

## ARTIGO ORIGINAL

## Visão Geral com Meta-Análise de Revisões Sistemáticas sobre o Valor Diagnóstico e Prognóstico da Angiotomografia de Coronárias na Emergência

*Overview with Meta-analysis of Systematic Reviews of the Diagnostic and Prognostic Value of Coronary Computed Tomography Angiography in the Emergency Department*

Irlaneide da Silva Tavares,<sup>1</sup> Carlos José Oliveira de Matos,<sup>1</sup> Marco Antonio Prado Nunes,<sup>1</sup> Antonio Carlos Sobral Sousa,<sup>1,2</sup> Divaldo Pereira de Lyra Júnior,<sup>1</sup> Joselina Luzia Menezes Oliveira<sup>1,2</sup>

Universidade Federal de Sergipe (UFS);<sup>1</sup> Centro de Ensino e Pesquisa e Laboratório de Ecocardiografia (ECOLAB) do Hospital e Fundação São Lucas,<sup>2</sup> Aracaju, SE – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** A alta prevalência de DAC, bem como seu impacto sobre as despesas de saúde e as várias opções de tratamento para reduzir a morbidade e mortalidade relacionados a DAC, vem desenvolver uma ferramenta de diagnóstico precisa e com resultados importantes no departamento de emergência.

**Objetivo:** Fornecer visão geral com meta-análise para compilar evidência a partir de múltiplas revisões sistemáticas (RS) sobre o valor diagnóstico e prognóstico da angiotomografia computadorizada de artérias coronárias (ATCC) na avaliação da dor torácica aguda no setor de emergência (SE).

**Métodos:** Incluímos RS de estudos primários avaliando o valor diagnóstico e prognóstico da ATCC  $\geq 64$  canais no SE. Os estudos foram conduzidos em pacientes de risco baixo e intermediário para doença arterial coronariana (DAC). Realizou-se avaliação qualitativa usando PRISMA, e aquelas que pontuaram  $\geq 80\%$  foram aprovadas. Dois autores extraíram dados independentemente usando um formulário padrão. Os testes de correlação de Spearman, do qui-quadrado, Q de Cochran ou a estatística  $I^2$  de Higgins e Thompson foram usados, assim como o pacote estatístico "mada" (R Core Team, 2015) para meta-análise. Adotou-se o nível de significância de 95%.

**Resultados:** Quatro RS foram elegíveis para inclusão neste estudo, resultando em 13 artigos após aplicação dos critérios de exclusão, sendo apenas 10 usados para a meta-análise, num total de 4831 pacientes (idade média,  $54 \pm 6$  anos; 51% homens), dos quais 46% tinham hipertensão, 32% dislipidemia, 13% diabetes e 26% história familiar de DAC prematura. Na meta-análise, 9 estudos definiram ATCC positiva na presença de lesões luminais  $\geq 50\%$ , enquanto 1 estudo definiu ATCC positiva na presença de lesões luminais  $\geq 70\%$ . A sensibilidade variou de 77% a 98%, e a especificidade, de 73% a 100%. A análise univariada mostrou homogeneidade do *odds ratio* diagnóstico (DOR) [Q = 8,5 (df = 9), p = 0,48 and  $I^2 = 0\%$ ]. A estimativa sumária da DOR para ATCC nas análises primárias foi de 4,33 (IC95%: 3,47 – 5,18). A área sob a curva foi 0,982 (IC95%: 0,967 – 0,999). Houve 29 (0,6%) infartos, 92 (1,9%) revascularizações, 312 (6,4%) angiografias coronarianas invasivas e nenhuma morte. Síndrome coronariana aguda foi diagnosticada em 7,3% dos 1655 pacientes incluídos na meta-análise.

**Conclusões:** O uso de ATCC como ferramenta para estratificação de pacientes de risco cardiovascular baixo e intermediário, que procuraram o SE com dor torácica, tem alta acurácia e segurança, reduz a permanência no hospital e provavelmente os custos, produzindo diagnóstico precoce e uma tomada de decisão mais efetiva. (Int J Cardiovasc Sci. 2018;31(1)33-46)

**Palavras-chave:** Doença da Artéria Coronariana, Tomografia Computadorizada por Raios X, Dor no Peito, Medicina de Emergência, Metanálise como Assunto.

**Correspondência:** Carlos José Oliveira de Matos

Rua Orlando Magalhães Maia, 1330, Res. Eduardo Abreu, apto, 802. CEP: 49025-530, Jardins, Aracaju, SE – Brasil.  
E-mail: cjomatos@gmail.com; cjomatos@yahoo.com.br

DOI: 10.5935/2359-4802.20170086

Artigo recebido em 04/03/2017; revisado em 01/07/2017; aceito em 07/07/2017.

## Abstract

**Background:** The high prevalence of CAD, as well as its impact on health expenditure and the various treatment options to reduce morbidity and mortality related to CAD, comes to develop a diagnostic tool precise and with important findings in the Emergency Department.

**Objective:** To conduct an overview with meta-analysis to compile evidence from multiple systematic reviews (SR) on the diagnostic and prognostic value of coronary computed tomography angiography (CCTA) to assess acute chest pain in the emergency department (ED).

**Methods:** We included SR of primary studies that evaluated the diagnostic and prognostic value of CCTA  $\geq 64$  channels in the ED. The studies were conducted in patients at low and intermediate risk for coronary artery disease (CAD). Quality assessment was performed using PRISMA and approved reviews that scored  $\geq 80\%$ . Two authors independently extracted data using a standardized form. Spearman correlation test, Chi-square test, Cochran's Q test or Higgins and Thompson statistical  $I^2$  were used. For meta-analysis, "mada" package statistical software R Core Team, 2015, was used. The significance level adopted was 95%.

**Results:** Four reviews were eligible for inclusion in this overview, resulting in 13 articles after applying the exclusion criteria, and only 10 of these were used for meta-analysis, adding up to a total of 4831 patients (mean age,  $54 \pm 6$  years; 51% male), of whom 46% were hypertensive, 32% had dyslipidemia, 13% had diabetes and 26% had a family history of premature CAD. In the meta-analysis, 9 studies defined CCTA positive in the presence of luminal lesions  $\geq 50\%$ , while 1 study defined it as luminal lesions  $\geq 70\%$ . Sensitivity ranged from 77% to 98%, and specificity, from 73% to 100%. The univariate analysis showed homogeneity of diagnostic odds ratio (DOR) [ $Q = 8.5$  ( $df = 9$ ),  $p = 0.48$  and  $I^2 = 0\%$ ]. The pooled mean DOR for CCTA in primary analyses was 4.33 (95% CI: 3.47 - 5.18). The area under the curve (AUC) was 0.982 (95% CI: 0.967 - 0.999). There was no death, 29 (0.6%) infarcts, 92 (1.9%) revascularizations and 312 (6.4%) invasive coronary angiographies. The diagnosis of acute coronary syndrome occurred in 7.3% of the 1655 patients included in the meta-analysis.

**Conclusions:** The use of CCTA as a tool for stratification of patients at low or intermediate cardiovascular risk, who are in the ED with chest pain, has high accuracy, safety, reduces length of hospital stay and probably the costs, producing an early diagnosis and more effective decision making. (Int J Cardiovasc Sci. 2018;31(1)33-46)

**Keywords:** Coronary Artery Disease; Tomography, X-Ray Computed; Chest Pain; Emergency Medicine; Meta-Analysis as Topic.

Full texts in English - <http://www.onlinejics.org>

## Introdução

Em 2010, nos Estados Unidos da América, quase 6 milhões de pacientes procuraram o setor de emergência (SE) com dor torácica, que é a segunda causa mais frequente de visitas a esse setor, embora apenas uma minoria seja diagnosticada com síndrome coronariana aguda (SCA).<sup>1</sup> As estatísticas norte-americanas mostram que em 2011 a doença arterial coronariana (DAC) foi responsável por cerca de 1 em cada 7 mortes, no total de 375.295 mortes.<sup>2</sup> A DAC é responsável por um substancial impacto no uso dos cuidados de saúde, com um custo estimado de 21,9 bilhões de dólares em 2011. Entre 2013 e 2030, espera-se que esse gasto aumente em  $\approx 100\%$ .<sup>3</sup> Devido à alta prevalência de DAC, assim como ao seu impacto nos gastos em saúde e às várias opções de tratamento para reduzir a morbimortalidade a ela relacionada, um diagnóstico preciso é essencial.

Um teste diagnóstico efetivo e de alta precisão para excluir DAC aguda poderia reduzir o custo do sistema de saúde norte-americano em bilhões de dólares. O advento da angiogramografia computadorizada de artérias coronárias (ATCC), um método não invasivo

para estudar a anatomia das coronárias, com um scanner tomográfico de pelo menos 64 canais, reduzindo artefatos e incrementando a resolução espacial e temporal, deu origem a um exame rápido e efetivo para excluir com segurança a SCA.<sup>4</sup> Embora a angiogramografia coronariana invasiva (ACI) seja o "padrão ouro" para detecção de DAC, não é adequado para uso extenso por ser invasivo, não estar disponível rotineiramente e ter alto custo e elevado risco de complicações. Além disso, a probabilidade imediata e futura de eventos cardíacos em pacientes sem DAC ou com DAC mínima é baixa para aqueles que se apresentam no SE com dor torácica.<sup>5,6</sup>

Revisões sistemáticas (RS) são estudos com o mais alto nível de evidência (o mais alto na hierarquia da pesquisa baseada em evidência) e rigorosa qualidade metodológica.<sup>7</sup> Devido à rápida expansão da literatura e à presença de um número relativamente grande de RS sobre esse tópico, este estudo visou a fornecer uma visão geral com meta-análise para compilar evidência a partir de múltiplas RS relacionadas ao valor diagnóstico e prognóstico da ATCC na avaliação da dor torácica aguda no SE.

## Métodos

### Busca na literatura

A busca na literatura foi conduzida de janeiro de 2005 (o primeiro ano da publicação de estudos com *scanners* de 64 canais) a julho de 2015. A estratégia consistiu na busca dos seguintes termos no *Medical Subject Heading* (MeSH): “*coronary artery disease*”, “*computed tomography*”, “*chest pain*” e “*emergency department*”. As bases de dados eletrônicas pesquisadas foram MEDLINE e COCHRANE LIBRARY. Essa pesquisa incluiu RS sobre o valor diagnóstico e prognóstico da ATCC no SE. Apenas estudos redigidos em inglês foram elegíveis e tiveram suas referências checadas.

Analisamos todos os estudos de RS, excluindo os duplicados e os realizados com ATCC com menos de 64 canais, com pelo menos 30 pacientes. Na presença de mais de um estudo utilizando a mesma base de dados, o mais antigo foi descartado.

Aprovação de comitê de ética não foi necessária para esta pesquisa.

### Avaliação qualitativa

Todas as RS foram avaliadas usando a ferramenta de avaliação qualitativa PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*),<sup>8</sup> e aquelas que obtiveram um escore  $\geq 80\%$  foram aprovadas.

### Extração de dados

Dois autores extraíram os dados independentemente usando um formulário padrão de extração de dados, incluindo as características do estudo (*design*, critérios de inclusão e exclusão), características da intervenção (tomografia computadorizada de pelo menos 64 canais, uso e tempo das enzimas cardíacas em relação à ATCC, duração do seguimento), características dos pacientes (idade, sexo, fatores de risco cardíaco), desfechos [morte, infarto do miocárdio (IM) não fatal, avaliação repetida de dor torácica no SE, re-hospitalização por SCA, ACI, revascularização miocárdica por intervenção coronariana percutânea (ICP)/cirurgia de revascularização miocárdica (CRM)], tempo de permanência hospitalar e custo. As discordâncias foram resolvidas por consenso ou consulta de uma terceira parte.

### Síntese dos dados e análise estatística

As variáveis numéricas foram descritas como média e desvio-padrão, e as variáveis categóricas, como frequências simples e relativas. A sensibilidade e a especificidade foram descritas como estimativas com intervalo de confiança (IC) de 95%, arredondado para o inteiro mais próximo. Usando verdadeiro positivo (VP), falso positivo (FP), verdadeiro negativo (VN), e falso negativo (FN), derivaram-se sensibilidade, especificidade, razões de verossimilhança positiva e negativa (LR+ e LR-, respectivamente), e valores preditivos positivo e negativo (VP+ e VP-, respectivamente) para cada estudo.

Usou-se o teste de correlação de Spearman para analisar a correlação entre sensibilidade e taxa de FP. O teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ) foi usado para avaliar a heterogeneidade da sensibilidade e da especificidade, sendo que, nos dois casos, a hipótese nula foi igual (homogeneidade). Avaliou-se a potencial heterogeneidade entre os estudos usando-se o teste Q de Cochran ou a estatística  $I^2$  de Higgins e Thompson. O teste Q de Cochran calcula a medida da variação geral entre os estudos, apresentando, como hipótese nula, a afirmação de que os estudos que compõem a meta-análise são homogêneos. A estatística  $I^2$  avalia a estimativa da variância devida à heterogeneidade, mais do que ao acaso, sendo baseada na variância estatística tradicional definida como Q de Cochran.<sup>9</sup> Estabeleceu-se como heterogeneidade significativa se  $I^2 > 50\%$ . Adotou-se o nível de significância de 95%. A análise dos dados foi realizada com o pacote “mada” para meta-análise (R Core Team, 2015) com algumas abordagens para estudos diagnósticos, como estatística descritiva e gráficos. Na análise dos dados, em tabelas 2 x 2, células com zeros, com frequência, levaram a artefatos estatísticos, pois certas razões podem não existir; portanto, o pacote “mada” usa o valor de 0,5 como uma correção de continuidade “padrão”. Esse pacote não calcula o valor agregado de sensibilidade e especificidade. Não se trata de indicador analítico adequado.<sup>10</sup>

Na presença de viés de publicação, é pouco provável que “*funnel plot*”, o método conhecido para avaliar viés de publicação, seja útil para detectar o efeito do tamanho da amostra, pois tal parâmetro varia dependendo dos valores de corte e o erro randômico.<sup>11</sup> Não se realizou meta-regressão, pois seu propósito é avaliar as causas de heterogeneidade e o *odds ratio* diagnóstico (DOR) foi homogêneo.

## Resultados

A busca na literatura resultou em um total de 4 RS sobre o valor diagnóstico e prognóstico da ATCC  $\geq 64$  canais no SE,<sup>25-28</sup> contendo 91 estudos primários. Desses, 13 artigos atenderam aos critérios de inclusão, sendo, portanto, incluídos na análise qualitativa. Devido à falta de dados quantitativos, apenas 10 estudos foram usados na meta-análise. As principais causas de exclusão dos estudos primários foram: não realização no SE; duplicação de estudos; e ATCC com 4 ou 16 canais. A Figura 1 mostra o fluxograma de exclusão do estudo.

Um total de 4831 pacientes foram incluídos (idade média,  $54 \pm 6$  anos; 51% eram do sexo masculino), dos quais 46% tinham hipertensão, 32% dislipidemia, 13% diabetes e 26% história familiar de DAC prematura. A Tabela 1 apresenta os estudos primários incluídos e suas características clínicas. Em geral, pacientes com fibrilação atrial, arritmias ventriculares, alterações enzimáticas, insuficiência renal, instabilidade hemodinâmica, alergia a contraste, e grávidas foram excluídos dos estudos.

Os estudos foram conduzidos em pacientes de risco baixo e intermediário para DAC (exceto o de Ueno et al.,<sup>19</sup> que incluiu pacientes de alto risco) com enzimas cardíacas normais e sem isquemia no ECG inicial.

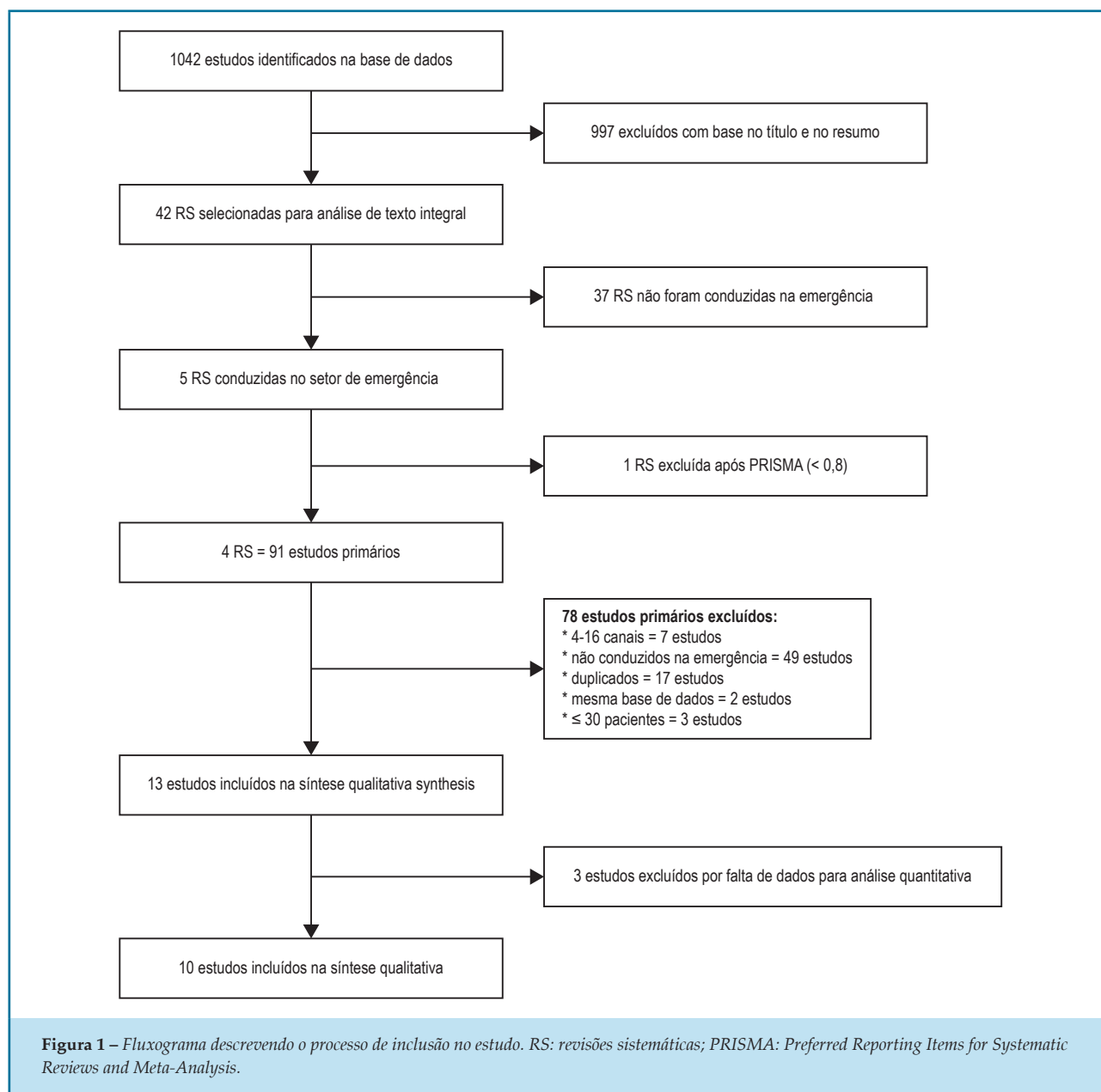


Tabela 1 – Estudos primários incluídos e suas características clínicas

Autores	Tipo de estudo	Ano	Tipo de ATCC (canais)	Centros	Pacientes (N)	Idade (média ± DP)	Homens (%)	IMC, (kg/m <sup>2</sup> ± DP)	HTN N (%)	HL N (%)	DM N (%)	HF de DAC prematura N (%)	Tabagismo N (%)
Goldstein et al. <sup>12</sup>	ECR	2007	64	Unicêntrico	197	50 ± 12	50	29 ± 5	75/38	70(36)	20(10)	82(42)	35(18)
CT-STAT <sup>13</sup>	ECR	2011	64 a 320	Multicêntrico	699	50 ± 10	46	28 ± 5	259/37	234(33)	48(7)	212(30)	157(22)
ACRIN-PA <sup>14</sup>	ECR	2012	≥64	Multicêntrico	1370	49 ± 9	47	-	695/51	367(27)	194(14)	394(29)	447(33)
ROMICAT II <sup>15</sup>	ECR	2011	64	Unicêntrico	1000	54 ± 8	53	29 ± 5	541/54	454(45)	173(17)	271(27)	492(49)
Rubinstein et al. <sup>16</sup>	Coorte	2007	64	Unicêntrico	58	56 ± 10	64	-	33/57	32(55)	12(21)	9(16)	22(38)
Gallagher et al. <sup>17</sup>	Coorte	2007	64	Unicêntrico	85	49 ± 11	53	-	31(36,5)	23(27)	8(9)	50(59)	22(25,9)
Hollander et al. <sup>18</sup>	Coorte	2009	64	Unicêntrico	568	47 ± 9	44	-	251(44)	108(19)	77(14)	104(18)	200(35)
Ueno et al. <sup>19</sup>	Coorte	2009	64	Unicêntrico	36	66 ± 12	53	-	17(47)	19(53)	9(25)	8(22)	13(36)
Hoffmann et al. <sup>20</sup>	Coorte	2009	64	Multicêntrico	368	53 ± 12	61	29 ± 6	145(39)	135(37)	40(11)	-	180(49)
Johnson et al. <sup>21</sup>	Coorte	2007	64	Unicêntrico	55	67 ± 10	64	-	-	-	-	-	-
Johnson et al. <sup>22</sup>	Coorte	2008	64	Unicêntrico	109	63 ± 14	72	-	-	-	-	-	-
Takakuwa et al. <sup>23</sup>	Coorte	2008	64	Unicêntrico	197	49 ± 11	72	-	92(46,7)	53(26,9)	29(15)	62(31)	62(31,5)
Hansen et al. <sup>24</sup>	Coorte	2010	64	Unicêntrico	89	56 ± 9	63	-	35(39)	37(42)	7(8)	29(33)	39(44)

ATCC: angiotomografia computadorizada de artérias coronárias; DP: desvio-padrão; IMC: índice de massa corporal; HTN: hipertensão; HL: hipertipidemia; DM: diabetes mellitus; HF: história familiar; DAC: doença arterial coronária; ECR: ensaio clínico randomizado.

Na meta-análise, 9 estudos definiram ATCC positiva quando havia lesões luminais  $\geq 50\%$ , enquanto 1 estudo definiu ATCC positiva quando havia lesão luminal  $\geq 70\%$ . Foram incluídos 1655 pacientes. As Tabelas 2 e 3 mostram a estatística descritiva para o desempenho do teste diagnóstico (ATCC). O estudo de Rubinstein et al.<sup>16</sup> relatou a mais alta sensibilidade ( $S = 98\%$ ), enquanto o de

Johnson et al.,<sup>22</sup> a mais alta especificidade ( $E = 100\%$ ). O maior estudo, incluindo 568 pacientes, foi realizado por Hollander et al.,<sup>18</sup> que reportou sensibilidade de 94% e especificidade de 92%.

Todos os estudos mostraram alta razão de verossimilhança positiva (a maior, no estudo de Johnson et al.<sup>22</sup>), e baixa razão de verossimilhança negativa (a mais baixa, no estudo de Rubinstein et al.<sup>16</sup>).

**Tabela 2 – Características de desempenho do exame de ATCC nos estudos incluídos**

Ano	Autores	N	VP	FN	FP	VN	S	IC <sub>95%</sub>	E	IC <sub>95%</sub>
2007	Goldstein et al. <sup>12</sup>	99	8	0	24	67	0,94	0,63 - 0,99	0,73	0,64 - 0,81
2007	Rubinstein et al. <sup>16</sup>	58	20	0	3	35	0,98	0,81 - 1,00	0,91	0,78 - 0,97
2007	Gallagher et al. <sup>17</sup>	85	6	1	3	72	0,81	0,47 - 0,96	0,95	0,88 - 0,98
2009	Hollander et al. <sup>18</sup>	568	7	0	47	508	0,94	0,60 - 0,99	0,92	0,89 - 0,94
2009	Ueno et al. <sup>19</sup>	36	11	1	4	20	0,89	0,62 - 0,97	0,82	0,63 - 0,92
2009	Hoffmann et al. <sup>20</sup>	368	24	7	44	293	0,77	0,60 - 0,88	0,87	0,83 - 0,90
2007	Johnson et al. <sup>21</sup>	55	16	1	3	35	0,92	0,71 - 0,98	0,91	0,78 - 0,97
2008	Johnson et al. <sup>22</sup>	109	13	0	0	96	0,96	0,73 - 1,00	1,00	0,95 - 1,00
2008	Takakuwa et al. <sup>23</sup>	197	6	1	16	174	0,81	0,47 - 0,96	0,91	0,87 - 0,95
2010	Hansen et al. <sup>24</sup>	89	3	0	1	85	0,88	0,40 - 0,99	0,98	0,93 - 1,00

ATCC: angiogramografia computadorizada de artérias coronárias; VP: verdadeiro positivo; FN: falso negativo; FP: falso positivo; VN: verdadeiro negativo; S: sensibilidade; IC: intervalo de confiança; E: especificidade.

**Tabela 3 – Análise descritiva da razão de verossimilhança**

Ano	Autores	LR+	Mínima	Máxima	LR-	Mínima	Máxima
2007	Goldstein et al. <sup>12</sup>	3,546	2,439	5,157	0,076	0,005	1,123
2007	Rubinstein et al. <sup>16</sup>	10,878	3,995	29,620	0,026	0,002	0,405
2007	Gallagher et al. <sup>17</sup>	17,643	6,015	51,746	0,197	0,046	0,832
2009	Hollander et al. <sup>18</sup>	10,974	7,925	15,196	0,068	0,005	1,001
2009	Ueno et al. <sup>19</sup>	4,915	2,081	11,607	0,141	0,031	0,641
2009	Hoffmann et al. <sup>20</sup>	5,815	4,163	8,123	0,270	0,144	0,506
2007	Johnson et al. <sup>21</sup>	10,214	3,723	28,022	0,092	0,020	0,425
2008	Johnson et al. <sup>22</sup>	187,071	11,763	2974,950	0,036	0,002	0,546
2008	Takakuwa et al. <sup>23</sup>	9,405	5,325	16,611	0,205	0,048	0,869
2010	Hansen et al. <sup>24</sup>	50,750	9,952	258,792	0,127	0,010	1,700

LR+: razão de verossimilhança positiva; LR-: razão de verossimilhança negativa.



Para avaliar o efeito de diferentes pontos de corte para obstrução luminal “significativa” na análise, realizamos análises de limiar de diagnóstico. Encontramos coeficiente de correlação de Spearman de 0,045,  $p > 0,05$  (IC95%: -0,602 – 0,656), indicando correlação muito fraca ou não significativa.

O teste de igualdade mostrou homogeneidade nos estudos para sensibilidade [ $\chi^2 = 8,4$  (df = 9),  $p = 0,5$ ] e heterogeneidade nos estudos para especificidade [ $\chi^2 = 55,5$  (df = 9),  $p < 0,001$ ], o que foi confirmado com “forest plot” (Figuras 2 e 3).

A análise univariada mostrou homogeneidade de DOR [Q = 8,5 (df = 9),  $p = 0,48$  e  $I^2 = 0\%$ ]. A Figura 4 mostra a estimativa da síntese.

O teste do  $\chi^2$  não rejeitou a hipótese de homogeneidade para o modelo [ $\chi^2 = 10,14$  (df = 1),  $p = 0,34$ ,  $\theta$  (teta) = 0,018 (IC<sub>95%</sub>: 0,0014-0,0246)], portanto, optamos pelo modelo de efeitos fixos. A área sob a curva (AUC) foi 0,982 (IC95%: 0,967-0,999).

Houve grande variabilidade nos eventos de desfecho entre os estudos. A Tabela 4 apresenta um resumo dos eventos compostos em todos os estudos, com suas características específicas. Na maioria dos

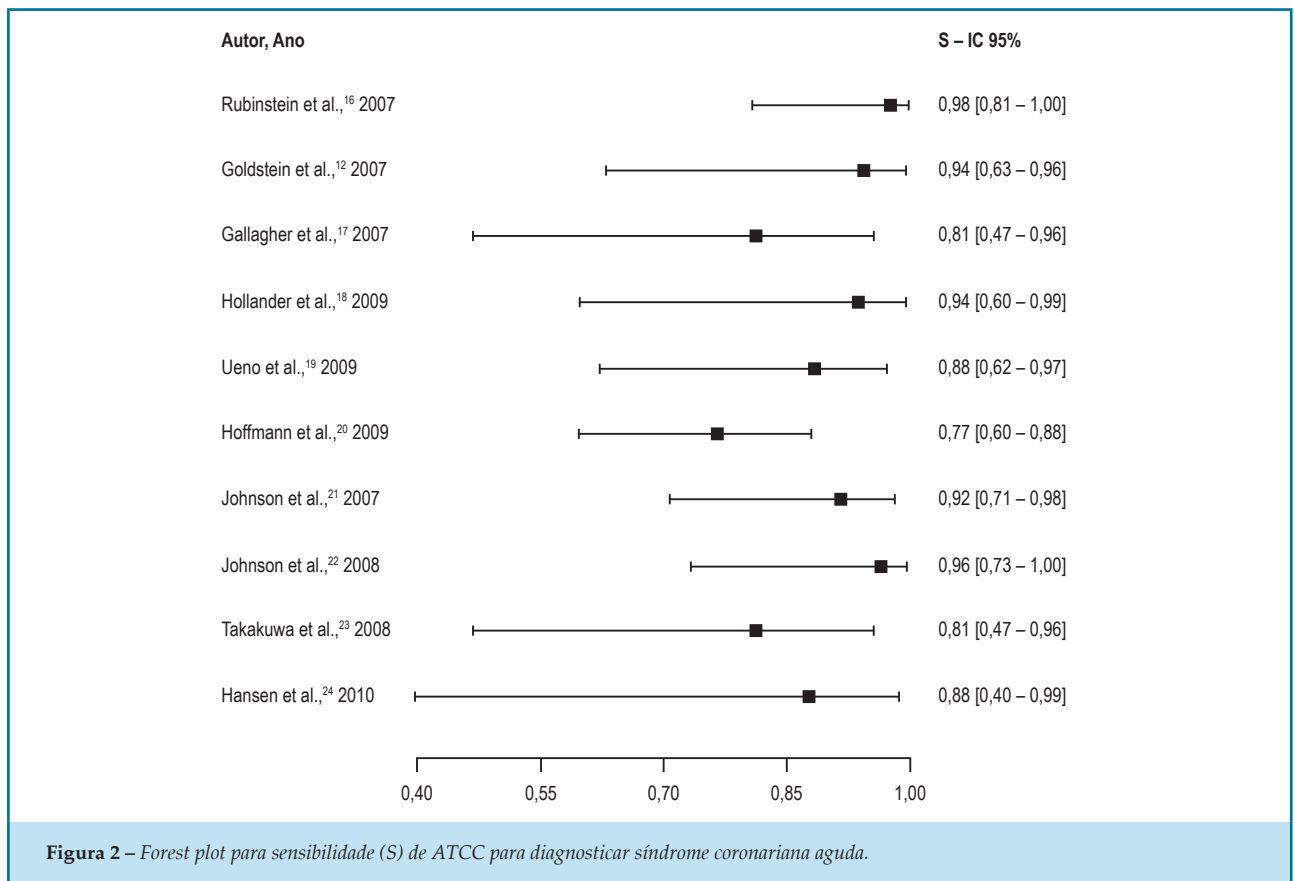
estudos, os eventos investigados foram morte, IM, CRM e ACI. Alguns avaliaram o diagnóstico de SCA, sendo que três estudos usaram a técnica de ‘triple rule-out’, além de investigarem DAC, embolia pulmonar e dissecação aórtica.

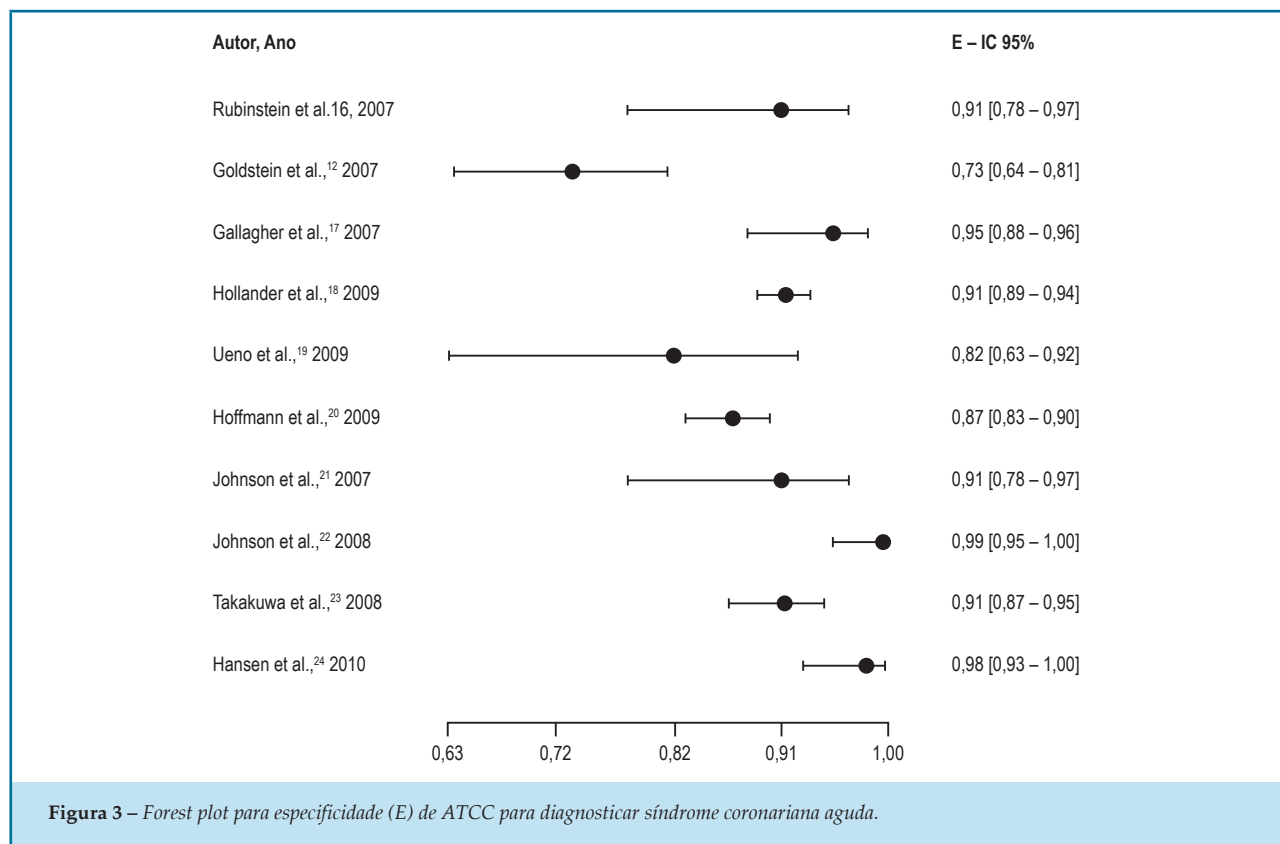
A Figura 7 mostra os principais eventos, que foram: 29 (0,6%) IM, 92 (1,9%) CRM e 312 (6,4%) ACI. Não houve morte. O diagnóstico de SCA ocorreu em 7,3% dos 1655 pacientes incluídos na meta-análise.

Embora analisados de maneira heterogênea, os quatro ensaios clínicos randomizados também avaliaram o tempo de permanência hospitalar e os custos. Em comparação ao cuidado padrão, o uso de ATCC reduziu o tempo de permanência hospitalar em todos os estudos, e, em três deles, também os custos.

## Discussão

Este estudo teve por objetivo avaliar o valor diagnóstico e prognóstico da ATCC na avaliação da dor torácica aguda no SE. Incluímos 4 RS, num total de 13 estudos. Após análise primária dos critérios de exclusão, usamos 10 estudos para análise quantitativa (meta-análise).





Descobrimos que a ATCC apresentou altas sensibilidade e especificidade para detecção de DAC em pacientes com dor torácica no SE em todos os estudos, assim como alta razão de verossimilhança positiva e baixa razão de verossimilhança negativa. A distribuição da sensibilidade foi homogênea, mas a da especificidade foi heterogênea. Observamos fraca correlação nos efeitos dos diferentes pontos de corte para diagnóstico de obstrução luminal significativa. O DOR foi homogêneo e significativo. Houve variabilidade no número e tipo de eventos entre os estudos. Os ensaios clínicos relataram redução dos custos e do tempo de permanência hospitalar.

A qualidade da imagem cardíaca na ATCC acha-se diretamente relacionada à evolução da tomografia. Os avanços técnicos atuais dos *scanners* e *software* de tomografia destinam-se a aprimorar a resolução espacial e temporal das imagens de tomografia computadorizada cardíaca, assim como a reduzir a dose de radiação recebida em um exame típico. Incluem faixas de detecção mais amplas, que permitem a aquisição simultânea de um maior número de cortes de imagem, rotação mais rápida do tubo de raio x, e aplicação de técnicas alternativas de reconstrução de imagem.<sup>29</sup> Seu uso em pacientes com

biomarcadores precoces e ECG negativo para isquemia miocárdica já está incluído no algoritmo de avaliação de dor torácica em vários centros de emergência, uma estratégia que encontra suporte nos atuais Critérios de Uso Adequado da Tomografia Cardíaca Computadorizada<sup>30</sup> e na Atualização Focada das Diretrizes para Manejo de Pacientes Com Angina Instável/Infarto do Miocárdio Sem Elevação do Segmento ST.<sup>31</sup>

A ATCC tem a capacidade única de representar de maneira não invasiva a anatomia das coronárias, permitindo não apenas a visualização da luz arterial para detectar estenose ou oclusão grave responsável por isquemia miocárdica, mas ainda a avaliação da parede das artérias coronárias, demonstrando a presença ou ausência de DAC e as características da placa (pode identificar preditores de ruptura da placa).<sup>32</sup> Pode auxiliar no diagnóstico diferencial de doenças, como embolia pulmonar e aneurisma aórtico.<sup>33</sup>

A ATCC permite a identificação de DAC não obstrutiva em pacientes com dor torácica aguda, aprimorando substancialmente o manejo terapêutico nesse grupo de pacientes ao permitir uma decisão clínica prévia, de modo a obter um tratamento mais efetivo.<sup>34</sup>



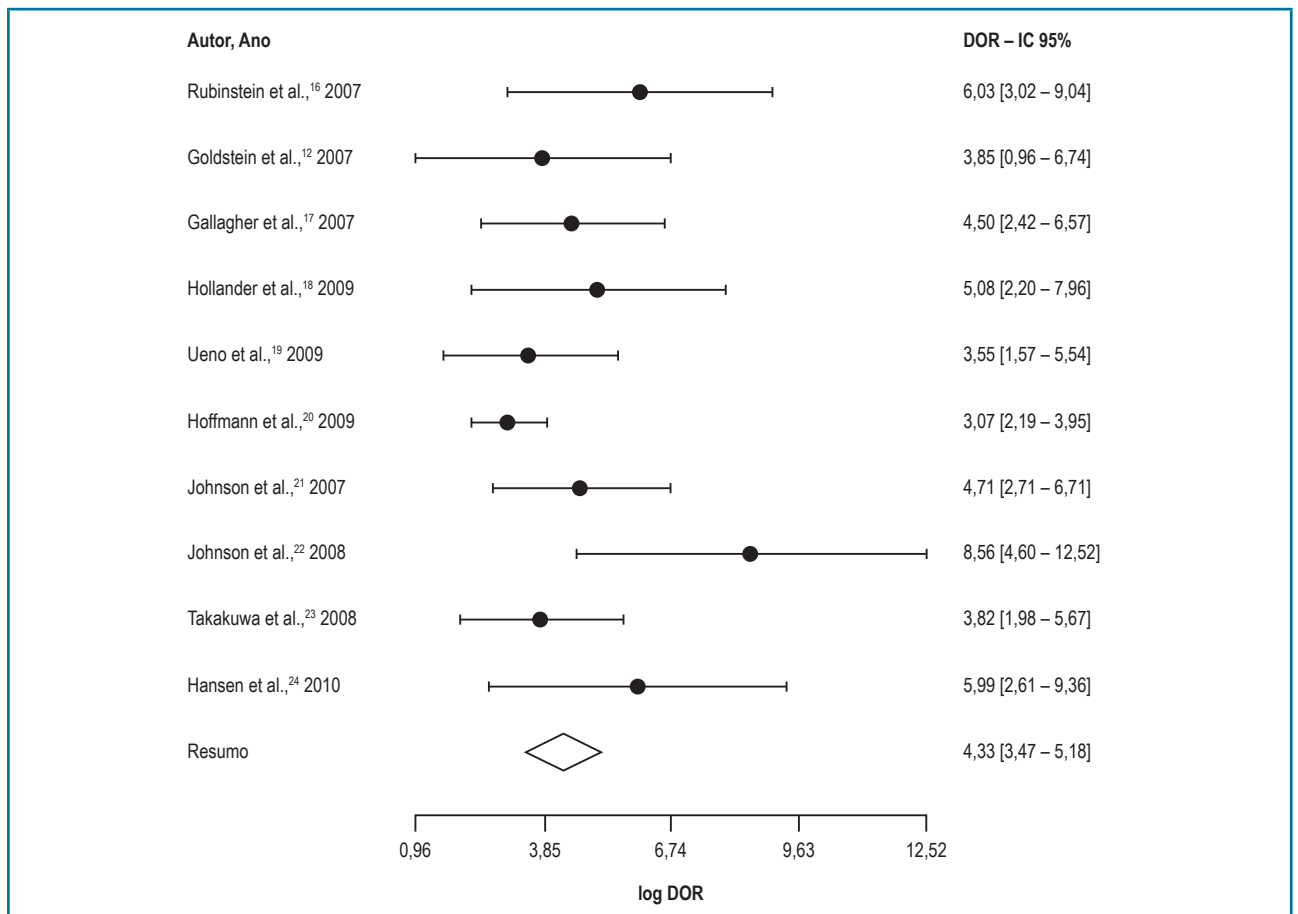


Figura 4 – Forest plot para odds ratio diagnóstico (DOR).

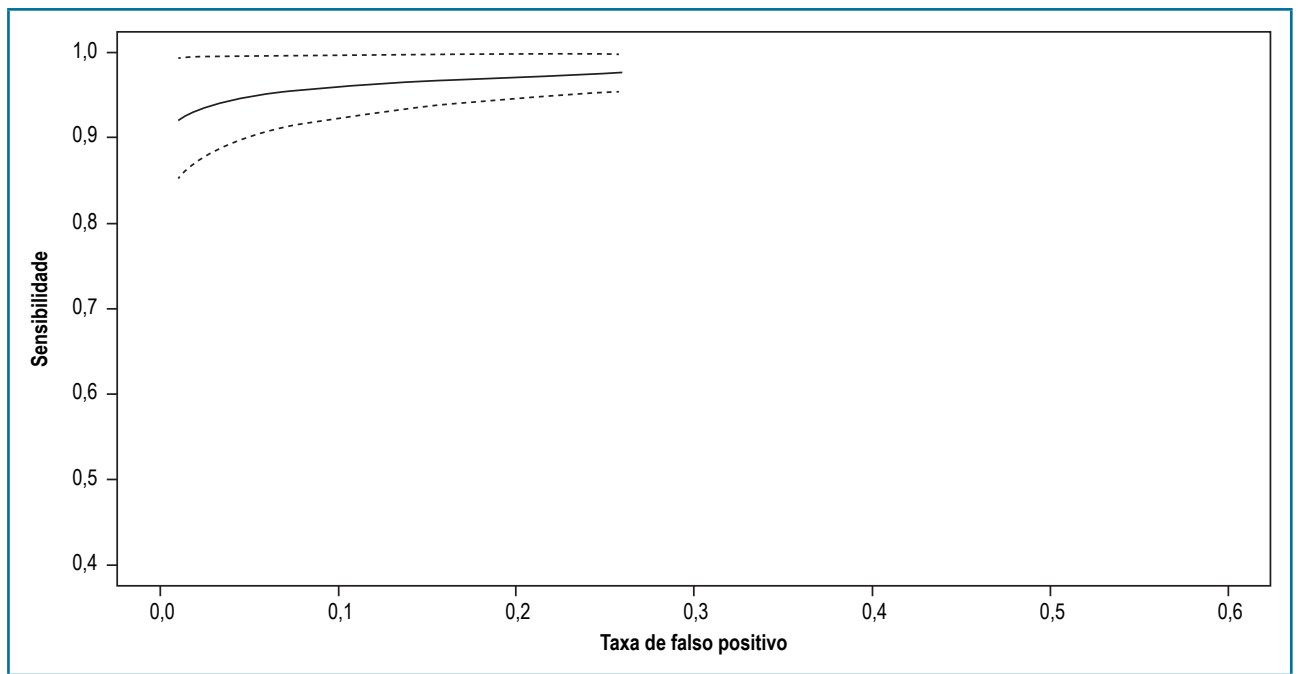


Figura 5 – Curva SROC com  $\theta$  (teta) estimado e intervalo de confiança.

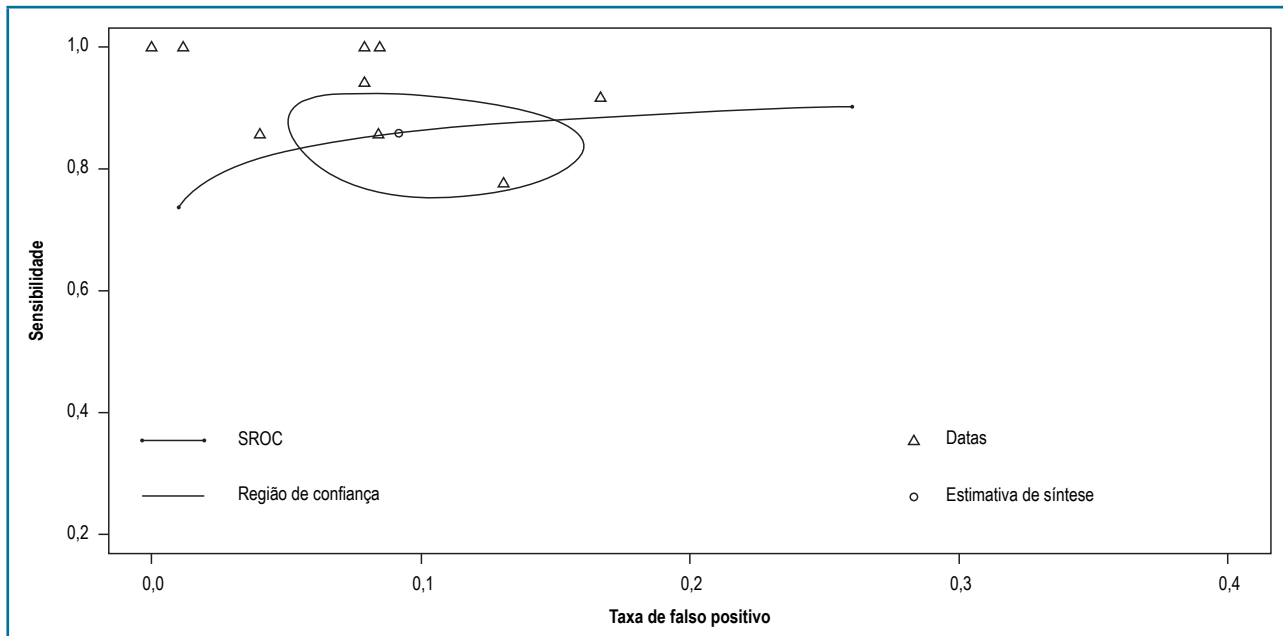


Figura 6 – Curva SROC para ATCC  $\geq$  64 canais.

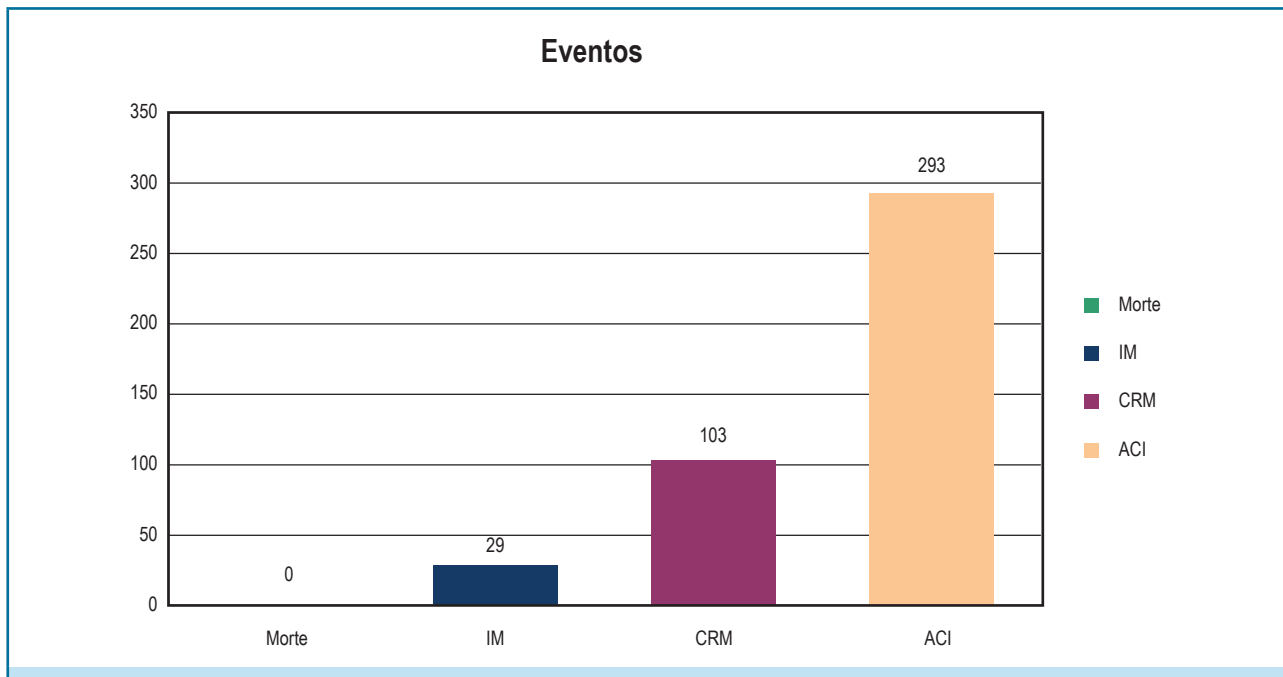


Figura 7 – Eventos no seguimento. IM: infarto do miocárdio; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; ACI: angiogramografia coronariana invasiva.

Ante a epidemiologia da dor torácica no SE, a avaliação desses pacientes é um grande desafio, tanto do ponto de vista de diagnóstico e otimização do tempo (começar tratamento ou dar alta) quanto do correto direcionamento dos recursos. O uso de biomarcadores séricos não permite

uma rápida exclusão de isquemia miocárdica, resultando em alta precoce do SE. Portanto, as ferramentas disponíveis para uma rápida triagem dos pacientes com dor torácica são limitadas. Considerando isso, os quatro ensaios clínicos randomizados<sup>12-15</sup> investigaram o tempo

Tabela 4 – Desfechos clínicos dos estudos individuais

Autor	Ano	Tipo de estudo	Número de pacientes	Idade (média ± DP)	Masculino %	Risco de DAC	Seguimento (meses)	Desfechos
Goldstein et al. <sup>12</sup>	2007	ECR	99	50 ± 12	50	Muito baixo	6	CRM e ACI
CT-STAT <sup>13</sup>	2011	ECR	361	50 ± 10	46	Baixo	6	CRM e ACI
ACRIN-PA <sup>14</sup>	2012	ECR	908	49 ± 09	47	Baixo e intermediário	1	IM, CRM e ACI
ROMICAT II <sup>15</sup>	2011	ECR	501	56 ± 10	53	Baixo e intermediário	1	IM, ACI e PCI
Rubinstein et al. <sup>16</sup>	2007	Coorte prospectiva	58	54 ± 8,0	64	Intermediário	15	IM, morte, CRM
Gallagher et al. <sup>17</sup>	2007	Coorte prospectiva	85	49 ± 11	53	Baixo	1	Diagnóstico de SCA
Hollander et al. <sup>18</sup>	2009	Coorte observacional	568	47 ± 8,9	44	Baixo	1	Ausência de morte e IM
Ueno et al. <sup>19</sup>	2009	Coorte prospectiva	36	66 ± 12	53	Alto	1	-
Hoffmann et al. <sup>20</sup>	2009	Coorte observacional	368	52,7 ± 12	61	Baixo e intermediário	6	Dor torácica, API, readmissão
Johnson et al. <sup>21</sup>	2007	Coorte prospectiva	55	67 ± 10	64	Baixo e intermediário	≥ 5	Foco em testes adicionais e nefropatia induzida por contraste
Johnson et al. <sup>22</sup>	2008	Coorte prospectiva	109	63 ± 14	71	Baixo e intermediário	6	Arritmia; derrame pleural (pleurite); readmissão
Takakuwa et al. <sup>23</sup>	2008	Coorte prospectiva	197	49 ± 11	72	Baixo e intermediário	1	Nenhum evento (ou não especificou os eventos)
Hansen et al. <sup>24</sup>	2010	Coorte prospectiva	89	56,3 ± 8,6	63	Baixo e intermediário	12	Nenhum evento (morte e IM)

DP: desvio-padrão; DAC: doença arterial coronariana; ECR: ensaio clínico randomizado; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; ACI: angiogramografia coronariana intravenosa; IM: infarto do miocárdio; ICP: intervenção coronária percutânea; SCA: síndrome coronariana aguda; API: angina pectoris instável.

de permanência hospitalar e concluíram que o uso de ATCC no SE em pacientes de risco baixo e intermediário de DAC reduz a permanência hospitalar.

Shreibati et al.<sup>35</sup> descobriram em uma coorte observacional (2005-2008) aumento dos custos e da incidência de cateterismo cardíaco usando ATCC. Três dos quatro ensaios clínicos randomizados<sup>12,13,15</sup> mostraram redução nos custos hospitalares. Entretanto, a avaliação do impacto de novas tecnologias nos custos de saúde requer o uso de metodologia específica que permite análise de custo-efetividade.

Houve aumento de ACI no grupo submetido a ATCC em comparação àquele submetido a monitoração padrão, mas o desenho dos estudos não forneceu dados para se avaliar a existência de uso excessivo de ACI no grupo submetido a ATCC ou subutilização no grupo não submetido a ATCC. No Registro CONFIRM,<sup>36</sup> durante seguimento, as taxas de ACI foram baixas em pacientes sem DAC ou com DAC leve segundo a ATCC, revelando que, na prática clínica, os médicos estão aceitando os resultados da ATCC, sendo, nesse caso, alto o valor preditivo negativo.

A taxa de eventos cardíacos maiores nos pacientes dos estudos foi muito baixa, concluindo-se que têm excelente prognóstico. Entretanto, os dados são insuficientes para determinar se o uso de ATCC, em comparação ao cuidado padrão, conferiu algum benefício quanto à redução na taxa de eventos cardíacos maiores (morte e IM).

A prevalência global de DAC na maioria dos estudos foi baixa; portanto, os dados não podem ser extrapolados para pacientes de alto risco. Mais estudos são necessários para detectar diferenças nos desfechos clínicos, considerando-se a natureza dessa população de baixo risco. A avaliação dos pacientes no SE não mostrou um padrão fixo entre os estudos; ao contrário, houve grande variação no comportamento. Na maioria dos estudos, o médico assistente decidiu o 'passo' seguinte na avaliação, mesmo para ensaios clínicos randomizados.

Para a exclusão de SCA em pacientes com oclusões coronarianas conhecidas, a ATCC seria menos útil como exame de triagem, pois a identificação de obstrução coronariana em pacientes com DAC conhecida não explica a etiologia da dor torácica.

### Limitações

Uma dificuldade encontrada foi a heterogeneidade dos estudos publicados realizados no SE. Houve deficiência

de padronização nos métodos de avaliação e grandes diferenças no seguimento e nas medidas de desfecho.

Até mesmo com um total de 4831 pacientes, o "poder" de detecção de diferenças nos eventos clínicos, como IM e morte, ainda é baixo, pois são raros nesse grupo de pacientes.

Todos os estudos podem apresentar viés de verificação, por ser impossível "cegar" a conduta (ATCC ou cuidado padrão) para médicos e pacientes.

A metodologia usada nos estudos de acurácia diagnóstica é bem diferente daquela dos estudos terapêuticos/intervencionais, tendo sido substancialmente desenvolvida nas décadas recentes.<sup>37</sup>

### Conclusões

O uso de ATCC como ferramenta de estratificação de pacientes com risco cardiovascular baixo e intermediário, que se apresentam no SE com dor torácica, tem alta acurácia e segurança, reduz o tempo de permanência hospitalar e provavelmente os custos, produzindo diagnóstico precoce e uma tomada de decisão mais efetiva. Para avaliar o valor da ATCC na prevenção de eventos futuros, estudos com desenho mais apropriado e seguimento mais longo são necessários.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Tavares IS, Matos CJO, Lyra Júnior DP, Oliveira JLM. Obtenção de dados: Tavares IS, Matos CJO, Oliveira JLM. Análise e interpretação dos dados: Tavares IS, Matos CJO, Nunes MAP, Sousa ACS, Lyra Júnior DP, Oliveira JLM. Análise estatística: Tavares IS, Matos CJO, Nunes MAP, Sousa ACS, Oliveira JLM. Redação do manuscrito: Tavares IS, Matos CJO, Sousa ACS, Oliveira JLM. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Tavares IS, Matos CJO, Sousa ACS, Lyra Júnior DP, Oliveira JLM. Supervisão / como investigador principal: Tavares IS, Matos CJO, Oliveira JLM.

### Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Carlos José Oliveira de Matos pela Universidade Federal de Sergipe.

## Aprovação Ética e consentimento informado

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

## Referências

- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322. doi: 10.1161/CIR.000000000000152. Erratum in: *Circulation*. 2016;133(8):e417. *Circulation*. 2015;131(24):e535.
- National Center for Health Statistics. Mortality Multiple Cause Microdata Files, 2011. Public-use data file and documentation. NHLBI tabulations. [Accessed on 2014, July 03]. Available from: [http://www.cdc.gov/nchs/data\\_access/Vitalstatsonline.htm#Mortality\\_Multiple](http://www.cdc.gov/nchs/data_access/Vitalstatsonline.htm#Mortality_Multiple).
- Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, et al; American Heart Association Advocacy Coordinating Committee; Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiopulmonary; Critical Care; Perioperative and Resuscitation; Council on Cardiovascular Nursing; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(8):933-44. doi: 10.1161/CIR.0b013e31820a55f5.
- Auseon AJ, Advani SS, Bush CA, Raman SV. Impact of 64-slice Multidetector Computed Tomography on Other Diagnostic Studies for Coronary Artery Disease. *Am J Med*. 2009;122(4):387-91. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.10.031.
- 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. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.067.
- Hulten EA, Carbonaro S, Petrillo SP, Mitchell JD, Villines TC. Prognostic value of cardiac computed tomography angiography: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(10):1237-47. doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.011.
- Evans D. Hierarchy of evidence: a framework for ranking evidence evaluating healthcare interventions. *J Clin Nurs*. 2003;12(1):77-84. PMID: 12519253.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(10):e1-34. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.006.
- Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60. doi: 10.1136/bmj.327.7414.557.
- Gatsonis C, Paliwal P. Meta-analysis of diagnostic and screening test accuracy evaluations: methodologic primer. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187(2):271-81. doi: 10.2214/AJR.06.0226.
- Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. Brasília; 2014.
- Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW, Ross MA, O'Neil BJ, Raff GL. A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(8):863-71. doi: 10.1016/j.jacc.2006.08.064
- Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A, Achenbach S, Berman DS, Hayes SW, et al; CT-STAT Investigators. The CT-STAT (Coronary Computed Tomographic Angiography for Systematic Triage of Acute Chest Pain Patients to Treatment) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(14):1414-22. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.068.
- Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, Singh H, Miller CD, Entrikin DW, et al. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1393-403. doi: 10.1056/NEJMoa1201163.
- Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou ET, Woodard PK, Nagurney JT, et al; ROMICAT-II Investigators. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med*. 2012;367(4):299-308. doi: 10.1056/NEJMoa1201161.
- Rubinshtein R, Halon DA, Gaspar T, Jaffe R, Karkabi B, Flugelman MY, et al. Usefulness of 64-slice cardiac computed tomographic angiography for diagnosing acute coronary syndromes and predicting clinical outcome in emergency department patients with chest pain of uncertain origin. *Circulation*. 2007;115(13):1762-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.618389.
- Gallagher MJ, Ross MA, Raff GL, Goldstein JA, O'Neill WW, O'Neil B. The diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography compared with stress nuclear imaging in emergency department low-risk chest pain patients. *Ann Emerg Med*. 2007;49(2):125-36. doi: 10.1016/j.annemergmed.2006.06.043.
- Hollander JE, Chang AM, Shofer FS, McCusker CM, Baxt WG, Litt HI. Coronary computed tomographic angiography for rapid discharge of low-risk patients with potential acute coronary syndromes. *Ann Emerg Med*. 2009;53(3):295-304. doi: 10.1016/j.annemergmed.2008.09.025.
- Ueno K, Anzai T, Jinzaki M, Yamada M, Kohno T, Kawamura A, et al. Diagnostic capacity of 64-slice multidetector computed tomography for acute coronary syndrome in patients presenting with acute chest pain. *Cardiology*. 2009;112(3):211-8. doi: 10.1159/000149630.
- Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, Nichols JH, Rogers IS, Seneviratne SK, et al. Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain. The ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(18):1642-50.
- Johnson TR, Nikolaou K, Wintersperger BJ, Knez A, Boekstegers P, Reiser MF, et al. ECG-gated 64-MDCT Angiography in the Differential Diagnosis of Acute Chest Pain. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(1):76-82. doi: 10.2214/AJR.05.1153.
- Johnson TR, Nikolaou K, Becker A, Leber AW, Rist C, Wintersperger BJ, et al. Dual-source CT for chest pain assessment. *Eur Radiol*. 2008;18(4):773-80. doi: 10.1007/s00330-007-0803-y.
- Takakuwa KM, Halpern EJ. Evaluation of a "Triple Rule-Out" Coronary CT angiography protocol: use of 64-section CT in low-to-moderate risk emergency department patients suspected of having acute coronary syndrome. *Radiology*. 2008;248(2):438-46. doi: 10.1148/radiol.2482072169.
- Hansen M, Ginns J, Seneviratne S, Slaughter R, Premaranthe M, Samardhi H, et al. The value of dual-source 64-slice CT coronary angiography in the assessment of patients presenting to an acute chest pain service. *Hear Lung Circ*. 2010;19(4):213-8. doi: 10.1016/j.hlc.2010.01.004.
- Hulten E, Pickett C, Bittencourt MS, Villines TC, Petrillo S, Carli MF, et al. Outcomes after coronary computed tomography angiography in the emergency department: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(8):880-92. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.061.

26. Samad Z, Hakeem A, Mahmood SS, Pieper K, Patel MR, Simel DL, et al. A meta-analysis and systematic review of computed tomography angiography as a diagnostic triage tool for patients with chest pain presenting to the emergency department. *J Nucl Cardiol*. 2012;19(2):364-76. doi: 10.1007/s12350-012-9520-2.
27. Takakuwa KM, Keith SW, Estepa AT, Shofer FS. A meta-analysis of 64-section coronary CT angiography findings for predicting 30-day major adverse cardiac events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. *Acad Radiol*. 2011;18(12):1522-8. doi: 10.1007/s12350-012-9520-2.
28. Ollendorf DA, Kuba M, Pearson SD. The diagnostic performance of multi-slice coronary computed tomographic angiography: a systematic review. *J Gen Intern Med*. 2011;26(3):307-16. doi: 10.1007/s11606-010-1556-x.
29. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Physicians; American Association for Thoracic Surgery; Preventive Cardiovascular Nurses Association; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(24):e44-164. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.013.
30. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, Mark D, Min J, O'Gara P, et al; American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force; Society of Cardiovascular Computed Tomography; American College of Radiology; American Heart Association; American Society of Echocardiography; American Society of Nuclear Cardiology; North American Society for Cardiovascular Imaging; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography. A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(22):1864-94. doi: 10.1016/j.jacc.2010.07.005.
31. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, Ettinger SM, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(19):e215-367. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.011.
32. De Filippo M, Capasso R. Coronary computed tomography angiography (CCTA) and cardiac magnetic resonance (CMR) imaging in the assessment of patients presenting with chest pain suspected for acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*. 2016;4(13):255. doi: 10.21037/atm.2016.06.30.
33. Sara L, Szarf G, Tachibana A, Schiozaki AA, Villa AV, de Oliveira AC, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia; Colégio Brasileiro de Radiologia. [II Guidelines on Cardiovascular Magnetic Resonance and Computed Tomography of the Brazilian Society of Cardiology and the Brazilian College of Radiology]. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(6 Suppl 3):1-86. doi: 10.5935/abc.2014S006.
34. Prazeres CE, Cury RC, Carneiro AC, Rochitte CE. Coronary computed tomography angiography in the assessment of acute chest pain in the emergency room. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(6):562-9. doi: 10.5935/abc.20130208.
35. Shreibati JB, Baker LC, Hlatky MA. Association of coronary CT angiography or stress testing with subsequent utilization and spending among medicare beneficiaries. *JAMA*. 2011;306(19):2128-36. doi: 10.1001/jama.2011.1652.
36. Shaw LJ, Hausleiter J, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, Budoff MJ, et al; CONFIRM Registry Investigators. Coronary computed tomographic angiography as a gatekeeper to invasive diagnostic and surgical procedures: results from the multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: an International Multicenter) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(20):2103-14. doi: 10.1016/j.jacc.2012.05.062.
37. Kim KW, Lee J, Choi SH, Huh J, Park SH. Systematic review and meta-analysis of studies evaluating diagnostic test accuracy : a practical review for clinical researchers – Part I. *Korean J Radiol*. 2015;16(6):1175-87. doi: 10.3348/kjr.2015.16.6.1175.

