estar mais frequentemente associadas a eventos adversos por serem mais frequentes que as placas com obstrução significativa^{4,5,18}. Pacientes com obstrução < 50% pela TC podem ter maior risco de mortalidade, como demonstrado em nosso estudo. Apesar disso, eles representam uma população de doentes em que os testes funcionais geralmente utilizados na avaliação da doença arterial coronariana (ergometria, cintilografia miocárdica e ecocardiografia de estresse) podem se mostrar negativos, pois essas lesões não determinam isquemia miocárdica esforço-induzida, não permitindo o diagnóstico de lesões ateroscleróticas hemodinamicamente não significativas¹⁹.

Entre as limitações do nosso estudo, podemos citar a restrição do estudo a um único centro, bem como um amplo espectro de diferentes condições associadas com a indicação do exame. Os resultados da TCMD têm potencial de influenciar na decisão de indicação de revascularização, podendo alterar o desfecho neste estudo. Entretanto, consideramos como evento adverso apenas aqueles que ocorreram após três meses de seguimento (média de 33 meses, variando de 3 a 67 meses). Após esse período, a indicação de revascularização miocárdica baseou-se na decisão clínica, conforme diretrizes estabelecidas. Entretanto, o resultado da TC pode ser um fator de confusão, associando-se ao desfecho de revascularização. Apesar de a população do estudo ter sido pequena, ela atendeu ao tamanho requisitado no cálculo amostral, o que permite ao trabalho servir como um gerador de hipóteses de outros estudos de maior impacto. O uso de desfechos combinados, como o utilizado em nosso trabalho, tem sido extensamente utilizado em diversos estudos e apresenta vantagens como o aumento do poder do estudo e desvantagens como a heterogeneidade em relação à importância e frequência de cada desfecho avaliado²⁰.

Conclusão

A presença de obstrução aterosclerótica não significativa (< 50% do lúmen coronário) demonstrada pela TC em pacientes com suspeita de DAC mostrou-se como um preditor

independente de eventos clínicos quando comparado aos fatores de risco convencionais, podendo ser útil na estratificação de risco desses pacientes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Barros MVL; Obtenção de dados: Barros MVL, Siqueira BP, Guimaraes CCB, Cruz DFS, Guimaraes LAA, Lima MMP, Siqueira MHA; Análise e interpretação dos dados: Barros MVL, Nunes MCP, Siqueira BP, Guimaraes CCB, Cruz DFS, Guimaraes LAA, Lima MMP, Siqueira MHA; Análise estatística: Barros MVL, Nunes MCP; Redação do manuscrito: Barros MVL, Siqueira BP, Guimaraes CCB, Cruz DFS, Guimaraes LAA, Lima MMP, Siqueira MHA; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Barros MVL, Nunes MCP.

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.(WHO). Cardiovascular diseases. Geneva; 2007. (Fact Sheet WHO/317)
2. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005;111(25):3481-8.
3. Mann JM, Davies MJ. Vulnerable plaque: relation to degree of stenosis in human coronary arteries. *Circulation*. 1996;94(5):928-31
4. 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.
5. 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.
6. Meijboom WB, Meijjs MVL, Schuijff 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.
7. 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.
8. Rocha MS, Assumpção LR, Araújo DV. Acurácia da tomografia computadorizada de múltiplos detectores no diagnóstico da doença arterial coronariana: revisão sistemática. *Rev Bras Cardiol*. 2012;25(2):141-8.
9. Kwan AC, Cater G, Vargas J, Bluemke DA. Beyond coronary stenosis: coronary computed tomographic angiography for the assessment of atherosclerotic plaque burden. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2013; 6(2):89-101.
10. 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.
11. Pimentel Filho WA, Bocchi E, Soares Neto AM, Custódio W B, Maiello PCA Domingos J, et al. Avaliação da acurácia diagnóstica da angiotomografia coronária de múltiplos detectores. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2010;18(4):429-34.
12. Pinheiro MGV, Junior AR, Jesus RS, Nascimento LC, Costa UMM. Síndromes coronarianas agudas na ausência de doença arterial coronariana significativa. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 84(1):24-8.
13. Lin FY, Shaw LJ, Dunning AM, La Bounty TM, Choi J-H, Weinsaft JW, et al. Mortality risk in symptomatic patients with non-obstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(5):510-9.
14. Yorgun H, Canpolat U, Aytemir K, Hazirolan T, Sunman H, Ates AH, et al. Prognosis of patients with mild-moderate coronary artery stenosis detected by coronary computed tomography angiography. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):1195-200.
15. Schroeder S, Kuettner A, Leitritz M, Janzen J, Kopp AF, Herdeg C, et al. Reliability of differentiating human coronary plaque morphology using contrast-enhanced multislice spiral computed tomography: a comparison with histology. *J Comput Assist Tomogr*. 2004;28(4):449-54.

Artigo Original

16. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, Ann OH, Inoue K, Hara T, et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54(4): 49-57.
17. Kroner ES, van Velzen JE, Boogers MJ, Siebelink HM, Schaliij MJ, Kroft LJ, et al. Positive remodeling on coronary computed tomography as a marker for plaque vulnerability on virtual histology intravascular ultrasound. *Am J Cardiol.* 2011;107(2):1725-9.
18. Madder RD, Chinnaiyan KM, Marandici AM, Goldstein JA. Features of disrupted plaques by coronary computed tomographic angiography: correlates with invasively proven complex lesions. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011; 4(2): 105-13.
19. Falk E. Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 1989;63:114E-120E.
20. Kaul S, Diamond GA. Trial and error. How to avoid commonly encountered limitations of published clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(5):415-27.