

---

# DESAFIO DO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA CORONÁRIA ATEROSCLERÓTICA CORONÁRIA SUBCLÍNICA

OTÁVIO RIZZI COELHO<sup>1</sup>, LUÍS FELIPE RODRIGUES DOS SANTOS CARVALHO ROMANO<sup>2</sup>

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2014;24(1):10-16  
RSCESP (72594)-2098

A doença aterosclerótica coronariana (DAC) continua sendo a principal causa de morte. Conseqüentemente, há interesse crescente no diagnóstico de DAC em assintomáticos. Entretanto, existem alguns questionamentos acerca da indicação e custo-benefício de tal rastreamento, bem como qual ferramenta diagnóstica seria a mais adequada. A DAC obstrutiva pode ocorrer em pacientes pouco sintomáticos ou mesmo assintomáticos, e pode progredir rapidamente. A primeira manifestação clínica pode ser angina instável, infarto do miocárdio, ou mesmo morte súbita. A justificativa para a detecção precoce da DAC é que seu diagnóstico nos estágios subclínicos pode permitir a identificação dos indivíduos com risco aumentado de eventos cardíacos adversos e a instituição de tratamento adequado nos indivíduos de alto risco pode melhorar o prognóstico. De acordo com as diretrizes atuais, em pacientes assintomáticos, o teste ergométrico é recomendado apenas em pacientes de alto risco cardiovascular com ECG interpretável e paciente capaz de se exercitar. Outros testes diagnósticos não invasivos como ecocardiograma de estresse, ressonância cardíaca de estresse, cintilografia miocárdica, escore de cálcio, angiotomografia coronária só são recomendados em casos selecionados após julgamento clínico. Esses exames são mais adequados em pacientes com ECG não passível de interpretação adequada no teste ergométrico convencional e em pacientes não capazes de se exercitar, com alto risco cardiovascular. Não é recomendado o rastreamento de rotina de DAC em assintomáticos com baixo risco cardiovascular. Naqueles com risco intermediário, os exames mais adequados, levando em consideração o julgamento clínico e o risco-benefício do exame, são o teste ergométrico convencional e o escore de cálcio.

**Descritores:** aterosclerose, doença da artéria coronariana/diagnóstico, doenças assintomáticas.

## CHALLENGE IN DIAGNOSIS OF SUBCLINICAL CORONARY DISEASE

Coronary heart disease (CHD) remains the leading cause of mortality. There is an increasing interest in the diagnosis of CHD when patients are still asymptomatic. However, questions remain regarding the appropriateness and cost effectiveness of screening and the best test. Obstructive CHD can exist with few or no symptoms, and can progress rapidly. The first clinical manifestations can be: acute myocardial infarction (MI), unstable angina, or sudden cardiac death. The explanation for early detection of CHD is that detection during the subclinical stages of disease might permit the identification of patients at increased risk of an acute cardiac event and that appropriate therapy might improve the prognosis of those at high risk. Based on last guidelines, exercise testing is recommended in asymptomatic adults with high cardiovascular risk, able to exercise, and with interpretable ECG. Other non-invasive tests such as stress echocardiography, cardiac resonance, nuclear imaging, coronary tomography, calcium quantification, are only recommended in selected cases after clinical assessment. These tests are more adequate in patients with no interpretable ECG or not able to exercise, with high cardiovascular risk. Guidelines do not recommend routine screening of CHD in asymptomatic adults with low cardiovascular risk. In those with moderate risk, exercise testing and calcium coronary quantification may be recommended, after clinical assessment.

**Descriptors:** asymptomatic diseases, atherosclerosis, coronary artery disease/diagnosis.

---

<sup>1</sup> *Chefe da Disciplina de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Professor Pleno do Programa de Pós-Graduação (Doutorado) de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Campinas, SP, Brasil.*

<sup>2</sup> *Residente de 4º ano de Cardiologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Campinas, SP, Brasil.*

*Endereço para correspondência:*

*Otávio Rizzi Coelho. Disciplina de Cardiologia. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade Estadual de Campinas. Rua Tessália Vieira de Camargo, nº 126. Cidade Universitária "Zeferino Vaz". Campinas - SP, Brasil. CEP: 13083-887.*

*E-mail: otaviocoelho@uol.com.br*

---

A doença aterosclerótica coronariana (DAC) continua sendo a principal causa de morte, apesar da queda de sua mortalidade nas últimas quatro décadas<sup>1</sup>.

Como um expressivo número de pacientes portadores de DAC são pouco sintomáticos ou mesmo assintomáticos, há um interesse crescente no diagnóstico de DAC nestes pacientes. Um número crescente de clínicos não cardiologistas solicitam exames de rastreamento da DAC subclínica, bem como pacientes participantes de atividades físicas regulares comparecem ao consultório médico com a demanda de realização de exames diagnósticos para rastreamento de DAC.

Entretanto, existem alguns questionamentos acerca da indicação e custo-benefício de tal rastreamento, bem como qual ferramenta diagnóstica seria a mais adequada.

A DAC obstrutiva pode ocorrer em pacientes pouco sintomáticos ou assintomáticos, e pode progredir rapidamente. A primeira manifestação clínica pode ser angina instável, infarto do miocárdio, ou mesmo morte súbita<sup>2</sup>. A justificativa para a detecção precoce da DAC é que seu diagnóstico nos estágios subclínicos pode permitir a identificação dos indivíduos com risco aumentado de eventos cardíacos adversos e a instituição de tratamento adequado nos indivíduos de alto risco pode melhorar o prognóstico<sup>3</sup>.

Dados de dois estudos que abrangeram mais de 10 mil indivíduos, MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*) e LRCPPPT (*Lipid Research Clinic's Coronary Primary Prevention Trial*), apontam que a presença de isquemia assintomática detectada em teste ergométrico está associada com maior risco de doença coronariana e morte súbita cardíaca em 7 a 10 anos de seguimento<sup>4,5</sup>. Por outro lado, a capacidade funcional, quando comparada com alterações do segmento ST no teste ergométrico, demonstra ter maior associação com o prognóstico<sup>6</sup>.

O risco relativo de um teste ergométrico alterado é maior em pacientes com fatores de risco para DAC, como hipertensão, dislipidemia, tabagismo, diabetes, antecedente familiar para DAC precoce, entre outros.

Apesar do rastreamento de DAC identificar os pacientes com maior risco, há poucos dados demonstrando que tal rastreamento altera o prognóstico.

Alguns dados sugerem que o tratamento e a revascularização miocárdica em pacientes selecionados com isquemia silenciosa pode melhorar o prognóstico, apesar do assunto ainda ser controverso. O estudo MRFIT demonstrou melhora do prognóstico com o controle de fatores de risco<sup>7</sup>. Já o estudo ACIP (*Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot*) randomizou 558 pacientes em três estratégias de tratamento: tratamento medicamentoso guiado pela angina; tratamento medicamentoso guiado por isquemia; ou revascularização cirúrgica ou percutânea. Em dois anos, a mortalidade total do grupo submetido à revascularização foi significativamente inferior quando comparada com o tratamento medicamentoso guiado por isquemia ou angina (1,1% vs. 4,4% vs. 6,6%). O desfecho combinado de morte, infarto do miocárdio e hospitalização também foi inferior no grupo submetido a revascularização<sup>8</sup>.

A única indicação apropriada de revascularização em pacientes assintomáticos é a melhora do prognóstico, já que não é possível a melhora dos sintomas. A decisão de qual tratamento a ser empregado deve ser baseada em informações como anatomia coronariana, função ventricular, e presença ou ausência de *diabetes mellitus*<sup>9,10</sup>.

## TESTE ERGOMÉTRICO EM PACIENTES ASSINTOMÁTICOS

O teste ergométrico tornou-se uma ferramenta relevante na avaliação de pacientes com DAC conhecida ou suspeita, e na avaliação dos efeitos do tratamento medicamentoso. O teste ergométrico também fornece informações prognósticas em pacientes com DAC conhecida. Entretanto, há controvérsias no uso do teste ergométrico como rastreamento de pacientes assintomáticos sem DAC conhecida<sup>3</sup>. A maior fonte de controvérsia diz respeito ao valor preditivo do teste ergométrico e sua relação com a probabilidade pré-teste da população que está sendo testada.

A probabilidade pré-teste de DAC em uma população com determinadas características influencia o risco pós-teste de existir doença coronariana. Um resultado positivo no teste ergométrico é provavelmente verdadeiramente positivo (isto é, com baixo risco de falso positivo) em uma população com um risco pré-teste alto para DAC, enquanto que um teste negativo é provavelmente um falso negativo. Por outro lado, em uma população com risco pré-teste baixo de doença coronariana, um teste ergométrico positivo por alterações no segmento ST durante o esforço está pouco associado com a presença de doença coronariana. Logo, o resultado de um teste ergométrico deve levar em conta o perfil de risco para doença coronariana da população estudada<sup>11-14</sup>.

Um teste ergométrico anormal em pessoas assintomáticas em geral indica um risco cardiovascular aumentado<sup>4</sup>. Entretanto, isso não significa que o teste ergométrico reduz mortalidade ou é custo-efetivo em pacientes não selecionados. Pilot et al.<sup>15</sup> conduziram um estudo com 4.334 adultos, 89% homens, que realizaram teste ergométrico. Cerca de 15% dos exames foram anormais, principalmente por alterações do segmento ST. Após 2,5 anos de seguimento, a mortalidade dos pacientes com teste ergométrico alterado e normal foi similar (2,1 vs. 1,8%). O cateterismo cardíaco diagnóstico foi realizado em 126 pacientes com teste ergométrico alterado, dos quais 19 apresentavam doença coronariana grave, o que representa 0,44% da amostra inicial. Tais autores sugerem que esse resultado provavelmente se deva ao baixo risco cardiovascular da população selecionada e à não consideração do risco pré-teste na tomada da decisão clínica<sup>15</sup>.

O rastreamento de DAC subclínica tem sido realizado de rotina em pessoas sedentárias que desejam iniciar programa de atividade física vigorosa. A validade de tal prática foi avaliada em um estudo do *Lipid Research Clinics*. Foram selecionados 3.617 homens assintomáticos com dislipidemia. A incidência acumulada de eventos cardiovasculares agudos relacionados ao exercício foi de apenas 2% nos 7,4 anos de

seguimento. Embora o risco de evento cardiovascular agudo fosse 2,6 vezes maior no grupo de pacientes com isquemia silenciosa (teste ergométrico com alteração do segmento ST em teste ergométrico submáximo realizado no início do estudo), apenas 11 dos 62 pacientes com evento cardiovascular relacionado à atividade física apresentaram teste ergométrico alterado no início do estudo (sensibilidade de apenas 18%)<sup>16</sup>.

Em uma subanálise do estudo Framingham, foram selecionados 3.043 indivíduos (média de idade de 45 anos), submetidos a teste ergométrico e que foram seguidos por 18 anos. Após ajuste para idade e escore de risco de Framingham, o risco de desenvolver DAC foi significativamente maior em pacientes com depressão do segmento ST maior ou igual a 1 mm (com razão de risco de 1,88) ou incapacidade de atingir 85% da FC máxima prevista (razão de risco de 1,70). O aumento do risco foi mais significativo em homens com um risco previsto de eventos cardiovasculares maior de 20% em 10 anos. Por outro lado, uma boa capacidade funcional no teste ergométrico está associada com um risco cardiovascular baixo (razão de risco de 0,94 por MET)<sup>17</sup>.

O valor prognóstico da capacidade ao exercício, assim como outras variáveis do teste ergométrico com a FC máxima atingida, recuperação da FC, interrupção do teste por dispneia, foi testado em outros estudos em pacientes assintomáticos<sup>18-21</sup>. Em uma coorte de 6.126 pacientes assintomáticos seguidos por 20 anos, 91% das 246 mortes por eventos cardiovasculares ocorreram em indivíduos que apresentavam capacidade funcional e recuperação da FC abaixo da média (razão de risco ajustada em comparação com indivíduos acima da média de 3,53 em homens e 8,51 em mulheres. Os autores desse estudo sugerem que o teste ergométrico pode ser útil em homens com escore de risco de Framingham entre 10% e 19% e mulheres com escore entre 6% e 19%)<sup>19</sup>.

## OUTROS TESTES

### ECG de repouso

Pessoas assintomáticas com alterações do ECG de repouso, como depressão do segmento ST, inversão de onda T, sinais de hipertrofia ventricular esquerda, e extrasístoles ventriculares frequentes, apresentam risco 2 a 10 vezes maior de DAC quando comparados com pacientes com ECG sem alterações<sup>22-24</sup>. Em estudos epidemiológicos, a presença de alterações eletrocardiográficas no repouso esteve associada com risco relativo de mortalidade e morbidade cardiovascular de 1,5 a 2,5 vezes<sup>22,23</sup>. Entretanto, existem limitações da utilização do ECG de repouso como rastreamento de DAC. Aproximadamente de um terço a metade dos pacientes com coronariografia normal apresentam tais alterações no ECG de repouso<sup>25</sup>, cerca de 30% dos pacientes com doença coronariana na coronariografia apresentam ECG normal no repouso<sup>26</sup> e a maioria dos eventos coronarianos agudos ocorrem em pacientes com ECG de repouso sem alterações<sup>27</sup>.

### Cintilografia miocárdica e ecocardiografia de estresse

O teste ergométrico só pode ser realizado em pacientes capazes de se exercitar e que não apresentam alterações no ECG de repouso que possam interferir na interpretação do teste (Wolff-Parkinson-White, bloqueio completo de ramo esquerdo, depressão do segmento ST superior a 1 mm no repouso, e ritmo de marca-passo). A cintilografia de estresse e o ecocardiograma de estresse são ferramentas diagnósticas alternativas nesses casos. Entretanto, esses testes diagnósticos são custosos e não há demonstração de seu benefício em melhorar a evolução clínica e o prognóstico quando utilizados como método de rastreamento de DAC em pacientes assintomáticos<sup>28</sup>.

O valor potencial da cintilografia de estresse físico com tálcio comparado ao teste ergométrico convencional foi ilustrado em um estudo com 264 pacientes assintomáticos com idade inferior a 60 anos (média de idade de 46 anos) que tinham antecedente um familiar com doença de coronária documentada antes dos 60 anos de idade. Em 6,2 anos de seguimento, 19 pacientes (7,2%) desenvolveram DAC clínica. A frequência de um teste ergométrico convencional ou cintilografia com tálcio alterados variou de acordo com idade e sexo: 45% em homens com mais de 45 anos de idade comparado a 3% das mulheres com idade inferior a 45 anos. Uma cintilografia com tálcio alterada foi mais preditiva de DAC: risco relativo de 4,7 após ajuste para idade, sexo e resultado de teste ergométrico convencional. O risco relativo aumentou para 14,5 em 12 pacientes em que ambos os testes foram anormais: todos foram homens com idade superior a 45 anos com um risco absoluto de desenvolver DAC em 5 anos de 64%<sup>29,30</sup>.

### Angiotomografia de coronárias

A angiotomografia de coronárias (angioTC) pode detectar e quantificar de maneira não invasiva calcificações e obstruções na árvore arterial coronária. Foram estabelecidas relações diretas entre calcificação coronária na tomografia e medidas angiográficas, ultrassonográficas e histológicas. Isto fornece um substrato para o rastreamento de DAC em adultos assintomáticos com suspeita de doença coronariana ou com alto risco cardiovascular. Calcificação coronária é altamente sensível para a presença de estenoses angiográficas  $\geq 50\%$ , mas apenas moderadamente específica<sup>31,32</sup>. Sensibilidade e especificidade variam de acordo com o grau de calcificação coronária. A importância de tal dado foi demonstrada em um estudo com 1.764 pacientes com DAC suspeita. Com o aumento do ponto de corte do grau de calcificação coronária do percentil 20 para o percentil 75 do escore de calcificação de Agatston, a sensibilidade caiu de 97% para 81% em homens e de 98% para 76% em mulheres, porém, a especificidade aumentou em 77%. Pacientes sem calcificação coronária (escore de zero) tinham probabilidade de estenose inferior a 1%<sup>31</sup>.

Kim et al.<sup>32</sup> conduziram estudo com 4.339 pacientes assintomáticos submetidos a tomografia de coronárias como exame de rastreamento de DAC. Desses, 2.133 pacientes

foram classificados como de baixo risco cardiovascular de acordo com a diretriz do NCEP. Nessa amostra, cerca de 11,4% dos pacientes apresentavam placas de aterosclerose nas coronárias, 1,3% apresentavam estenoses significativas, e 0,8% apresentavam estenoses significativas em placas não calcificadas. No seguimento por 29,3 meses, quatro pacientes apresentaram eventos cardíacos agudos: três pacientes com angina instável com necessidade de internação hospitalar e um paciente necessitou de angioplastia coronária. Tais autores concluem que, em pacientes assintomáticos com baixo risco cardiovascular, a tomografia de coronárias não deve ser recomendada de rotina, visto o baixo índice de eventos cardíacos agudos<sup>32</sup>.

O estudo CONFIRM investigou o valor prognóstico da angiografia coronária por tomografia em pacientes sem angina. Foram selecionados 7.590 pacientes assintomáticos. A angiografia coronária por tomografia não apresentou valor discriminatório adicional à estimativa do risco cardiovascular por meio dos fatores de risco clínicos. Os autores concluem que a realização de tal exame de rotina em pacientes assintomáticos não é justificada<sup>33</sup>.

A diretriz norte-americana de 2007 sobre angiotomografia de coronárias não recomenda sua realização como ferramenta de rastreamento para diagnóstico de DAC obstrutiva por conta de sua baixa especificidade, com alta taxa de falsos positivos quando aplicada em populações de baixo risco cardiovascular<sup>34</sup>. Tal diretriz incluiu a recomendação do uso seletivo de tal exame com o uso de escore de calcificação coronária em pacientes com risco intermediário.

A diretriz do *American Heart Association* de 2008 sobre exames de imagem coronariana não invasiva indica que o potencial benefício da angiografia coronária por tomografia é provavelmente maior nos pacientes sintomáticos com risco intermediário de DAC após estratificação clínica inicial<sup>35</sup>.

A angiografia coronária por tomografia não é recomendada para rastreamento de DAC em pacientes assintomáticos.

### Escore de cálcio

A calcificação coronária fornece informações prognósticas em adição ao escore de risco de Framingham. Entretanto, não é clara a sequência de procedimentos/intervenções frente a um teste alterado. Estudos que avaliaram o efeito das estatinas e outras terapias na progressão da calcificação coronária e em desfecho clínico não forneceram evidências claras de tal possível benefício<sup>36</sup>.

A presença e extensão do Escore de Cálcio Coronário pode prever a presença de estenoses coronarianas, mas em geral é um melhor marcador da extensão da aterosclerose coronária do que preditor da gravidade da estenose. O escore de cálcio é bastante sensível para a presença de estenoses angiográficas superiores a 50%, mas apenas moderadamente específica<sup>37</sup>.

Entretanto, o escore de cálcio “zero” é altamente preditor de ausência de estenose coronariana significativa (maior que 50%). Em três estudos, pacientes com escore de cálcio zero apresentavam probabilidade de doença coronariana significativa inferior a 1%<sup>31</sup>.

Na maioria dos estudos, são utilizadas as definições abaixo para correlacionar o escore de cálcio e o montante de placas ateroscleróticas coronárias<sup>38</sup>:

0 - sem doença identificável

1 a 99 - doença leve

100 a 399 - doença moderada

Maior ou igual a 400 - doença grave

Alguns estudos demonstraram o valor prognóstico do escore de cálcio em pacientes assintomáticos, principalmente aqueles com risco intermediário. Em estudo com 5.635 pacientes assintomáticos com risco cardiovascular baixo a moderado com idade entre 30 e 76 anos, seguidos por 3 anos, a presença de qualquer escore de cálcio maior que zero esteve associada com risco aumentado de eventos cardiovasculares adversos (morte, infarto, cirurgia de revascularização miocárdica, angioplastia coronária)<sup>39</sup>.

O estudo Rotterdam fez o seguimento de 1.795 pacientes, por 3,3 anos, com idade entre 62 e 85 anos. O risco relativo, após análise multivariada, do escore de cálcio de 0 a 100 foi de 3,1, 4,6 e 8,3 quando comparado com os escores de cálcio de 101 a 400, 401 a 1.000, e acima de 1.000, respectivamente<sup>40</sup>.

As diretrizes atuais recomendam o uso do escore de cálcio coronário na avaliação complementar do risco cardiovascular em pacientes com risco cardiovascular estimado como moderado pelo Escore de Framingham, com seu resultado levando a uma reclassificação do paciente em risco cardiovascular baixo ou elevado.

### Coronariografia

A coronariografia tem sido considerada como o melhor exame para o diagnóstico de doença coronariana, com estenose superior a 50% do lúmen coronariano considerado como evidência de DAC significativa. Entretanto, a utilidade clínica de identificar lesões com alto grau de obstrução para prever o risco de eventos coronarianos agudos não está devidamente demonstrada. Como exemplo, um estudo de Little et al.<sup>41</sup>, de 1990, revelou que lesões angiográficas com frequência não estimam precisamente as lesões que culminam com instabilidade e trombose coronariana (não é possível prever as possíveis lesões culpadas por eventos coronarianos agudos)<sup>41</sup>.

### RECOMENDAÇÕES ATUAIS

A diretriz norte-americana de teste ergométrico afirma que há pouca evidência para justificar a realização de teste ergométrico em adultos assintomáticos<sup>42</sup>. No subgrupo de pacientes diabéticos assintomáticos que planejam iniciar programa de atividade física vigorosa, há evidências que justificam a realização prévia de teste ergométrico convencional.

A diretriz do *United States Preventive Services Task Force* (USPSTF) de 2012 não recomenda a realização de rotina de rastreamento de DAC em adultos assintomáticos com baixo risco cardiovascular. Tal diretriz conclui que não há evidência

suficiente para recomendar ou contraindicar o rastreamento de DAC de rotina em adultos assintomáticos com alto risco cardiovascular<sup>43</sup>.

A diretriz da *American Academy of Family Physicians* recomenda a realização de teste ergométrico convencional em pessoas envolvidas com atividades relacionadas com a segurança pública (por exemplo, pilotos, controladores de tráfego aéreo) ou que necessitam de alta *performance* funcional (policiais, bombeiros).

A *American College of Sports Medicine* recomenda o teste ergométrico convencional antes da inclusão em programa de atividade física vigorosa em homens com idade superior a 40 anos, mulheres acima de 50 anos, e outras pessoas assintomáticas com múltiplos fatores de risco cardiovasculares.

A *American Diabetes Association* não recomenda a realização de rastreamento de DAC de rotina em pacientes diabéticos, por não existir evidência de que tal rastreamento melhore desfechos clínicos e mortalidade quando comparado com o tratamento agressivo de fatores de risco<sup>44</sup>.

#### **Diretriz da AHA (American Heart Association) de 2013<sup>45</sup>**

Foi publicada uma diretriz da *American Heart Association* (AHA) abordando a detecção e avaliação de risco da doença coronariana crônica.

De acordo com tal diretriz, em pacientes assintomáticos (sem sintomas anginosos e sem equivalentes isquêmicos), o teste ergométrico é recomendado apenas em pacientes de alto risco cardiovascular com ECG interpretável e paciente capaz de se exercitar. Outros testes diagnósticos não invasivos nesse grupo de pacientes como ecocardiograma de estresse, ressonância cardíaca de estresse, cintilografia miocárdica, escore de cálcio, angiogramografia coronária só são recomendados em casos selecionados após julgamento clínico. Esses exames são mais adequados em pacientes com ECG não passível de interpretação adequada no teste ergométrico convencional e em pacientes não capazes de se exercitar, com alto risco cardiovascular.

Não é recomendado o rastreamento de rotina de DAC em pacientes assintomáticos com baixo risco cardiovascular.

Em pacientes com risco intermediário, os testes diagnósticos mais adequados, levando em consideração o julgamento clínico e o risco-benefício do exame, são o teste ergométrico convencional e o escore de cálcio.

O cateterismo diagnóstico de rotina para rastreamento de DAC em pacientes assintomáticos não é recomendado, independentemente do risco cardiovascular<sup>45</sup>.

#### **REFERÊNCIAS**

1. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al.; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362-425. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182742c84>
2. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J*. 1986;111(2):383-90. PMID: 3946178 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703\(86\)90155-9](http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703(86)90155-9)
3. Greenland P, Gaziano JM. Clinical practice. Selecting asymptomatic patients for coronary computed tomography or electrocardiographic exercise testing. *N Engl J Med*. 2003;349(5):465-73. PMID: 12890846 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp023197>
4. Rautaharju PM, Prineas RJ, Eifler WJ, Furberg CD, Neaton JD, Crow RS, et al. Prognostic value of exercise electrocardiogram in men at high risk of future coronary heart disease: Multiple Risk Factor Intervention Trial experience. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8(1):1-10. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(86\)80084-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(86)80084-5)
5. Ekelund LG, Suchindran CM, McMahon RP, Heiss G, Leon AS, Romhilt DW, et al. Coronary heart disease morbidity and mortality in hypercholesterolemic men predicted from an exercise test: the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(3):556-63. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097\(89\)90092-2](http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097(89)90092-2)
6. Roger VL, Jacobsen SJ, Pellikka PA, Miller TD, Bailey KR, Gersh BJ. Prognostic value of treadmill exercise testing: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Circulation*. 1998;98(25):2836-41. PMID: 9860784 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.98.25.2836>
7. Exercise electrocardiogram and coronary heart disease mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Am J Cardiol*. 1985;55(1):16-24. PMID: 2857061 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(85\)90291-7](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(85)90291-7)
8. Bourassa MG, Pepine CJ, Forman SA, Rogers WJ, Dyrda I, Stone PH, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study: effects of coronary angioplasty and coronary artery bypass graft surgery on recurrent angina and ischemia. The ACIP investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(3):606-14. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00005-0](http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097(95)00005-0)
9. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, et al.; American College of Cardiology; American Heart Association. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation*. 2004;110(14):e340-437. PMID: 15466654 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000138790.14877.7D>
10. American College of Cardiology. CardioSource. [Cited 2007 Sep 18]. Available from: <http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/statements.htm>
11. Gibbons LW, Mitchell TL, Wei M, Blair SN, Cooper KH. Maximal exercise test as a predictor of risk for mortality from coronary heart disease in asymptomatic men. *Am J Cardiol*. 2000;86(1):53-8. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(00\)00827-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(00)00827-4)
12. Rywik TM, Zink RC, Gittings NS, Khan AA, Wright JG, O'Connor FC, et al. Independent prognostic significance of ischemic ST-segment response limited to recovery from treadmill exercise in asymptomatic subjects. *Circulation*. 1998;97(21):2117-22. PMID: 9626171 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.97.21.2117>
13. Laukkanen JA, Kurl S, Lakka TA, Tuomainen TP, Rauramaa R, Salonen R, et al. Exercise-induced silent myocardial ischemia and coronary morbidity and mortality in middle-aged men. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(1):72-9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01311-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01311-0)
14. Deedwania PC. Silent ischemia predicts poor outcome in high-risk healthy men. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(1):80-3. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01330-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01330-4)
15. Pilote L, Pashkow F, Thomas JD, Snader CE, Harvey SA, Marwick TH, et al. Clinical yield and cost of exercise treadmill testing to screen for coronary artery disease in asymptomatic adults. *Am J Cardiol*. 1998;81(2):219-24. PMID: 9591907 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)00871-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00871-0)
16. Siscovick DS, Ekelund LG, Johnson JL, Truong Y, Adler A. Sensitivity of exercise electrocardiography for acute cardiac events during moderate and strenuous physical activity. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *Arch Intern Med*. 1991;151(2):325-30. PMID: 1992960 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1991.00400020079017>

17. Balady GJ, Larson MG, Vasan RS, Leip EP, O'Donnell CJ, Levy D. Usefulness of exercise testing in the prediction of coronary disease risk among asymptomatic persons as a function of the Framingham risk score. *Circulation*. 2004;110(14):1920-5. PMID: 15451778 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000143226.40607.71>
18. Mora S, Redberg RF, Cui Y, Whiteman MK, Flaws JA, Sharrett AR, et al. Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all-cause death in asymptomatic women: a 20-year follow-up of the lipid research clinics prevalence study. *JAMA*. 2003;290(12):1600-7. PMID: 14506119 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.290.12.1600>
19. Mora S, Redberg RF, Sharrett AR, Blumenthal RS. Enhanced risk assessment in asymptomatic individuals with exercise testing and Framingham risk scores. *Circulation*. 2005;112(11):1566-72. PMID: 16144993 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.542993>
20. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetière P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med*. 2005;352(19):1951-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa043012>
21. Bodegard J, Erikssen G, Bjørnholt JV, Gjesdal K, Liestøl K, Erikssen J. Reasons for terminating an exercise test provide independent prognostic information: 2014 apparently healthy men followed for 26 years. *Eur Heart J*. 2005;26(14):1394-401. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehi278>
22. Daviglus ML, Liao Y, Greenland P, Dyer AR, Liu K, Xie X, et al. Association of nonspecific minor ST-T abnormalities with cardiovascular mortality: the Chicago Western Electric Study. *JAMA*. 1999;281(6):530-6. PMID: 10022109 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.281.6.530>
23. De Bacquer D, De Backer G, Kornitzer M, Myny K, Doyen Z, Blackburn H. Prognostic value of ischemic electrocardiographic findings for cardiovascular mortality in men and women. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(3):680-5. PMID: 9741511 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(98\)00303-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00303-9)
24. Chou R, Arora B, Dana T, Fu R, Walker M, Humphrey L. Screening asymptomatic adults with resting or exercise electrocardiography: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011;155(6):375-85. PMID: 21930855 DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-155-6-201109200-00006>
25. Guide to Clinical Preventive Services: report of the U.S. Preventive Services Task Force, 2<sup>nd</sup> ed. Washington: US Department of Health and Human Services; p.4.
26. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation*. 1983;68(5):939-50. PMID: 6137292
27. Rose G, Baxter PJ, Reid DD, McCartney P. Prevalence and prognosis of electrocardiographic findings in middle-aged men. *Br Heart J*. 1978;40(6):636-43. PMID: 656238 DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.40.6.636>
28. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al.; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(1):159-68. PMID: 12570960
29. Blumenthal RS, Becker DM, Moy TF, Coresh J, Wilder LB, Becker LC. Exercise thallium tomography predicts future clinically manifest coronary heart disease in a high-risk asymptomatic population. *Circulation*. 1996;93(5):915-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.915>
30. Blumenthal RS, Becker DM, Yanek LR, Aversano TR, Moy TF, Kral BG, et al. Detecting occult coronary disease in a high-risk asymptomatic population. *Circulation*. 2003;107(5):702-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000048127.93169.88>
31. Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, et al. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(2):451-7. PMID: 11216962 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)01119-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(00)01119-0)
32. Kim KJ, Choi SI, Lee MS, Kim JA, Chun EJ, Jeon CH. The prevalence and characteristics of coronary atherosclerosis in asymptomatic subjects classified as low risk based on traditional risk stratification algorithm: assessment with coronary CT angiography. *Heart*. 2013;99(15):1113-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2013-303631>
33. Cho I, Chang HJ, Sung JM, Pencina MJ, Lin FY, Dunning AM, et al.; CONFIRM Investigators. Coronary computed tomographic angiography and risk of all-cause mortality and nonfatal myocardial infarction in subjects without chest pain syndrome from the CONFIRM Registry (coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry). *Circulation*. 2012;126(3):304-13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.081380>
34. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, et al.; 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); Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention; Society of Cardiovascular Computed Tomography. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document 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) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(3):378-402. PMID: 17239724 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2006.10.001>
35. Schuetz GM, Zacharopoulou NM, Schlattmann P, Dewey M. Meta-analysis: noninvasive coronary angiography using computed tomography versus magnetic resonance imaging. *Ann Intern Med*. 2010;152(3):167-77. PMID: 20124233 DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-152-3-201002020-00008>
36. Callister TQ, Raggi P, Cooil B, Lippolis NJ, Russo DJ. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. *N Engl J Med*. 1998;339(27):1972-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199812313392703>
37. Rumberger JA, Sheedy PF 3<sup>rd</sup>, Breen JF, Schwartz RS. Coronary calcium, as determined by electron beam computed tomography, and coronary disease on arteriogram. Effect of patient's sex on diagnosis. *Circulation*. 1995;91(5):1363-7. PMID: 7867174 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.91.5.1363>
38. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc*. 1999;74(3):243-52. PMID: 10089993 DOI: <http://dx.doi.org/10.4065/74.3.243>
39. Kondos GT, Hoff JA, Sevrukov A, Daviglus ML, Garside DB, Devries SS, et al. Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults. *Circulation*. 2003;107(20):2571-6. PMID: 12743005 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000068341.61180.55>
40. Vliegenthart R, Oudkerk M, Hofman A, Oei HH, van Dijk W, van Rooij FJ, et al. Coronary calcification improves cardiovascular risk prediction in the elderly. *Circulation*. 2005;112(4):572-7. PMID: 16009800 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.488916>
41. Little WC. Angiographic assessment of the culprit coronary artery lesion before acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990;66(16):44G-47G. PMID: 2239714 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(90\)90395-H](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(90)90395-H)
42. 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. PMID: 12392846 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000034670.06526.15>

43. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for coronary heart disease with electrocardiography: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012;157(7):512-8.
44. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care.* 2013;36 Suppl 1:S11-66. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc13-S011>
45. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, Douglas PS, Hendel RC, Kramer CM, et al; ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 Multimodality Appropriate Use Criteria for the Detection and Risk Assessment of Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(4):380-406.