

FELIPE PEREIRA CAMARA DE CARVALHO

**Doença arterial coronariana com e sem
isquemia miocárdica documentada:
seguimento em longo prazo**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção de título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Whady Armindo Hueb

São Paulo

2022

FELIPE PEREIRA CAMARA DE CARVALHO

**Doença arterial coronariana com e sem
isquemia miocárdica documentada:
seguimento em longo prazo**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção de título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Whady Armindo Hueb

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Carvalho, Felipe Pereira Camara de
Doença arterial coronariana com e sem isquemia
miocárdica documentada : seguimento em longo prazo
/ Felipe Pereira Camara de Carvalho. -- São Paulo,
2022.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientador: Whady Armindo Hueb.

Descritores: 1.Doença da artéria coronariana
2.Isquemia miocárdica 3.Angina estável 4.Infarto do
miocárdio 5.Diabetes mellitus 6.Teste de esforço

USP/FM/DBD-330/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese de doutoramento a minha Mãe, Maria da Conceição (*in memoriam*). Todo seu infinito amor derramado em minha criação foi fundamental para fazer todo esse árduo trabalho, sem perder a alegria e a energia necessárias. Além do amor, as virtudes passadas, muitas vezes, não em conversas, mas apreendidas por meio de incansáveis exemplos, até nos últimos momentos, fizeram-me ter a certeza de quais caminhos seguir nas estradas da vida. Obrigado, Mãe.

“Dê-me, Senhor, agudeza para entender, capacidade para reter, método e faculdade para aprender, sutileza para interpretar, graça e abundância para falar, acerto ao começar, direção ao progredir e perfeição ao concluir.”

(Santo Tomás de Aquino)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus pela Graça concedida e a imensa misericórdia para com seu filho. Obrigado Senhor pelas faculdades concedidas, a memória para retenção, a inteligência para compreensão e a vontade para buscar a Verdade. Pela força para enfrentar as dificuldades. Tudo posso naquele que me fortalece (Filipenses 4:13).

A meu orientador, professor Dr. Whady Hueb, por todo cuidado e orientação no trabalho realizado. Desde as primeiras discussões sobre a decisão do tema a ser estudado até os ajustes finais, sua orientação foi de extrema importância para a completude destas páginas. Além da orientação, não poderia deixar de agradecer o exemplo imensurável que o professor deixa a seus alunos, um homem de princípios, inabalável na busca da verdade e que transmite a alegria do trabalho diário. Obrigado professor por ser um verdadeiro farol, iluminando o bom caminho a ser seguido na pesquisa clínica.

Gostaria de agradecer ao amigo Dr. Eduardo Gomes Lima, que foi de fundamental importância para a construção desta tese. Primeiro, por ter me levado e estimulado na busca da verdade científica e me apresentado o grupo MASS. Guiou-me, em momentos, onde o caminho não era claro. Ajudou-me na análise estatística, na aquisição de ideias e construção de raciocínios. Em encontros oficiais ou em torno de uma taça de vinho, tem a alma de professor, que uma simples conversa impulsiona e estimula os alunos. Obrigado, Edu!

Às amigas do Grupo MASS Myrthes Takiuti, Eliana Lima, Laura Caringe e Marcela Silva pelo carinho, apoio e afeto. Vocês dão humanidade a todos aqueles quadros pendurados na parede. As sextas-feiras foram muito boas!

À Dra. Cibele Garzilo que me incentivou no estudo da isquemia miocárdica e ao Dr. Paulo Cury pelos conselhos, conversas e incentivo à assistência acadêmica.

A meus colegas de grupo MASS, amigos na trincheira da pesquisa, pela amizade, apoio e incentivo. Um agradecimento especial aos colegas de turno, Dr. Jaime Pessoa e Dr. Eduardo Bello, também colegas de residência médica, que foram muito importantes nessa trajetória. Ao amigo Vitor Coutinho, atual companheiro de sexta-feira, pela paciência e colaboração.

A minha família que foi fonte de todo o amor e virtudes ensinados. Minha esposa Ana Thays pela compressão, paciência, incentivo e amor durante todo o tempo de preparação desta tese. Meu pai Aliomar Camara de Carvalho que foi decisivo na formação de meu caráter e na transformação de sonhos em realidade, minha mãe Maria da Conceição a quem dedico esta tese de doutoramento, meus irmãos Gustavo Camara, Rafael Camara e Ana Raquel na qual a fraternidade transformou-me em um homem melhor. Minha Vó Maria Edelzia, pelo carinho e amor eterno.

A meus tios, tias e primos que participaram ativamente de minha formação pessoal. Às famílias Brandão Pereira e Camara de Carvalho que sempre me acolheram e receberam com alegria, carinho e aconchego. Deixo registrado esse agradecimento em nome de meus padrinhos de batismo Jairo Camara e Maria da Graça, minha querida tia Ariene Camara e meu primo Fabio Camara.

À família de minha esposa que me incentivou e acolheu com carinho sem igual. Deixo o agradecimento em nome de minha sogra Maria do Desterro, tia Tetê, por todo acolhimento e amor.

Aos colegas de trabalho do hospital Albert Einstein, especialmente da unidade coronariana, pelo incentivo e ajuda. Ao Dr. Fabio Pitta amigo e incentivador.

Aos colegas de formação médica na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e InCor FMUSP. A meu amigo Vinicius Gago, que fez parte desta trajetória.

Ao professor José Albuquerque de Figueiredo Neto, por ter sido a primeira interface com a pesquisa clínica na Universidade Federal do Maranhão (UFMA).

Aos amigos e colegas da turma 85 de Medicina da UFMA, por estarem a meu lado no início da trajetória. Deixo agradecimento em nome do amigo Reinaldo Izidório.

Aos amigos de infância e juventude pela concórdia e júbilos partilhados, aqui representados em nome de Arthur Barros.

Aos pacientes, verdadeira razão de nossa profissão!

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas.....	xi
Lista de Tabelas.....	xii
Lista de Figuras.....	xiii
Resumo.....	xv
Abstract.....	xvii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Isquemia miocárdica	2
1.2 Isquemia do miocárdio e diabetes mellitus	4
2 OBJETIVO	7
3 MÉTODOS	9
3.1 Desenho do estudo	10
3.2 Seleção de pacientes	10
3.2.1 Critérios de inclusão	11
3.2.2 Critérios de não inclusão	11
3.3 Definições	11
3.3.1 Doença arterial coronariana	11
3.3.2 Diabetes mellitus	12
3.3.3 Isquemia miocárdica	13
3.4 Protocolos de Tratamento.....	14
3.5 Seguimento	15
3.6 Desfechos.....	16
3.7 Análise estatística.....	16
4 RESULTADOS	18
4.1 Características clínicas, angiográficas e laboratoriais da população.....	20
4.2 Comparação entre os grupos com e sem isquemia miocárdica	22
4.3 Comparação entre os grupos estratificados de acordo com o grau de isquemia miocárdica.....	27
4.4 Comparação entre os grupos com e sem diabetes mellitus na presença de isquemia miocárdica documentada.....	33

4.5 Comparação entre os grupos com e sem diabetes mellitus na ausência de isquemia miocárdica documentada	38
4.6 Análise de interação entre a presença da isquemia miocárdica com o diabetes mellitus e o tratamento inicial empregado	43
4.7 Análise de preditores independentes para o desfecho primário e mortalidade.....	46
5 DISCUSSÃO	48
6 CONCLUSÃO	55
7 REFERÊNCIAS.....	57

LISTAS

ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA -	<i>American Diabetes Association</i>
AAS -	Ácido Acetilsalicílico
CCS -	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
DAC -	Doença arterial coronariana
DM -	Diabetes mellitus
ECG -	Eletrocardiograma
FEVE -	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FFR -	<i>Fractional flow reserve</i>
HCFMUSP -	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HAS -	Hipertensão arterial sistêmica
HR -	<i>Hazard ratio</i>
IAM -	Infarto agudo do miocárdio
IC -	Intervalo de confiança
ICP -	Intervenção coronariana percutânea
InCor -	Instituto do Coração
IQR -	Intervalo interquartil
LDL -	<i>Low density-lipoprotein cholesterol</i>
MACE -	<i>Major adverse cardiovascular events</i>
MASS -	<i>The Medicine, Angioplasty or Surgery Study</i>
METs -	Equivalente Metabólico da Tarefa
RNM -	Ressonância nuclear magnética
RM -	Revascularização miocárdica
TM -	Tratamento medicamentoso

TABELAS

Tabela 1 - Critérios diagnósticos para o diabetes mellitus	12
Tabela 2 - Características basais da amostra em relação a presença ou ausência de isquemia miocárdica	21
Tabela 3 - Taxas de eventos de acordo com a presença ou ausência de isquemia miocárdica	23
Tabela 4 - Riscos proporcionais de Cox ajustados e não ajustados para eventos na presença ou ausência de isquemia miocárdica.....	23
Tabela 5 - Taxa de eventos, de acordo com a graduação da isquemia miocárdica	29
Tabela 6 - Riscos proporcionais de Cox ajustado e não ajustado para eventos na graduação da isquemia miocárdica	29
Tabela 7 - Taxas de eventos nos pacientes com isquemia documentada, de acordo com a presença ou ausência de diabetes mellitus	34
Tabela 8 - Riscos proporcionais de Cox ajustados e não ajustados para eventos nos pacientes com isquemia documentada na presença ou ausência de diabetes mellitus	36
Tabela 9 - Taxas de eventos nos pacientes sem isquemia documentada, de acordo com a presença ou ausência de diabetes mellitus	39
Tabela 10 - Riscos proporcionais de Cox ajustados e não ajustados para eventos nos pacientes sem isquemia documentada na presença ou ausência de diabetes mellitus	40
Tabela 11 - Análises univariada e multivariada de risco proporcional de Cox para eventos combinados e mortalidade	47

FIGURAS

Figura 1 -	Gráfico de fluxo da seleção dos pacientes.....	19
Figura 2 -	Curvas de Kaplan-Meier para estimativa do desfecho primário, de acordo com a presença ou ausência de isquemia do miocárdio	24
Figura 3 -	Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de mortalidade, de acordo com a presença ou ausência de isquemia do miocárdio	25
Figura 4 -	Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de infarto do miocárdio, de acordo com a presença ou ausência de isquemia do miocárdio	26
Figura 5 -	Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de eventos combinados, de acordo com a graduação da isquemia miocárdica.....	30
Figura 6 -	Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de mortalidade, de acordo com a graduação da isquemia miocárdica.....	31
Figura 7 -	Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de IAM de acordo com a graduação da isquemia miocárdica.....	32
Figura 8 -	Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de eventos combinados nos pacientes com isquemia documentada, de acordo com a presença ou ausência de diabetes mellitus.....	35
Figura 9 -	Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de mortalidade nos pacientes com isquemia documentada, de acordo com a presença ou ausência de diabetes mellitus.....	36
Figura 10 -	Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de infarto do miocárdio nos pacientes com isquemia documentada, de acordo com a presença ou ausência de diabetes mellitus.....	37
Figura 11 -	Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de eventos combinados nos pacientes sem isquemia documentada, de acordo com a presença ou ausência de diabetes mellitus.....	40
Figura 12 -	Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de mortalidade nos pacientes sem isquemia documentada de acordo com a presença ou ausência de diabetes mellitus	41

Figura 13 - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de infarto do miocárdio nos pacientes sem isquemia documentada de acordo com a presença ou ausência de diabetes mellitus.....	42
Figura 14 - Análise de interação entre diabetes mellitus e a isquemia miocárdica em relação a desfecho primário, mortalidade e infarto do miocárdio.....	44
Figura 15 - Análise de interação entre o tratamento e a isquemia miocárdica em relação a desfecho primário, mortalidade e infarto do miocárdio.....	45

RESUMO

Carvalho FPC. *Doença arterial coronariana com e sem isquemia miocárdica documentada: seguimento em longo prazo* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: A associação entre isquemia miocárdica e eventos coronarianos vem sendo motivo de intenso debate e investigação. A ocorrência de eventos coronarianos na ausência de sintomas anginosos ou isquemia documentada tem potencial influência na tomada de decisões terapêuticas. Assim, estudos, direcionados a essas condições são necessárias. **Objetivo:** Avaliar, a longo prazo, o prognóstico da isquemia miocárdica documentada em pacientes com doença arterial coronariana multiarterial, submetidos aos três tratamentos disponíveis e sua associação com o Diabetes Mellitus na ocorrência de eventos. **Métodos:** Estudo retrospectivo, observacional baseado em um banco dados da unidade de pesquisa clínica MASS, formado de pacientes submetidos à terapêutica clínica, cirúrgica ou percutânea. A isquemia miocárdica foi identificada por meio de testes funcionais não invasivos na entrada do registro. O desfecho primário foi definido, como a composição de morte por qualquer causa ou infarto agudo do miocárdio não fatal. O desfecho secundário foi a avaliação da ocorrência individual de mortalidade e Infarto Agudo do Miocárdio. **Resultados:** Entre 1995 e 2018, foram incluídos 1.915 pacientes portadores de Doença Arterial Coronariana multiarterial. Destes, 1.001 apresentavam-se com testes conclusivos na inclusão do registro, sendo 790 (79%) apresentando a presença de isquemia e 211 (21%) com ausência de isquemia miocárdica. O tempo mediano de seguimento foi 8,7 anos (IQR 4,04 a 10,07). O desfecho primário ocorreu em 228 (28,9%) pacientes com a presença de isquemia e 64 (30,3%) pacientes sem isquemia ($p_{\log\text{-rank}}=0,60$). Após a divisão da amostra de acordo com o grau de isquemia miocárdica, a isquemia moderada a importante não adicionou risco aos pacientes quando comparados ao grupo sem isquemia miocárdica, tanto no desfecho primário (HR: 1,14; 95% IC: 0,71-1,82; $p=0,57$), como na mortalidade (HR: 1,71; 95% IC: 0,90-3,25; $p=0,09$). Não foram observadas interações entre a presença de isquemia miocárdica e as estratégias terapêuticas ou com o Diabetes Mellitus na ocorrência do desfecho primário ($p_{\text{interação}}=0,14$ e $p_{\text{interação}}=0,55$, respectivamente). **Conclusão:** Nesta amostra, a isquemia miocárdica documentada não adicionou pior prognóstico quando comparada com ausência de isquemia nos pacientes portadores de Doença Arterial Coronariana multiarterial estável. Adicionalmente, o diabetes tipo 2 não foi

associado a maior mortalidade geral naqueles pacientes com isquemia documentada.

Descritores: Doença da artéria coronariana; Isquemia miocárdica; Angina estável; Infarto do miocárdio; Diabetes mellitus; Teste de esforço.

ABSTRACT

Carvalho FPC. *Coronary artery disease with and without documented myocardial ischemia: long-term follow-up* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Introduction: After the results of the ISCHEMIA Trial, the role of myocardial ischemia in the prognosis of coronary artery disease (CAD) was under debate. Thus, studies aimed at assessing the prognosis of myocardial ischemia are necessary. **Objective:** To evaluate, in the long term, the prognosis of documented myocardial ischemia in patients with multivessel CAD and its association with diabetes mellitus in the occurrence of events. **Methods:** This is a single-center, retrospective, observational cohort study that included patients with CAD obtained from the research protocols database of “The Medicine, Angioplasty or Surgery Study,” the MASS Study Group. Myocardial ischemia was assessed at baseline by a functional test with or without imaging. The primary outcome was the composition of death from any cause or non-fatal acute myocardial infarction (AMI). The secondary outcome was the isolated assessment of mortality and AMI. **Results:** From 1995 to 2018, 1915 patients with multivessel CAD were included. Of these, 1001 presented with conclusive tests at registry entry, 790 (79%) presenting with ischemia and 211 (21%) without ischemia. The median follow-up was 8.7 years (IQR 4.04 to 10.07). The primary outcome occurred in 228 (28.9%) patients with ischemia and in 64 (30.3%) patients without ischemia ($p_{\log\text{-rank}}=0.60$). After dividing the sample according to the degree of myocardial ischemia, moderate to severe ischemia did not add risk to patients when compared to the group without myocardial ischemia, in the primary outcome (HR: 1.14; 95% CI: 0.71 - 1.82; $p=0.57$), and in mortality (HR: 1.71; 95% CI: 0.90-3.25; $p=0.09$) No significant interaction observed with the presence of myocardial ischemia and treatment strategies or diabetes in the occurrence of the combined primary outcome ($p_{\text{interaction}}=0.14$ and $p_{\text{interaction}}=0.55$). **Conclusion:** In this sample, documented myocardial ischemia did not add a worse prognosis when compared to absence of ischemia in patients with stable multivessel CAD. Additionally, type 2 diabetes was not associated with higher overall mortality in those patients with documented ischemia.

Descriptors: Coronary artery disease; Myocardial ischemia; Stable angina; Myocardial infarction; Diabetes mellitus; Exercise test.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 ISQUEMIA MIOCÁRDICA

Pacientes com doença arterial coronariana (DAC) estável e função ventricular preservada apresentam-se, majoritariamente, sem isquemia miocárdica ¹. Nos pacientes em que há documentação de isquemia miocárdica, ela manifesta-se clinicamente como angina pectoris ou equivalente ou, até mesmo, em ausência de sintomas clínicos, a assim chamada isquemia silenciosa. A isquemia miocárdica pode permanecer estável por longos períodos por causa da estabilidade da placa de ateroma. Por outro lado, com a instabilidade dessa placa, assiste-se a sua evolução para um quadro clínico de síndrome coronariana aguda determinando pior prognóstico ^{1, 2}.

Naqueles pacientes, cuja doença apresenta-se estável, a documentação da isquemia objetiva conhecer a área miocárdica sob risco, e pode ser alcançada por métodos onde se inclui o traçado eletrocardiográfico esforço induzido ^{3, 4, 5} ou por meio de imagem quer seja, por isótopos radioativos ⁶, por imagem dinâmica obtida pelo ecocardiograma ⁷ ou ressonância magnética cardíaca ⁸. A reserva do fluxo coronariano (FFR) pode ser utilizada de modo indireto para prever a presença da isquemia miocárdica; embora por mecanismos discutíveis ⁹.

Uma vez diagnosticada a isquemia miocárdica, impõe-se conhecer o prognóstico do paciente e o risco de eventos cardíacos, tais como infarto

agudo do miocárdio (IAM) ou morte a curto ou longo prazo.¹ Estudos observacionais publicados, utilizando a cintilografia miocárdica com Tálío objetivando documentar a perfusão e a respectiva isquemia, sinalizaram uma associação consistente do déficit perfusional com pior prognóstico^{10, 11}.

Adicionalmente, estudos posteriores^{12, 13} utilizando o tecnécio-sestamibi, como marcador de isquemia, revelaram que a quantificação da isquemia miocárdica estava relacionada com maior taxa de eventos cardiovasculares. Além disso, foi observado que pacientes com déficit perfusional aumentado, tinham incidência de eventos próximas a 5% ao ano¹⁴.

Estudos em ergometria direcionados a conhecer o prognóstico da isquemia miocárdica validaram um escore utilizando três condições: presença de angina, tempo de exercício e magnitude do infradesnívelamento do segmento ST no eletrocardiograma. Nessa direção, uma menor pontuação do escore estava relacionada a maior risco de eventos cardiovasculares^{15, 16}.

Dessa forma, a isquemia miocardia é utilizada na avaliação prognóstica da DAC¹ e sua quantificação vem sendo utilizada na estratificação do paciente para predizer o risco de eventos futuros, independentemente do método utilizado¹⁷.

Entretanto, quando avaliamos subanálises^{18, 19, 20} de ensaios randomizados que estudaram revascularização miocárdica, a isquemia miocárdica não foi caracterizada como marcador prognóstico. Marcadores

anatômicos como grau de aterosclerose e instabilidade dos sintomas pareciam ter maior influência no prognóstico da DAC ²¹.

De fato, a análise do estudo ISCHEMIA ²² mostrou que o prognóstico da doença a longo prazo, foi semelhante, quando observadas as três formas de tratamento: revascularização cirúrgica, percutânea ou tratamento medicamentoso. Além disso, na subanálise ²³ deste estudo, na qual foram estratificados os pacientes com diferentes cargas isquêmicas, a taxa de eventos foi semelhante, independentemente do grau de isquemia documentada. Estes resultados colocaram uma interrogação sobre o real papel prognóstico da isquemia miocárdica na doença arterial coronariana.

1.2 ISQUEMIA DO MIOCÁRDIO E DIABETES MELLITUS

Admite-se que exista uma estreita relação entre Diabetes Mellitus (DM) e DAC. Estima-se que 20-30% dos pacientes com DAC tenham o diagnóstico de DM conhecido, sendo o IAM uma das principais causas de morte nessa população ²⁴.

Por causa do maior risco de agravar a DAC, vários estudos populacionais foram direcionados a avaliar a ocorrência de risco de eventos cardiovasculares ²⁵, comparando populações de diabéticos e não diabéticos. Os resultados apontaram para maior ocorrência de eventos em diabéticos, com uma incidência de eventos semelhantes a não diabéticos com IAM prévio ²⁶.

Nos pacientes com diagnóstico de DAC estabelecida, os diabéticos costumam ter características anatômicas e morfológicas peculiares. Em geral apresentam uma doença anatomicamente mais grave e extensa, com maior acometimento proximal dos vasos ²⁷. Apresentam, também, placas de aterosclerose com maior conteúdo lipídico e capa fibrótica fina ^{28, 29}.

Em relação à isquemia miocárdica, estima-se que 20% dos pacientes diabéticos não são vitimados de sintomas anginosos, mesmo com prova isquêmica positiva para diagnóstico da DAC. Valor esse, cinco vezes maior, quando comparado à população não diabética ³⁰.

O comportamento do miocárdio frente à isquemia parece diferir nas duas populações de pacientes. Existem evidências de que pacientes diabéticos estejam mais vulneráveis ao surgimento de complicações relacionadas à isquemia ³¹. O pré-condicionamento isquêmico, recurso metabólico utilizado na proteção a um insulto isquêmico, pode se apresentar de modo diverso, nessas duas populações, podendo inclusive, sofrer interferência de uso de medicações antidiabéticas ³².

Desse modo, pacientes diabéticos são considerados uma população de especial interesse na DAC, tanto pela gravidade anatômica da doença, como pela morfologia da placa de aterosclerose. Além disso, a apresentação clínica ao insulto isquêmico costuma diferir nessa população e um maior risco de eventos cardiovasculares é observado nesse grupo de pacientes ²⁴.

No entanto, estudos direcionados a estabelecer o prognóstico da isquemia do miocárdio nos pacientes diabéticos apontaram comportamento semelhante entre diabéticos e não diabéticos ^{33, 34}.

Assim, permanece incerto o papel da isquemia do miocárdio na avaliação prognóstica da DAC, em especial, na avaliação de pacientes diabéticos. Considerando os diabéticos uma população de alto risco para eventos coronarianos e, sendo a isquemia miocárdica um possível marcador prognóstico na DAC, faz-se necessário estudos direcionados a avaliar se a isquemia miocárdica presente nos pacientes diabéticos adiciona pior prognóstico quando comparada aos pacientes não diabéticos.

2 OBJETIVO

2 OBJETIVO

Avaliar, a longo prazo, o prognóstico de pacientes com e sem isquemia miocárdica documentada em pacientes com DAC multiarterial estável, submetidos às três estratégias terapêuticas. Além disso, avaliar sua associação com portadores de Diabetes Mellitus tipo 2.

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1 DESENHOS DO ESTUDO

Trata-se de uma coorte retrospectiva e observacional que incluiu pacientes com DAC obtidos do banco de dados dos protocolos de pesquisa do “The Medicine, Angioplasty or Surgery Study”, “MASS Study Group”, do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - HCFMUSP.

3.2 SELEÇÃO DE PACIENTES

Os pacientes incluídos no presente estudo fazem parte da unidade de pesquisa MASS. Este banco de dados foi criado para incluir pacientes portadores de DAC confirmada por estudos angiográficos. Dessa forma, pacientes com DAC definida por estenose maior que 70% nas artérias principais e que tinham uma prova isquêmica na entrada do registro compuseram a amostra deste estudo. A isquemia miocárdica foi documentada por meio de testes funcionais como o teste ergométrico, a cintilografia miocárdica, o ecocardiograma ou a ressonância magnética (RNM) por estresse físico ou medicamentoso. A angina pectoris, quando presente, foi graduada pelo *Canadian Cardiovascular Society (CCS)*.

3.2.1 Critérios de Inclusão

Para admissão nesse estudo, foram considerados pacientes portadores de doença coronariana multiarterial com indicação para qualquer opção terapêutica disponível para DAC, ou seja, tratamento medicamentoso, cirúrgico ou percutâneo e que estivessem em seguimento ambulatorial.

Além disso, fazia-se necessário teste de isquemia por prova funcional com ou sem imagem (teste ergométrico ou cintilografia miocárdica de estresse e repouso, além de ecocardiograma ou RNM por estresse) com resultado conclusivo.

3.2.2 Critérios de não Inclusão

Não foram incluídos pacientes com expectativa de vida limitada ou que fossem incapazes de fazer seguimento ambulatorial a longo prazo. Além disso, não foram incluídos pacientes portadores de dispositivos cardíacos artificiais, doença renal crônica em estágio terminal ou em fila de transplante cardíaco.

3.3 DEFINIÇÕES

3.3.1 Doença Arterial Coronariana

O diagnóstico de doença arterial coronariana foi confirmado por exame angiográfico com apresentação de estenose luminal >70% nos vasos principais, passíveis de intervenção cirúrgica ou percutânea. A isquemia miocárdica foi identificada pela presença de angina pectoris desencadeada

pelo esforço, e confirmada por teste funcional com ou sem imagem. A função ventricular esquerda estimada pela fração de ejeção do VE $\geq 50\%$ foi considerada como preservada.

3.3.2 Diabetes Mellitus

O diagnóstico de Diabetes Mellitus foi realizado de acordo com as recomendações mais recentes da ADA (American Diabetes Association), conforme descrito nos dados da tabela abaixo, sendo observada na data de inclusão do registro ³⁵. Foram também incluídos pacientes já em uso de antidiabéticos orais e/ou insulina, quando da inclusão no registro.

Tabela 1 - Critérios diagnósticos para o Diabetes Mellitus

1 A1C maior ou igual a 6,5%. O exame foi realizado, utilizando o método *National Glycohemoglobin Standardization Program*.

ou

2 Glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dl (7,0 mmol/l). Jejum de, pelo menos, 8 horas

ou

3 Glicemia de 2h maior ou igual a 200 mg/dl (11,1 mmol/l) durante um Teste de Tolerância Oral à Glicose.

ou

4 Em paciente com sintomas clássicos de hiperglicemia ou em crise hiperglicêmica, qualquer glicemia maior ou igual a 200 mg/dl (11,1 mmol/l)

*Na ausência de hiperglicemia inequívoca, os critérios 1-3 devem ser repetidos para confirmação.

3.3.3 Isquemia Miocárdica

A evidência objetiva da isquemia miocárdica foi definida como nova alteração em repouso do segmento ST e onda T ou o surgimento no estresse de um infradesnivelamento ≥ 1 mm e/ou defeito de captação/contratilidade na imagem, conforme diretrizes específicas. Os testes foram considerados conclusivos quando o ECG ou imagem foram interpretáveis e na realização do esforço se atingiu a frequência cardíaca submáxima^{36, 37, 38, 39}.

A avaliação do teste ergométrico na esteira foi realizada por profissionais do setor de ergometria do Instituto do Coração (InCor – HCFMUSP) e a qualificação da isquemia seguiu as recomendações da III Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico³⁶. Foi considerada isquemia moderada a importante presença de Angina, ocorrida em até 7 METs (equivalente metabólico de tarefa) de esforço ou a depressão do segmento ST de ≥ 2 mm em uma derivação ou $\geq 1,5$ mm em duas ou mais derivações²³.

As cintilografias do miocárdio foram avaliadas por profissionais responsáveis pelo setor de medicina nuclear do Instituto do Coração (InCor – HCFMUSP) e a qualificação da isquemia deu-se, de acordo com a Diretriz brasileira de cardiologia nuclear³⁷. As cintilografias do miocárdio com um percentual de isquemia miocárdica $\geq 10\%$ foram graduadas, como isquemia moderada a importante²³.

Do mesmo modo, os ecocardiogramas por stress, foram realizadas por equipe responsável e especializada do InCor – HCFMUSP e a

qualificação da isquemia miocárdica feita de acordo com as diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia ³⁸. Foi considerada isquemia moderada a importante a prova isquêmica que apresentava hipocinesia, acinesia ou discinesia induzida por stress ≥ 3 segmentos ²³.

As ressonâncias com stress foram avaliadas por equipe especializada do InCor – HCFMUSP e a isquemia definida de acordo com Sociedade Americana de Ressonância Magnética Cardiovascular ³⁹. A isquemia foi considerada moderada, e importante quando resultado maior que 12,5% do ventrículo esquerdo ²³.

Uma divisão da amostra de modo dicotômico foi realizada de acordo com a presença da isquemia miocárdica e uma divisão em três grupos, levando em consideração a graduação da isquemia miocárdica.

3.4 PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

Nos pacientes indicados para tratamento clínico, estavam disponíveis medicamentos direcionados para alívio dos sintomas de angina e de insuficiência cardíaca. Além disso, para prevenção secundária de eventos cardiovasculares, foram perseguidos alvos terapêuticos, conforme recomendado pelas diretrizes específicas. Assim, as medicações utilizadas incluíam: nitratos, ácido acetilsalicílico (AAS), betabloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio, antiarrítmicos de diferentes categorias, diuréticos, espironolactona, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, estatinas ou uma combinação desses fármacos. Dieta pobre

em gorduras saturadas e carboidratos foi recomendada. Insulina e antidiabéticos orais foram prescritos de maneira individualizada para melhor controle da hiperglicemia.

Para os pacientes submetidos à angioplastia coronariana, estavam disponíveis, a critério médico, stents convencionais e farmacológicos. O cardiologista intervencionista foi encorajado a realizar uma revascularização completa pela definição anatômica. A angioplastia foi realizada respeitando os protocolos institucionais onde se incluiu o uso de AAS e/ou inibidor de P2Y12 antes do procedimento. O tratamento com antiagregação plaquetária, após a angioplastia, seguiu diretrizes das sociedades internacionais^{1, 40}.

Para os pacientes submetidos à intervenção cirúrgica, uma revascularização completa e anatômica foi planejada. O uso da artéria mamária interna, como enxerto, foi fortemente recomendado. O procedimento cirúrgico também respeitou técnicas padronizadas com a aplicação de hipotermia leve e cardioplegia sanguínea nos pacientes operados com circulação extracorpórea. A cirurgia sem o uso de circulação extracorpórea foi realizada, conforme critério médico.

3.5 SEGUIMENTO

Os pacientes incluídos neste estudo foram seguidos regularmente em consultas periódicas e semestrais para uma avaliação clínica rigorosa. Os eventos clínicos foram considerados e datados a partir da data da admissão

no registro. Os exames laboratoriais para controle de metas terapêuticas, lipídicas e glicêmicas foram solicitados semestralmente.

3.6 DESFECHOS

O desfecho primário considerado para análise deste estudo foi a ocorrência combinada de morte por qualquer causa ou infarto não fatal. Como desfechos secundários, considerou-se a ocorrência individual dos componentes do desfecho primário combinado.

O diagnóstico de infarto do miocárdico foi estabelecido na vigência de dor torácica, seguida de novas ondas “Q” em duas ou mais derivações contíguas no ECG e na elevação de biomarcadores de necrose miocárdica.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis foram apresentadas de forma descritiva. As variáveis quantitativas foram apresentadas por médias e desvio-padrão ou medianas e intervalos interquartis. As variáveis qualitativas foram apresentadas como frequências absolutas e relativas. A comparação entre as médias de dois grupos foi feita pelo teste t de Student. Se a suposição de normalidade fosse rejeitada, era utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. A avaliação de homogeneidade entre proporções foi feita pelo teste Qui-quadrado ou pelo teste exato de Fisher.

As taxas de eventos foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier e os percentuais de eventos entre os grupos foram analisados pelo teste de log-rank. Análises multivariadas foram realizadas para avaliar a relação entre a presença de isquemia miocárdica e os desfechos feitos pela análise do risco proporcional de Cox. O mesmo também foi empregado para comparações entre os grupos de diabéticos e não diabéticos, de forma ajustada e não ajustada.

Na análise ajustada, consideramos como candidatas variáveis clínicas e demográficas, como idade, gênero, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), colesterol total e frações, doença triarterial, tabagismo, hipertensão e Diabetes Mellitus. Os resultados foram descritos como risco relativo (HR; hazard ratio) com intervalo de confiança (IC) de 95%.

Utilizando metodologia semelhante, foi realizada pesquisa de preditores independentes de desfecho primário e mortalidade. Nessa análise, variáveis associadas ao desfecho considerado na análise univariada com valor de $p < 0,2$ foram incluídas no modelo multivariado. Após utilização de método de *backward stepwise*, permaneceriam no modelo final, variáveis com valor de $p < 0,05$.

Análises de interação avaliando a modificação do efeito da isquemia pela presença de Diabetes Mellitus ou pela estratégia terapêutica utilizada também foram realizadas.

Os testes foram bicaudados e os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. As análises foram realizadas, utilizando o programa SPSS 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) para Macintosh.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

No período compreendido entre 1995 e 2018, estavam disponíveis no banco de dados do registro MASS 1.915 pacientes com doença arterial coronariana crônica em seguimento. Dessa amostra, 1.188 haviam realizados prova isquêmica na entrada do registro e destes, 1.001 apresentavam prova isquêmica com resultado conclusivo. Destes, 790 pacientes apresentavam testes isquêmicos positivos e 211 testes negativos para isquemia. A mediana de seguimento dessa população foi 8,7 anos (IQR: 4,04-10,07), sem perda de seguimento (**Figura 1**).

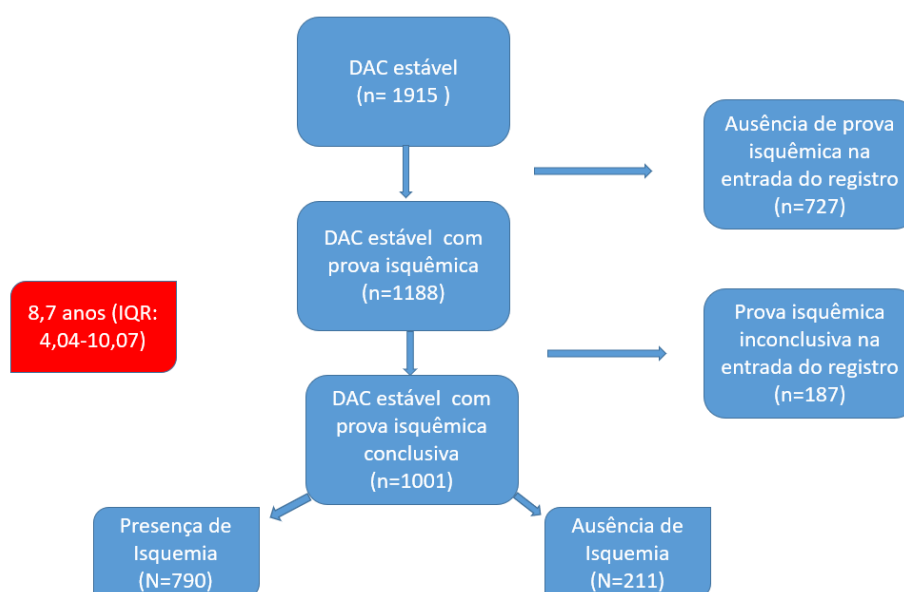


Figura 1 - Gráfico de fluxo da seleção dos pacientes

4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANGIOGRÁFICAS E LABORATORIAIS DA POPULAÇÃO

As características basais da amostra em relação à presença ou ausência de isquemia miocárdica estão representadas nos dados da **Tabela 2**. Quando comparados os grupos, de acordo com a presença ou não de isquemia, observou-se uma diferença significativa entre os níveis de LDL ($p=0,014$), o teste isquêmico utilizado para o diagnóstico da isquemia ($p<0,001$) e o tratamento inicial no qual o paciente foi alocado ($p<0,001$). No grupo com isquemia, observamos uma mediana de idade de 61 anos (IQR: 54-67), 51,2% de diabéticos e 72,5% de pacientes triarteriais. No grupo sem isquemia, foi observada uma mediana de idade de 62 anos (IQR: 53-67), 57,8% de diabéticos e 71,6% de triarteriais ($P= 0,871$, $P= 0,103$, $P= 0,696$, respectivamente)

Tabela 2 – Características basais da amostra em relação à presença ou ausência de isquemia miocárdica

	Presença de isquemia miocárdica n = 790	Ausência de isquemia miocárdica n = 211	valor de p
Idade, mediana (IQR)	61 (54-67)	62(53-67)	0,87
Masculino (%)	557 (70,5%)	147 (69,7%)	0,81
Tabagismo ativo (%)	183(23,2%)	61 (28,9%)	0,14
Hipertensão (%)	546 (69,1%)	143(67,8%)	0,70
Diabetes mellitus (%)	407 (51,5%)	122 (57,8%)	0,10
IAM prévio (%)	249 (31,5%)	64 (30,3%)	0,13
FEVE %	67% (60-70)	66% (58-70)	0,21
Creatinina (mg/dl), mediana (IQR)	1 (0,9 - 1,2)	1 (0,9 - 1,2)	0,32
LDL colesterol (mg/dl), Média (DP)	130 ± 35	122 ± 38	0,01
Triarterial (%)	573 (72,5%)	151 (71,6%)	0,69
Isquemia miocárdica moderada a importante (%)	491 (62%)	NA	NA
Prova isquêmica %			
Teste ergométrico na esteira	601 (76%)	126 (59,5%)	
Cintilografia do miocardio	177 (22,4%)	83 (39,5%)	<0,001
Ecocardiograma por Stress	11(1,4%)	2 (1%)	
RNM cardiaca por stress	1 (0,1%)	NA	
Tratamento inicial DAC %			
TM	172 (21,8%)	88 (41,7%)	
ICP	152 (19,2%)	51 (24,2%)	<0,001
RM	466 (59%)	72 (34,1%)	

DAC: doença arterial coronariana; DP: desvio padrão; IQR: intervalo interquartil; IAM: Infarto agudo do miocárdio; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; LDL: *low density-lipoprotein cholesterol*; RNM: ressonância nuclear magnética; TM: tratamento medicamentoso; ICP: intervenção coronariana percutânea; RM: revascularização do miocárdio; n: número de pacientes; p: probabilidade descritiva de significância estatística.

4.2 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM ISQUEMIA MIOCÁRDICA

Foi observada uma taxa de eventos combinados de 28,9% (n= 228) no grupo com isquemia e 30,3% (n=64) no grupo sem isquemia (p=0,60), conforme visualizado nos dados da **Tabela 3**. A análise de risco proporcional não evidenciou maior risco de eventos combinados relacionados à isquemia miocárdica (HR:1,076; 95% IC:0,814- 1,42; p=0,60). Após o ajuste para variáveis, o resultado continuou semelhante, conforme observado nos dados da **Tabela 4**. A ocorrência de eventos combinados no tempo de seguimento na presença ou ausência de isquemia miocárdica é mostrada nos dados da **Figura 2**.

Em relação à mortalidade, observou-se uma taxa de 23% (n=182) no grupo com isquemia e 22,3% (n=47) no grupo sem isquemia (p=0,35), como visualizado nos dados da **Tabela 3**. A análise de risco proporcional não evidenciou maior risco de morte relacionado à presença de isquemia miocárdica (HR: 1,165; 95% IC: 0,845- 1,607; p=0,35), mesmo após ajuste para variáveis (HR: 1,766; 95% IC: 0,99- 3,123; p=0,05) como observado nos dados da **Tabela 4**. A ocorrência de mortes no tempo de seguimento na presença ou ausência de isquemia miocárdica é mostrada nos dados da **Figura 3**.

Em relação à taxa de IAM, observou-se uma taxa de 9,5% (n=75) no grupo com isquemia e 11,8% (n=25) no grupo sem isquemia (p=0,62), conforme observa-se nos dados da **Tabela 3**. A análise de risco proporcional

não evidenciou maior risco de IAM relacionado à presença de isquemia miocárdica (HR: 0,892; 95% IC: 0,566- 1,404; p= 0,62), mesmo após ajuste para covariáveis, conforme observado nos dados da **Tabela 4**. A ocorrência de IAM no tempo de seguimento na presença ou ausência de isquemia miocárdica é mostrada nos dados da **Figura 4**.

Tabela 3 - Taxa de eventos, de acordo com a presença ou ausência de isquemia miocárdica

	Presença de Isquemia Miocárdica n = 790	Ausência de Isquemia Miocárdica n = 211	valor de p
Desfecho primário (%)	228 (28,9)	64 (30,3)	0,60
Mortalidade (%)	182 (23)	47 (22,3)	0,35
IAM (%)	75 (9,5)	25 (11,8)	0,62

IAM: infarto agudo do miocárdio; n: número de pacientes; p: probabilidade descritiva de significância estatística.

Tabela 4 - Riscos proporcionais de Cox ajustados e não ajustados para eventos na presença ou ausência de isquemia miocárdica

	Isquemia Miocárdica	HR não ajustado	valor de p	HR ajustado*	valor de p
Desfecho primário (%)	Presença X Ausência	1,07 (0,81-1,42)	0,60	1,27 (0,84-1,92)	0,24
Mortalidade (%)	Presença X Ausência	1,16 (0,84-1,60)	0,84	1,76 (0,99-3,12)	0,05
IAM (%)	Presença X Ausência	0,89 (0,56-1,40)	0,62	0,91 (0,49-1,67)	0,76

IAM: Infarto agudo do miocárdio; p: probabilidade descritiva de significância estatística.

*Modelos de risco proporcional de Cox ajustados para idade, LDL, tratamento, FEVE, creatinina, hipertensão, diabetes e número de vasos acometido.

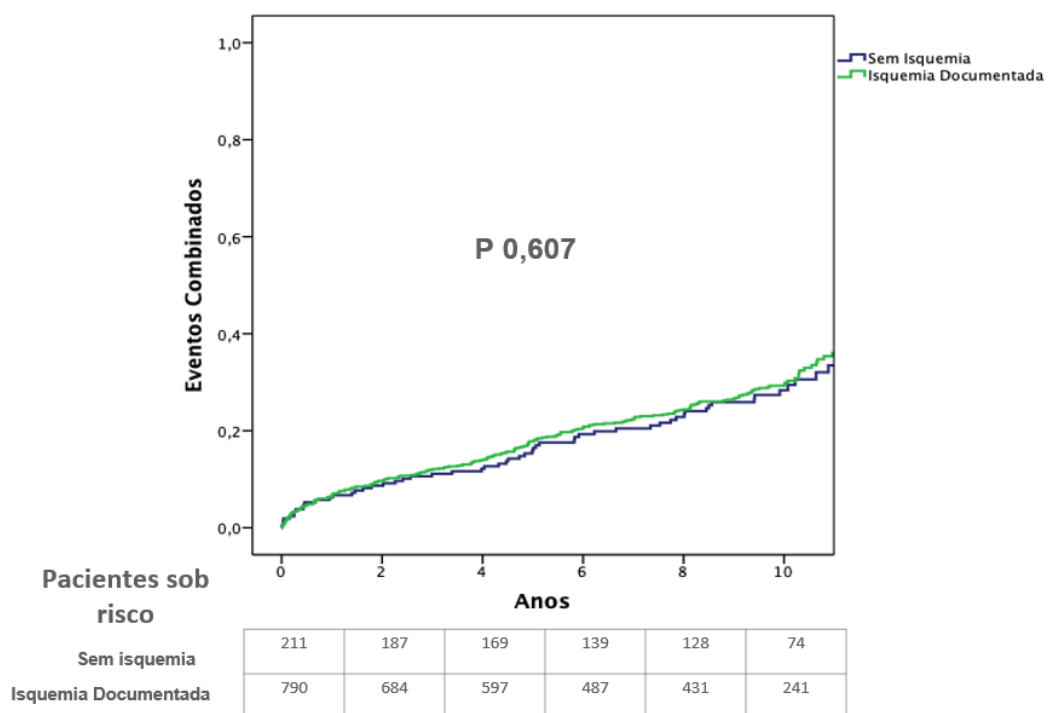


Figura 2 - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa do desfecho primário, de acordo com a presença ou ausência de isquemia miocárdica

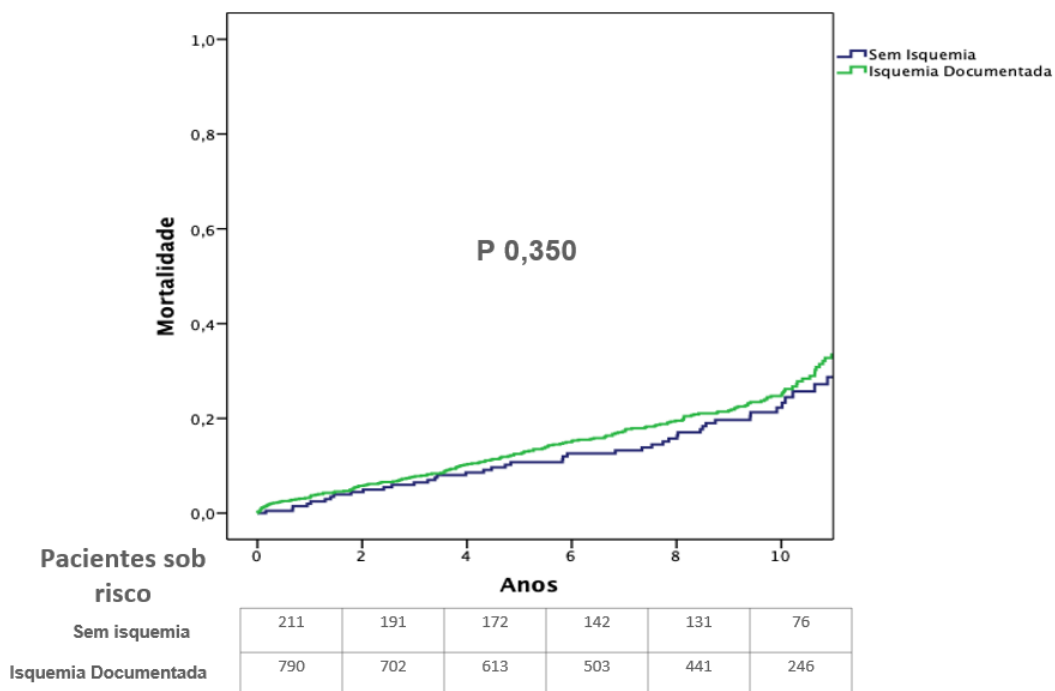


Figura 3 - Curvas de Kaplan-Meier para mortalidade, de acordo com a presença ou ausência de isquemia miocárdica

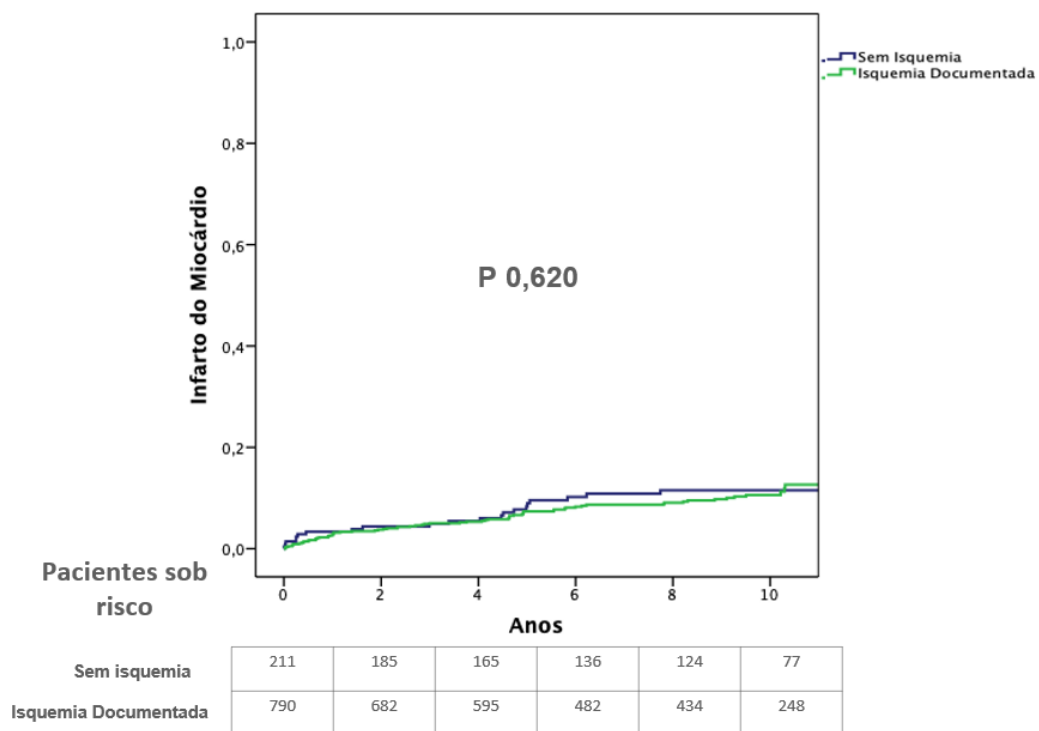


Figura 4 - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de IAM, de acordo com a presença ou ausência de isquemia miocárdica

4.3 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS ESTRATIFICADOS DE ACORDO COM O GRAU DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA

A amostra foi dividida em três grupos, de acordo com a graduação da isquemia miocárdica. Os pacientes sem a documentação da isquemia miocárdica estão representados no grupo I, no grupo II, estão aqueles com isquemia miocárdica discreta e no grupo III, com isquemia miocárdica de grau moderada a importante.

No primeiro grupo, a taxa de eventos combinados foi 30,3% (n=64), no segundo foi 32,8% (n= 99) e no terceiro grupo 26,4% (n= 129), não se observando diferenças significativas entre os grupos (p=0,30), como observado nos dados da **Tabela 5**. A análise de risco proporcional não evidenciou maior risco de eventos combinados relacionados à isquemia miocárdica moderada a importante, quando comparados ao grupo sem documentação da isquemia. (HR:0,99; 95% IC:0,73-1,34; p=0,95). Após o ajuste para variáveis, o resultado continuou semelhante, conforme observado nos dados da **Tabela 6**. A ocorrência de eventos combinados no tempo de seguimento de acordo com os grupos de graduação da isquemia miocárdica é mostrada nos dados da **Figura 5**.

Em relação à mortalidade, a taxa de eventos foi 22,3% (n=47) no primeiro grupo, 25,5% (n=77) no segundo grupo e 21,5% (n=105) no terceiro grupo, sem diferenças significativas entre os grupos (p=0,30), como observado nos dados da **Tabela 5**. A análise de risco proporcional não evidenciou maior risco de mortalidade relacionada à isquemia miocárdica

moderada a importante quando comparada ao grupo sem documentação de isquemia (HR:1,08; 95% IC:0,76-1,52; $p=0,65$). Após o ajuste para variáveis, o resultado continuou semelhante, conforme observado nos dados da **Tabela 6**. A ocorrência de mortalidade no tempo de seguimento, de acordo com os grupos de graduação da isquemia miocárdica é mostrada nos dados da **Figura 6**.

De modo semelhante, a taxa de IAM foi 11,8% ($n=25$) no primeiro grupo, 10,3% ($n=31$) no segundo grupo e 9% ($n=44$) no terceiro grupo, sem diferenças relevantes ($p=0,68$), como observado nos dados da **Tabela 5**. A análise de risco proporcional não evidenciou maior risco de IAM relacionado à isquemia miocárdica moderada a importante quando comparado ao grupo sem documentação de isquemia (HR:0,81; 95% IC:0,49-1,32; $p=0,40$). Após o ajuste para variáveis, o resultado continuou semelhante, conforme observado nos dados da **Tabela 6**. A ocorrência de IAM no tempo de seguimento, de acordo com os grupos de graduação da isquemia miocárdica é mostrada nos dados da **Figura 7**.

Tabela 5 - Taxa de eventos, de acordo com a graduação da isquemia miocárdica

	Sem Isquemia Miocárdica n = 211	Isquemia Discreta n = 302	Isquemia Moderada a Importante n = 488	valor de p
Desfecho primário (%)	64 (30,3)	99 (32,8)	129 (26,4)	0,30
Mortalidade (%)	47 (22,3)	77 (25,5)	105 (21,5)	0,30
IAM (%)	25 (11,8)	31 (10,3)	44 (9)	0,68

IAM: infarto agudo do miocárdio; n: número de pacientes; p: probabilidade descritiva de significância estatística.

Tabela 6 - Riscos proporcionais de Cox ajustado e não ajustado para eventos na graduação da isquemia miocárdica

	Isquemia Miocárdica	HR não ajustado	valor de p	HR ajustado*	valor de p
Desfecho primário (%)	Grupo II X Grupo I	1,20 (0,87-1,65)	0,24	1,41 (0,89-2,21)	0,13
	Grupo III X Grupo I	0,99 (0,73-1,34)	0,95	1,14 (0,71-1,82)	0,57
Mortalidade (%)	Grupo II X Grupo I	1,29 (0,90-1,86)	0,15	1,80 (0,97-3,32)	0,05
	Grupo III X Grupo I	1,08 (0,76-1,52)	0,65	1,71 (0,90-3,25)	0,09
IAM (%)	Grupo II X Grupo I	0,92 (0,54-1,57)	0,78	1,06 (0,49-1,67)	0,85
	Grupo III X Grupo I	0,81 (0,49-1,32)	0,40	0,78 (0,39-1,56)	0,48

IAM: Infarto agudo do miocárdio; Grupo 1: sem isquemia miocárdica; Grupo II: isquemia miocárdica discreta; Grupo III: isquemia miocárdica moderada a importante; p: probabilidade descritiva de significância estatística.

*Modelos de risco proporcional de Cox ajustados para idade, LDL, tratamento, FEVE, creatinina, hipertensão, diabetes e número de vasos acometido.

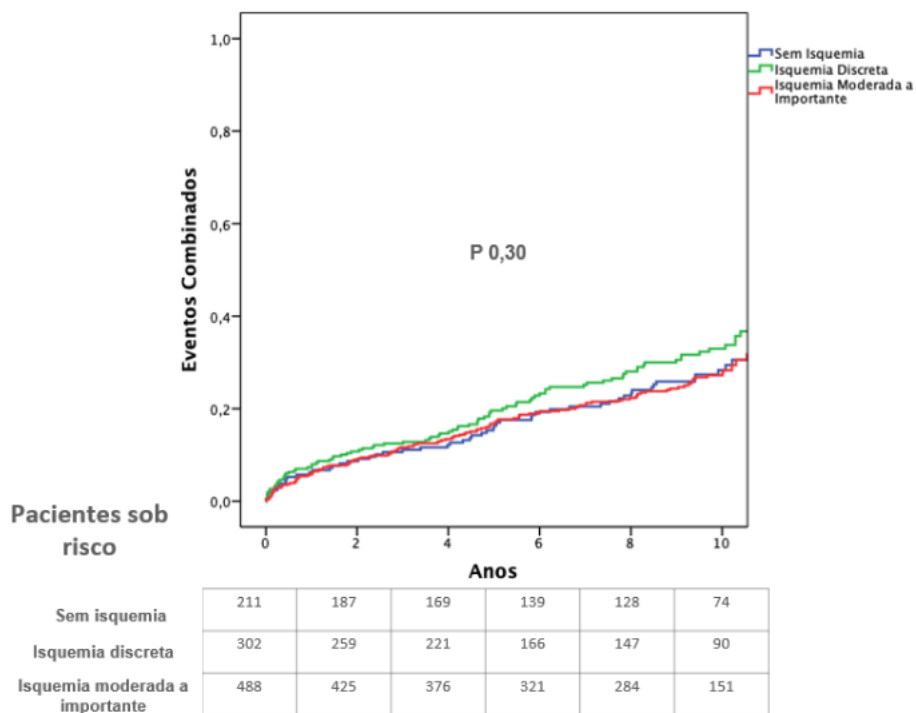


Figura 5 - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de eventos combinados, de acordo com a graduação da isquemia miocárdica

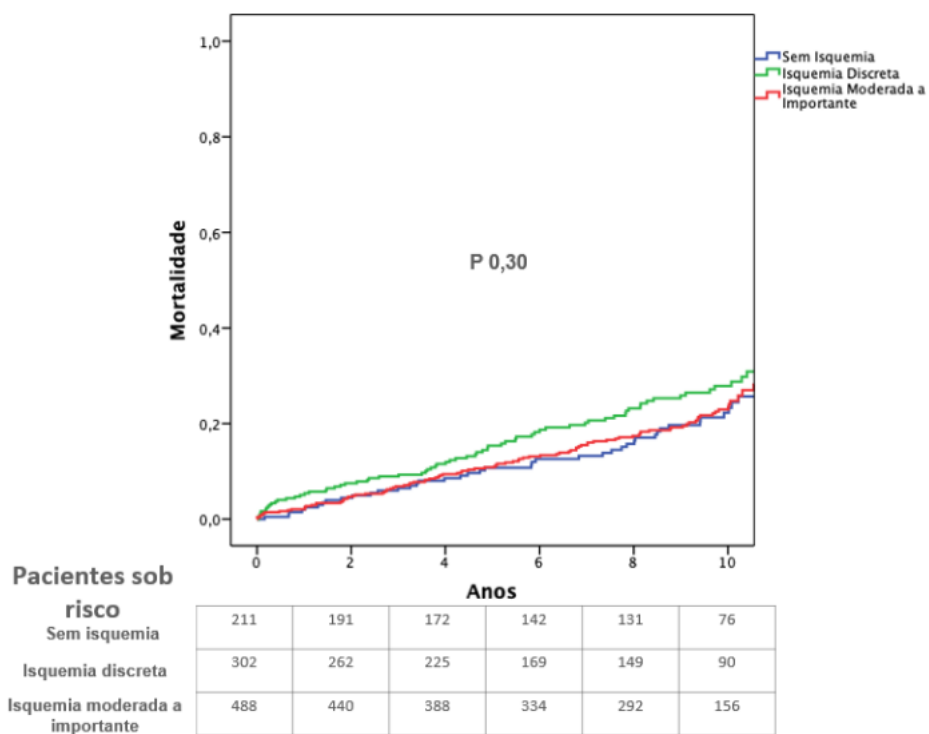


Figura 6 - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de mortalidade, de acordo com a graduação da isquemia miocárdica

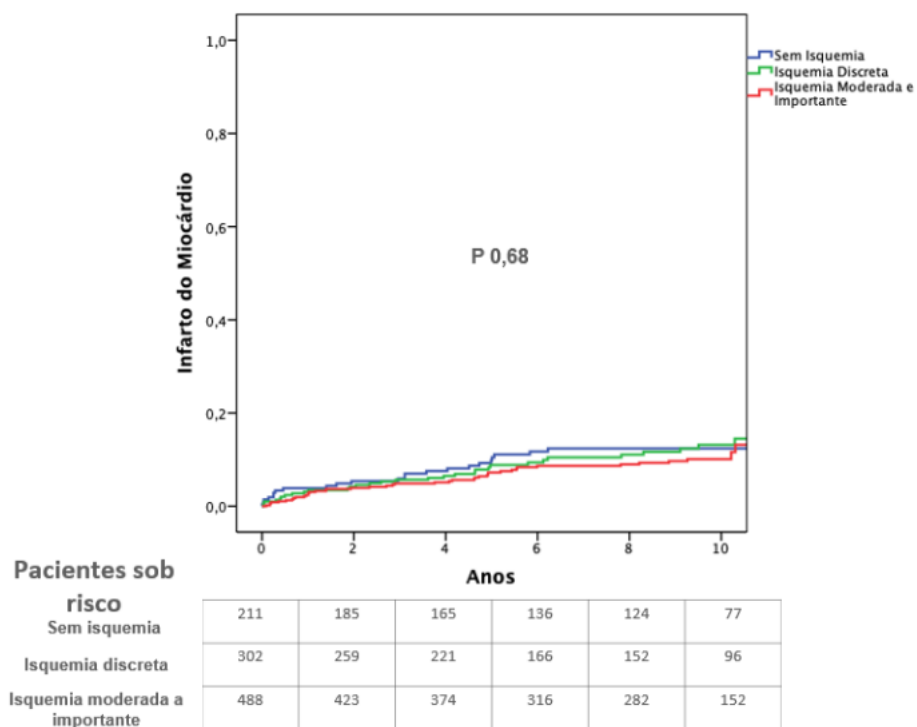


Figura 7 - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de IAM, de acordo com a graduação da isquemia miocárdica

4.4 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM DIABETES MELLITUS NA PRESENÇA DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA DOCUMENTADA

Quando avaliados apenas os 790 pacientes com isquemia miocárdica documentada e comparados com o grupo de diabéticos (n= 407) com não diabéticos (n= 383), observou-se uma taxa de eventos combinados nos diabéticos de 35,6% (n= 145) e naqueles não diabéticos de 21,7% (n= 83) (p= 0,017), como visualizado nos dados da **Tabela 7**. A ocorrência de eventos combinados no tempo de seguimento nos pacientes isquêmicos na presença ou não do Diabetes Mellitus é mostrada nos dados da **Figura 8**.

A análise de risco proporcional evidenciou maior risco de eventos combinados relacionados a Diabetes Mellitus nos pacientes isquêmicos (HR:1,39; 95% IC:1,06 - 1,83; p= 0,017), como observado nos dados da **Tabela 8**.

Quando avaliada a mortalidade, diabéticos apresentaram uma taxa de 28,7% (n= 117) e não diabéticos 17% (n= 65) (p= 0,010), como observado nos dados da **Tabela 7**. A ocorrência de morte no tempo de seguimento nos pacientes isquêmicos na presença ou não de Diabetes Mellitus é mostrada nos dados da **Figura 9**. A análise de risco proporcional evidenciou maior risco de morte relacionados a Diabetes Mellitus nos pacientes isquêmicos (HR:1,49; 95% IC :1,10 – 2,031; p= 0,010), como visualizado nos dados da **Tabela 8**.

Quando avaliado IAM isoladamente, observou-se uma taxa semelhante de eventos entre os dois grupos, sendo 10,8% (n= 44) de IAM nos diabéticos e 8,1% (n= 31) nos não diabéticos (p= 0,58), conforme visualizado nos dados da **Tabela 7**. A ocorrência de IAM no tempo de seguimento nos pacientes isquêmicos na presença ou não de Diabetes Mellitus é mostrada nos dados da **Figura 10**. A análise de risco proporcional não evidenciou maior risco de IAM relacionado ao Diabetes Mellitus nos pacientes isquêmicos (HR:1,14; 95% IC:0,714 – 1,821; p= 0,58) como observado nos dados da **Tabela 8**.

Após a correção para variáveis de ajuste, a análise de risco proporcional não demonstrou diferença significativa para os desfechos analisados, como visualizados nos dados da **Tabela 8**.

Tabela 7 - Taxas de eventos nos pacientes com isquemia documentada, de acordo com a presença ou ausência de Diabetes Mellitus

Isquemia miocárdica documentada			
	Com diabetes n = 407	Sem diabetes n = 383	valor de p
Desfecho primário (%)	145 (35,6)	83 (21,7)	0,01
Mortalidade (%)	117 (28,7)	65 (17)	0,01
IAM (%)	44 (10,8)	31 (8,1)	0,58

IAM: Infarto agudo do miocárdio; n: número de pacientes; p: probabilidade descritiva de significância estatística.

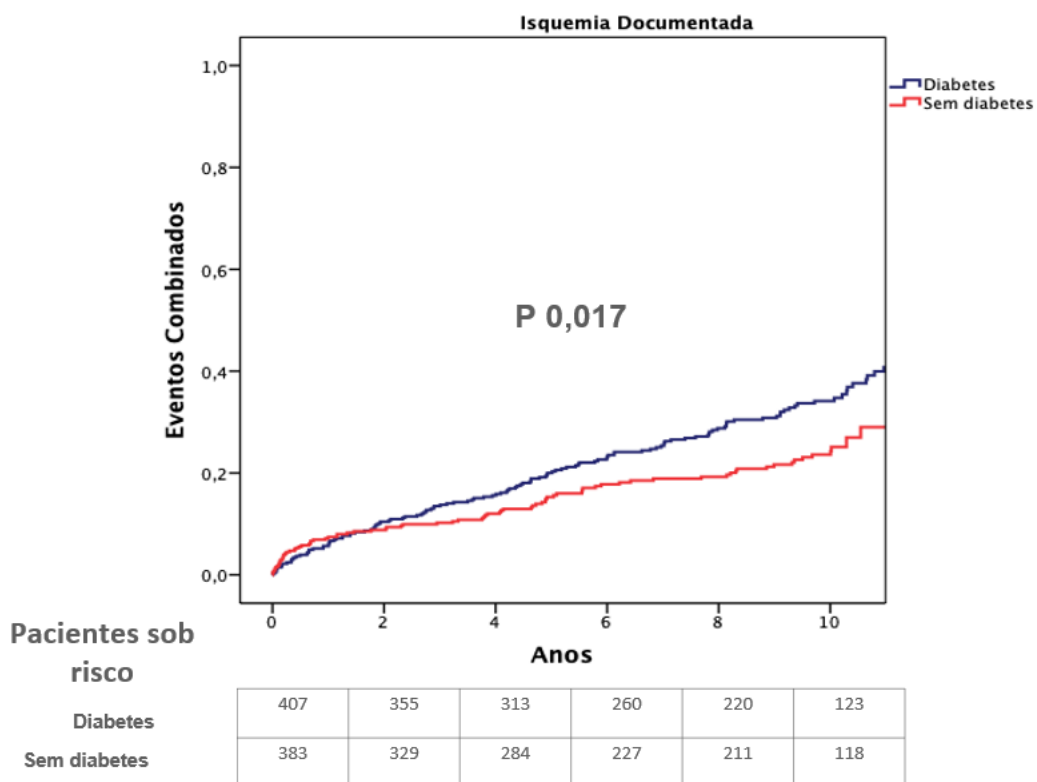


Figura 8 - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de eventos combinados nos pacientes com isquemia documentada, de acordo com a presença ou ausência de Diabetes Mellitus

Tabela 8 - Riscos proporcionais de Cox ajustados e não ajustados para eventos nos pacientes com isquemia documentada na presença ou ausência de Diabetes Mellitus

Isquemia Miocárdica Documentada					
	Diabetes Mellitus	HR não ajustado	valor de p	HR ajustado*	valor de p
Desfecho primário (%)	Com DM X Sem DM	1,39 (1,06-1,83)	0,01	1,29 (0,85-1,96)	0,21
Mortalidade (%)	Com DM X Sem DM	1,49 (1,10-2,03)	0,01	1,38 (0,82-2,31)	0,22
IAM (%)	Com DM X Sem DM	1,14 (0,71-1,80)	0,58	1,40 (0,7-2,65)	0,29

IAM: Infarto agudo do miocárdio; DM: Diabetes Mellitus; p: probabilidade descritiva de significância estatística.

*Modelos de risco proporcional de Cox ajustados para LDL, sexo, tabagismo, tratamento, idade, FEVE, HAS e número de vasos da acometido

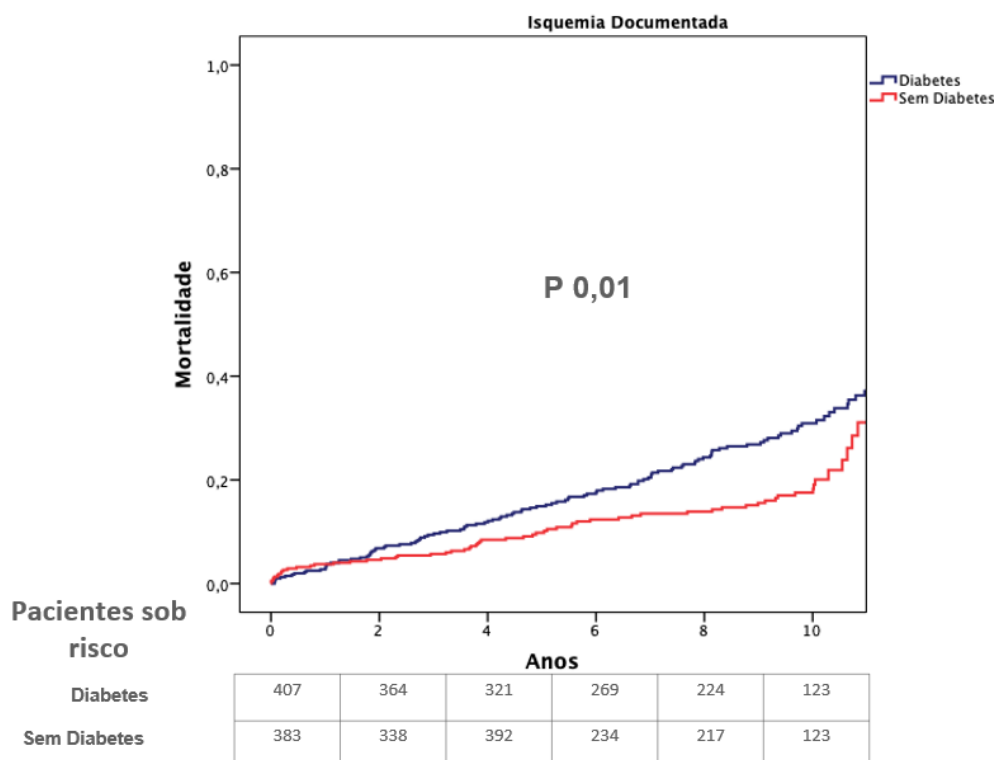


Figura 9 - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de morte nos pacientes com isquemia documentada, de acordo com a presença ou ausência de Diabetes Mellitus

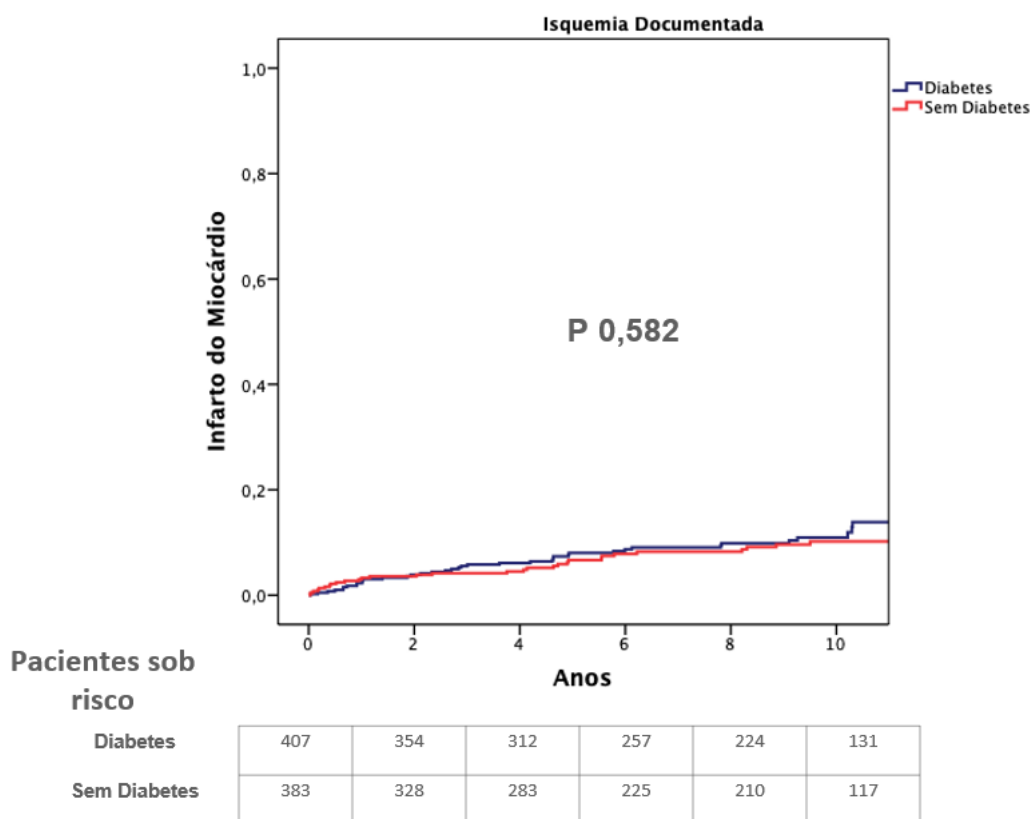


Figura 10 - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de infarto do miocárdio nos pacientes com isquemia documentada, de acordo com a presença ou ausência de Diabetes Mellitus

4.5 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM DIABETES MELLITUS NA AUSÊNCIA DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA DOCUMENTADA

Quando avaliados os 211 pacientes sem isquemia miocárdica documentada e comparando-se grupo de diabéticos (n= 122) com não diabéticos (n= 89), a taxa de eventos combinados nos diabéticos foi 34,4% (n= 42) e naqueles não diabéticos foi 24,7% (n= 22) (p= 0,969), como observado nos dados da **Tabela 9**. A ocorrência de eventos combinados no tempo de seguimento nos pacientes não isquêmicos na presença ou não do Diabetes Mellitus é mostrada nos dados da **Figura 11**. A análise de risco proporcional não evidenciou maior risco de eventos combinados relacionada a Diabetes Mellitus nos pacientes não isquêmicos (HR:0,99; 95% IC :0,583 - 1,679; p= 0,96), mesmo após ajuste para variáveis de interesse, como observado nos dados da **Tabela 10**.

Quando avaliada a mortalidade, diabéticos apresentaram uma taxa de 26,2% (n= 32) e não diabéticos 16,9% (n= 15) (p= 0,602), como observado nos dados da **Tabela 9**. A ocorrência de morte no tempo de seguimento nos pacientes não isquêmicos na presença ou não de Diabetes Mellitus é mostrada nos dados da **Figura 12**. A análise de risco proporcional não evidenciou maior risco de morte relacionado a Diabetes Mellitus nos pacientes não isquêmicos (HR:1,18; 95% IC:0,634 – 2,197; p= 0,602), mesmo após ajuste para variáveis de interesse, como observado nos dados da **Tabela 10**.

Quando avaliado IAM isoladamente, observou-se uma taxa semelhante de eventos entre os dois grupos, sendo 12,3% (n= 15) nos diabéticos e 11,2% (n= 10) nos não diabéticos (p= 0,593), como observado nos dados da **Tabela 9**. A ocorrência de IAM no tempo de seguimento nos pacientes não isquêmicos na presença ou não de Diabetes Mellitus é mostrada nos dados da **Figura 13**. A análise de risco proporcional não evidenciou maior risco de IAM relacionados a Diabetes Mellitus nos pacientes não isquêmicos (HR:0,799; 95% IC: 0,350 – 1,822; p= 0,593), mesmo após ajuste para variáveis, como observado nos dados da **Tabela 10**.

Tabela 9 - Taxas de eventos nos pacientes sem isquemia documentada, de acordo com a presença ou ausência de Diabetes Mellitus

Ausência de Isquemia Miocárdica Documentada			
	Com diabetes n = 122	Sem diabetes n = 89	valor de p
Desfecho primário (%)	42 (34,4)	22 (24,7)	0,96
Mortalidade (%)	32 (26,2)	15 (16,9)	0,60
IAM (%)	15 (12,3)	10 (11,2)	0,59

IAM: Infarto agudo do miocárdio; n: número de pacientes; p: probabilidade descritiva de significância estatística.

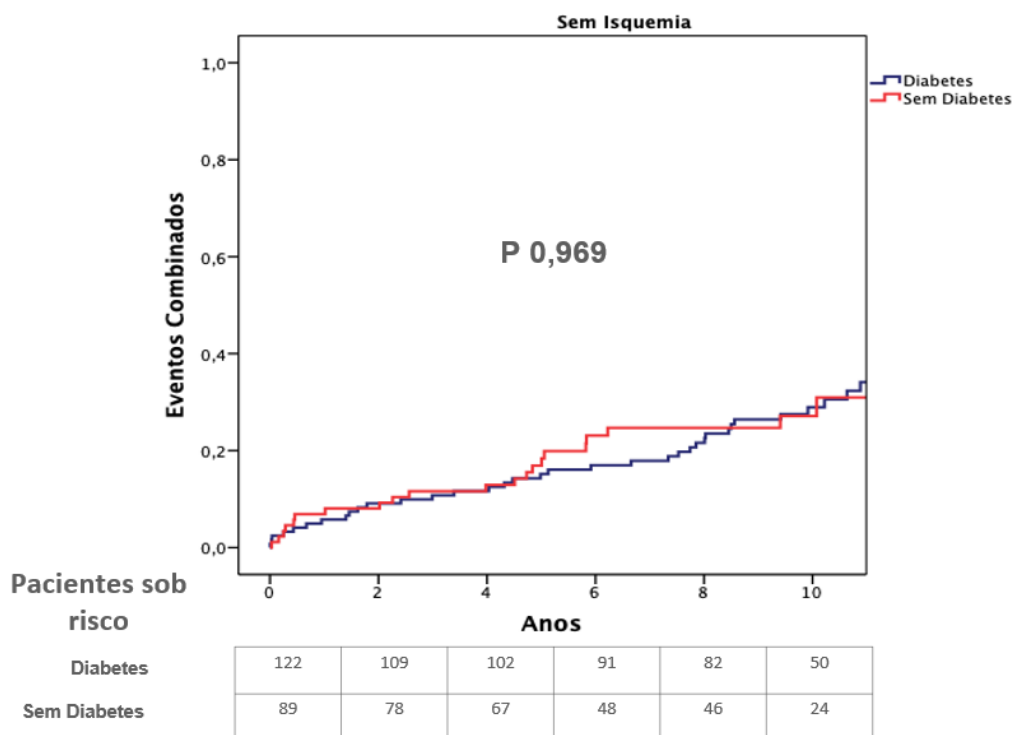


Figura 11 - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de eventos combinados nos pacientes sem isquemia documentada, de acordo com a presença ou ausência de Diabetes Mellitus

Tabela 10 - Riscos proporcionais de Cox ajustados e não ajustados para eventos nos pacientes sem isquemia documentada na presença ou ausência de Diabetes Mellitus

Ausência de Isquemia Miocárdica Documentada					
	Diabetes Mellitus	HR não ajustado	valor de p	HR ajustado*	valor de p
Desfecho primário (%)	Com DM X Sem DM	0,99 (0,58-1,67)	0,96	0,89 (0,47-1,68)	0,73
Mortalidade (%)	Com DM X Sem DM	1,18 (0,63-2,19)	0,60	0,89 (0,42-1,88)	0,76
IAM (%)	Com DM X Sem DM	0,79 (0,35-1,82)	0,59	1,39 (0,83-2,31)	0,20

IAM: Infarto agudo do miocárdio; DM: Diabetes Mellitus; p: probabilidade descritiva de significância estatística.

*Modelos de risco proporcional de Cox ajustados para LDL, sexo, tabagismo, tratamento, idade, FEVE, HAS e número de vasos da acometido

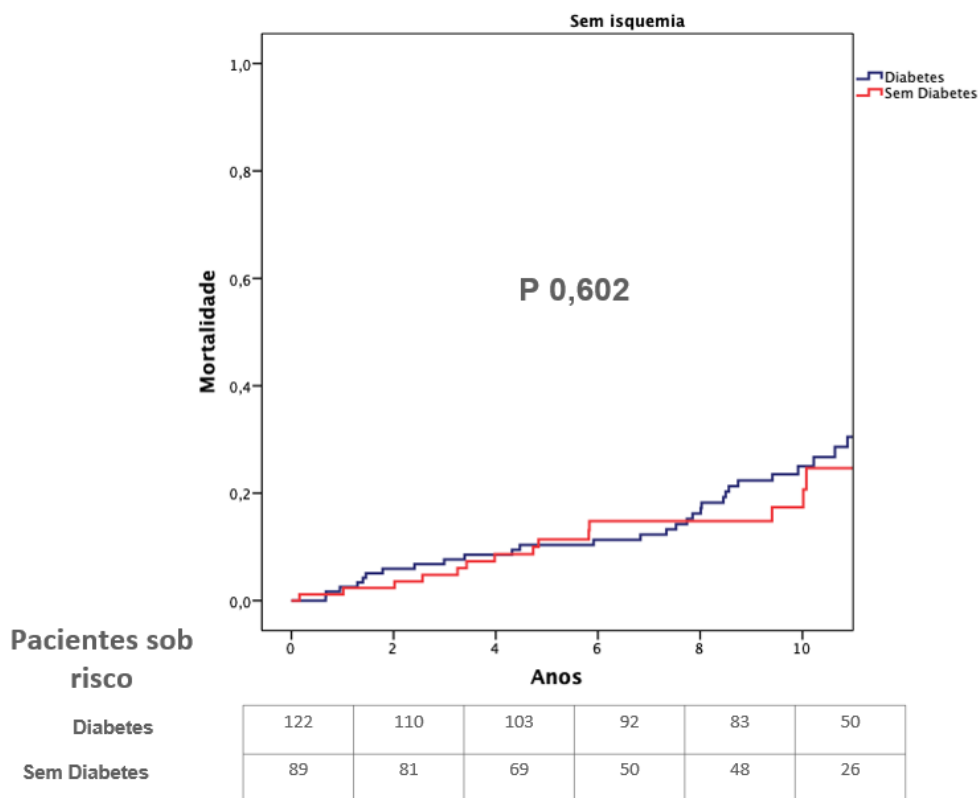


Figura 12 - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de morte nos pacientes sem isquemia documentada de acordo com a presença ou ausência de Diabetes Mellitus

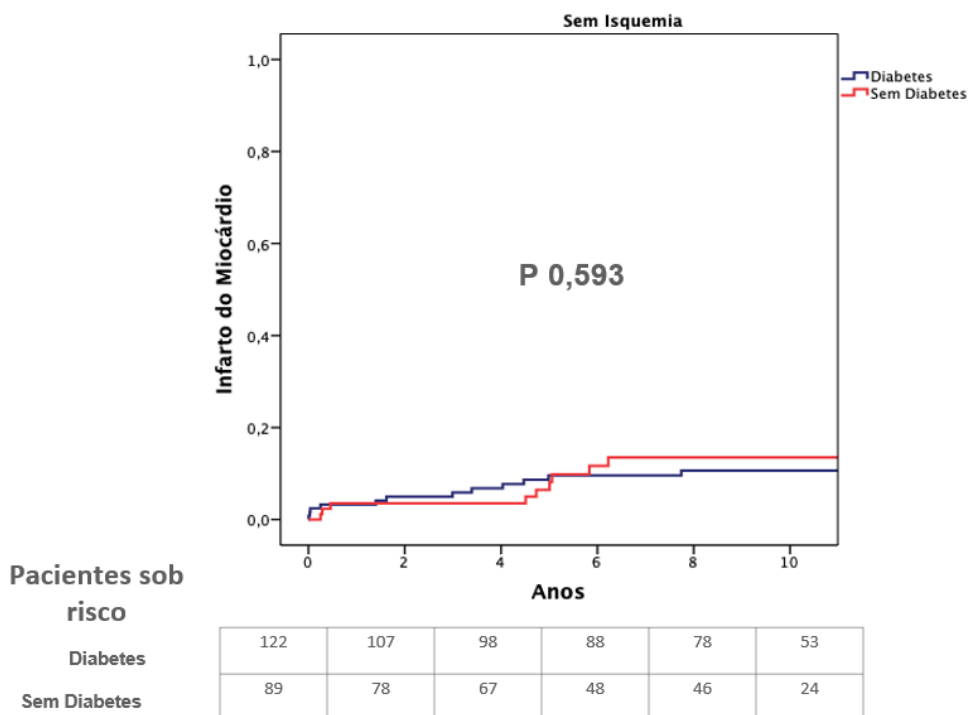


Figura 13 - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de infarto do miocárdio nos pacientes sem isquemia documentada de acordo com a presença ou ausência de Diabetes Mellitus

4.6 ANÁLISE DE INTERAÇÃO ENTRE A PRESENÇA DA ISQUEMIA MIOCÁRDICA, O DIABETES MELLITUS E O TRATAMENTO INICIAL EMPREGADO

Análises de interação foram realizadas para avaliar se a presença de Diabetes Mellitus ou o tipo de tratamento utilizado modificariam o efeito da isquemia miocárdica na ocorrência de eventos combinados, IAM ou mortalidade na população estudada. Não se observou interação significativa entre isquemia miocárdica e Diabetes Mellitus, como observado nos dados da **Figura 14**, nem entre a isquemia miocárdica e o tratamento inicial empregado, na ocorrência dos desfechos considerados, como visualizado nos dados da **Figura 15**.

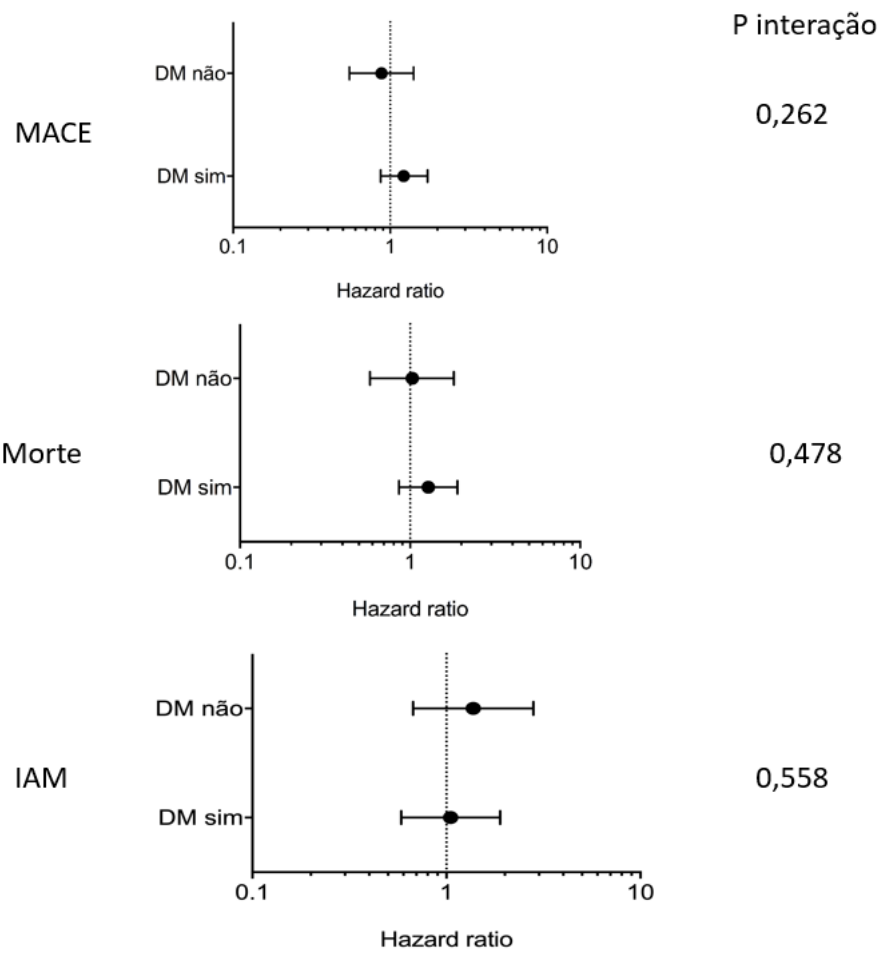


Figura 14 - Análise de interação entre Diabetes Mellitus e a isquemia miocárdica em relação a desfecho primário, mortalidade e IAM

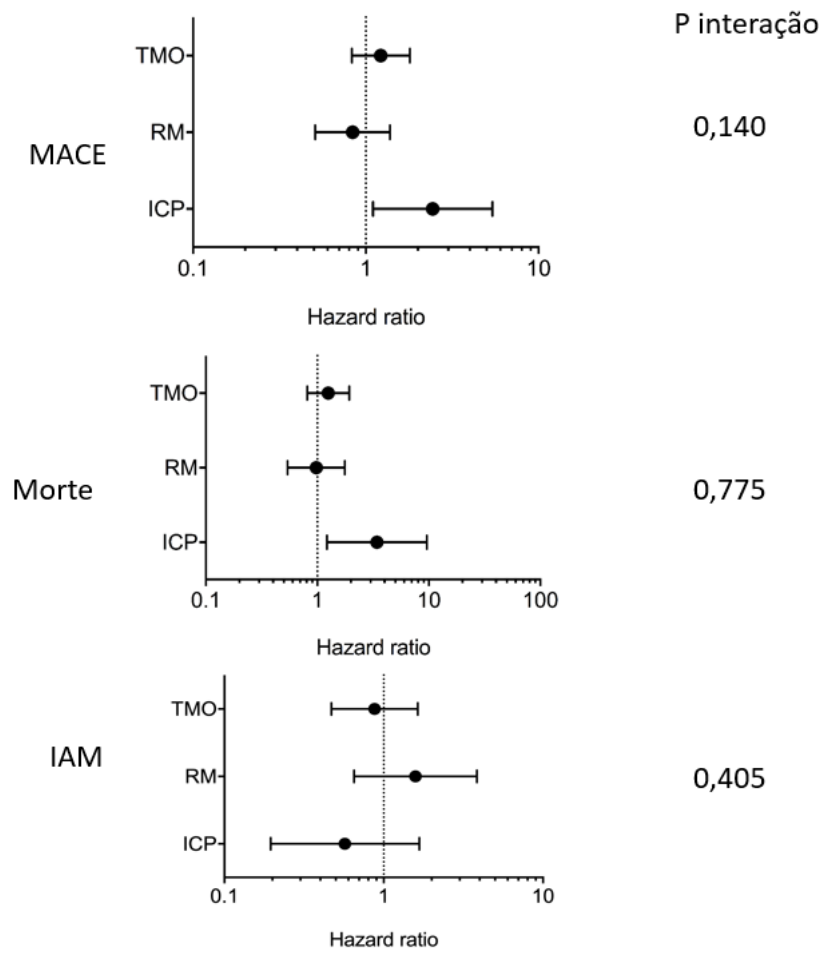


Figura 15 - Análise de interação entre o tratamento e a isquemia miocárdica em relação a desfecho primário, mortalidade e IAM

4.7 ANÁLISE DE PREDITORES INDEPENDENTES PARA O DESFECHO PRIMÁRIO E MORTALIDADE

Análise exploratória foi realizada para a pesquisa dos preditores independentes para ocorrência de desfecho primário e mortalidade. No modelo final, as variáveis que permaneceram, como preditores independentes, foram: idade (HR: 1,028; IC 95%: 1,003-1,054, $p= 0,028$), fração de ejeção do ventrículo esquerdo (HR: 0,973; IC 95%: 0,950-0,997, $p= 0,028$) e creatinina sérica (HR: 3,065; IC 95%: 1,565-6,004 $p= 0,001$).

Na ocorrência de mortalidade isoladamente, permaneceram também no modelo final a idade (HR: 1,09; IC 95%: 1,051-1,131, $p<0,001$), fração de ejeção do ventrículo esquerdo (HR: 0,961; IC 95%: 0,930-0,992, $p= 0,015$) e creatinina sérica (HR: 3,472; IC 95%: 1,415-8,520 $p= 0,007$), além de hipertensão arterial sistêmica (HR: 1,44; IC 95%: 1,026-2,024, $p= 0,035$).

A análise dos preditores independentes para o desfecho primário e mortalidade está disposta nos dados da **Tabela 11**.

Tabela 11 - Análise univariada e multivariada de risco proporcional de Cox para eventos combinados e mortalidade

Análise do Risco Proporcional de Cox - Desfecho Primário e Mortalidade Geral							
		Análise Univariada			Análise Multivariada		
		HR	IC 95%	valor de p	HR	IC 95%	valor de p
Desfecho primário	Isquemia miocárdica	1.07	0.81-1.42	.60			
	Diabetes Mellitus	1.29	1.01-1.65	.03			
	Idade	1.03	1.01-1.04	<.001	1.02	1.00-1.05	.02
	Hipertensão	1.18	1.04-1.34	.01			
	Tabagismo ativo	1.31	0.98-1.76	.06			
	FEVE (cada %)	0.98	0.97-0.99	<.001	0.07	0.95-0.99	.02
	LDL colesterol	1.0	1.00-1.00	.03			
	Triarterial	1.65	0.89-1.52	.26			
	Creatinina (cada mg/dl)	2.03	1.33-3.08	<.001	3.06	1.56-6.00	<.001
	IAM prévio	1.17	0.88-1.56	.27			
	Tratamento (ICP x TM)	0.8	0.57-1.10	.17			
	Tratamento (RM x TM)	0.58	0.45-0.76	<.001			
	Tratamento (ICP x RM)	1.2	1.09-1.51	.003			
Mortalidade	Isquemia miocárdica	1.16	0.84- 1.60	.35			
	Diabetes Mellitus	1.41	1.07-1.86	.013			
	Idade	1.05	1.03-1.06	<.001	1.02	1.00-1.05	<.001
	Hipertensão	1.27	1.09-1.48	.002	1.44	1.02-2.02	.03
	Tabagismo ativo	1.04	0.68-1.60	.83			
	FEVE (cada %)	0.98	0.97-0.99	<.001	0.07	0.95-0.99	.01
	LDL colesterol	1.0	0.99-1.00	.17			
	Triarterial	1.26	0.93-1.71	.13			
	Creatinina (cada mg/dl)	1.86	1.15-3.03	.01	3.47	1.41-8.52	.007
	IAM prévio	1.13	0.81-1.57	.44			
	Tratamento (ICP x MT)	0.7	0.48-1.01	.06			
	Tratamento (RM x MT)	0.57	0.42-0.76	<.001			
	Tratamento (ICP x RM)	1.23	0.85-1.78	.26			

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; LDL: low density-lipoprotein colesterol; IAM: Infarto agudo do miocárdio; TM: tratamento medicamentoso; ICP: Intervenção coronariana percutânea; RM: revascularização do miocárdio; p: probabilidade descritiva de significância estatística.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Nesta amostra, a presença da isquemia miocárdica não esteve relacionada ao aumento dos desfechos cardiovasculares, mortalidade ou IAM, no seguimento a longo prazo. Além disso, sua quantificação também não esteve relacionada ao aumento dos desfechos cardiovasculares.

Os pacientes diabéticos tipo 2 com a presença de isquemia miocárdica apresentaram mais eventos combinados e morte; no entanto, após correção das variáveis de interesse, essa relação perdeu significância estatística. Não observamos interação entre o diabetes e a documentação da isquemia em relação aos desfechos analisados. Tanto diabetes como isquemia miocárdica não foram preditores independentes para eventos combinados ou mortalidade nesta amostra.

A interpretação deste resultado deve ser feita à luz da população estudada. Nesta amostra, observamos mais de 70% de pacientes triarteriais, aproximadamente, 30% da população com IAM prévio na entrada do estudo e a maior parte da população com a presença de DM. Dados que apontam para uma população com maior risco de eventos cardiovasculares.

Nessa população, em que o risco de eventos coronarianos aumentado por dados clínicos e angiográficos, a presença da isquemia miocárdica parece não ser um bom preditor ou estratificador de risco cardiovascular. Neste cenário, tanto a presença como a quantificação da isquemia miocárdica não se mostraram marcadores de riscos importantes.

A principal questão que se coloca em relação à isquemia estresse induzida, seja em um laboratório de ergometria seja de medicina nuclear, é sua capacidade de prognosticar os pacientes com DAC estabelecida. Estudos iniciais destinados a avaliar o diagnóstico da DAC usavam os testes provocativos de isquemia, como uma forma indireta de avaliação de placas de aterosclerose com estenoses mais significantes ^{6, 41, 42}. Com isso, conseguíamos identificar pacientes que tinham doença coronariana obstrutiva e poderiam se beneficiar de tratamento adicional, seja clínico, percutâneo ou cirúrgico. Posteriormente, passou-se a utilizar esses dados como forma de prognosticar a doença, tornando-se um importante marcador para estratificação da DAC, estabelecendo assim, uma terapêutica direcionada ao risco do paciente ^{13, 43}.

No entanto, quando observamos o valor prognóstico da isquemia miocárdica nos estudos, observamos o possível viés de comparar pacientes que apresentem a doença coronariana com paciente que não a apresentem. Pezel e colaboradores ⁴⁴, em sua amostra de 1.020 pacientes assintomáticos, mostraram um aumento de até oito vezes o risco de IAM e morte no segmento a longo prazo. Possivelmente, os pacientes assintomáticos com ressonância magnética de estresse negativa para isquemia não eram portadores de Doença Coronariana.

Mesmo nos pacientes com DAC estabelecida, na qual a isquemia mostrou-se um marcador prognóstico ^{45, 46}, esses resultados, nos fizeram refletir sobre o real papel da isquemia miocárdica, como marcador prognóstico na DAC. Seu valor em si, se a isquemia produzida nos

laboratórios de medicina nuclear representa algo “*per se*” ou é reflexo de uma doença subjacente na qual devemos avaliar de outra forma para obter um prognóstico mais fidedigno.

Quando avaliamos os resultados do ISCHEMIA trial, observamos que a taxa de eventos cardiovasculares foi semelhante em ambos os grupos, tanto no grupo clínico, como no de revascularização. Quando avaliamos os eventos cardiovasculares, de acordo com a grau de isquemia miocárdica apresentada na entrada do estudo, não observamos diferença de eventos cardiovasculares. Nessa amostra, portanto, a isquemia miocardia não esteve relacionada com eventos coronarianos, conseqüentemente, com o prognóstico da DAC^{22, 23}.

Nossos resultados vão na mesma direção do ISCHEMIA trial²², não demonstrando uma associação da isquemia miocárdica com eventos cardiovasculares, não sendo, portanto, nesta amostra, a isquemia miocárdica um marcador prognóstico na DAC.

Alguns estudos^{47, 48, 49} vêm apontando a carga de placa de aterosclerose, que pode ser mensurada pelo escore de cálcio⁴⁸, como marcador de risco na DAC. Outros estudos que avaliam a morfologia da placa de ateroma e suas características também têm entrado no cenário da discussão prognóstica da DAC^{50, 51}.

Esta relação pode ser entendida, se avaliarmos como o evento coronariano ocorre. O IAM inicia-se por meio da instabilidade da placa de ateroma (ruptura ou erosão) dessa placa⁵². Fatores para ocorrência deste evento podem ter muitos gatilhos, não totalmente compreendidos em sua

gênese. Em relação à DAC, uma medida direta da carga de placa ou da morfologia da placa poderia ter maior valor que a mensuração indireta, como a presença da isquemia miocárdica.

Lee e colaboradores⁵³ conseguiram associar características de alto risco da placa de ateroma com os valores de FFR. Quanto mais baixo os valores de FFR, indiretamente sugerindo mais isquemia miocárdica, mais características de alto risco tinham as placas de ateroma. Mortensen e colaboradores⁴⁸, avaliando a carga de placa pelo escore de cálcio, sugeriram que a carga de placa e não o grau de estenose “*per se*”, seriam os responsáveis pelo pior prognóstico da DAC.

Estes dados nos permitem levantar a hipótese de que a carga aterosclerótica nem sempre está relacionada à isquemia miocárdica e esta, por sua vez, nem sempre relacionada aos eventos coronarianos.

O modelo diagnóstico da cascata isquêmica⁵⁴, sugerindo ser a angina pectoris a ponta do iceberg na apresentação e diagnóstico da isquemia miocárdica, poderia ser feito de modo análogo com o prognóstico da DAC. A isquemia miocárdica talvez seja a ponta do iceberg, muitas vezes, para o cardiologista, a primeira parte visível da doença, mas, que somente sua observação e quantificação não conseguiram prever de modo acurado o tamanho da massa de gelo que está ali submersa, ou seja, o real prognóstico da DAC.

Nosso estudo vai na direção que a isquemia miocárdica não é um marcador prognóstico “*per se*”, podendo estar associada a outras variáveis que reflitam o real prognóstico da DAC estabelecida. No entanto, na vigência

de um evento coronariano agudo, o tamanho da área isquêmica é determinante no prognóstico⁵⁵. Assim, podemos considerar que a isquemia miocárdica é consequência e não a causa do evento.

Quando avaliamos a população diabética, observamos uma associação da maior taxa de eventos, à custa sobretudo da mortalidade, nos diabéticos com isquemia documentada. Esta tendência a uma maior mortalidade pode ser entendida pelo fato de o diabetes ser uma doença com acometimento sistêmico, em que a morbidade vai além dos domínios da doença coronariana e infarto agudo do miocárdio.

Esta tendência também pode ser vista pelo fato de o DM já ser um conhecido fator de risco na doença coronariana²⁴, e sua presença aumenta o risco de eventos cardiovasculares na população com DAC estabelecida⁵⁶.

No entanto, esta associação com maiores eventos não parece ser modificadora do efeito da isquemia miocárdica na doença. Nesta amostra, não observamos interação entre estas duas variáveis. Dado que nos sugere que o comportamento da isquemia miocárdica não difere com a presença de Diabetes Mellitus. O risco concernente ao diabetes na DAC não se deve à presença ou à quantidade de isquemia aferida em um teste não invasivo, mas, possivelmente, ao efeito da doença no indivíduo, afetando a comportamento da placa de aterosclerose e sua estabilidade.

Assim como nos outros pacientes com DAC, modelos de estratificação que avaliem de um modo mais direto a carga de placa podem ter maior utilidade na avaliação prognóstica nessa população. No entanto, após correção para variáveis de interesse, essa associação perde valor

estatístico. Quando avaliados os preditores independentes para o desfecho primário ou mortalidade, o DM não foi um preditor de pior prognóstico nessa amostra. Dados que se assemelham à amostra estudada pelo SYNTAX trial⁵⁷, na qual o diabetes também não esteve associado a um pior prognóstico.

A força de nosso estudo está na avaliação do risco de isquemia miocárdica em uma população com DAC multiarterial, na presença de um grupo controle sem isquemia documentada e no longo tempo de seguimento. Trata-se de um estudo observacional, com análise retrospectiva, podendo sofrer vieses característicos desse desenho de estudo. A maior parte das avaliações isquêmicas é feita pelo teste ergométrico na esteira, cuja sensibilidade gira em torno de 60-70%. Não interferimos no tratamento empregado, sendo suas alocações, de acordo com critérios clínicos e decisão do médico assistente no caso.

6 CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

Nesta amostra, a isquemia miocárdica documentada não adicionou pior prognóstico quando comparada com a ausência de isquemia nos pacientes portadores de DAC multiarterial estável. Adicionalmente, o Diabetes tipo 2 não foi associado à maior mortalidade geral naqueles pacientes com isquemia documentada.

7 REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41(3):407- 77.
2. Mitchell JD, Brown DL. Harmonizing the paradigm with the data in stable coronary artery disease: a review and viewpoint. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(11):e007006.
3. Feil H, Siegel ML. Electrocardiographic changes during attacks of angina pectoris. *Am J Med Sci*. 1928;175:255-60.
4. Wood P, McGregor M, Magidson O, Whittaker W. The effort test in angina pectoris. *Br Heart J*. 1950;12(4):363-71.
5. Chaitman BR. The changing role of the exercise electrocardiogram as a diagnostic and prognostic test for chronic ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8(5):1195-210.
6. Okada RD, Boucher CA, Strauss HW, Pohost GM. Exercise radionuclide imaging approaches to coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1980;46(7):1188-204.
7. Pellikka PA, Roger VL, Oh JK, Miller FA, Seward JB, Tajik AJ. Stress echocardiography. Part II. Dobutamine echocardiography: techniques,

implementation, clinical applications, and correlations. *Mayo Clin Proc.* 1995;70(1):16-27.

8. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, Brown JM, Nixon J, Everett CC, Bijsterveld P, Ridgway JP, Radjenovic A, Dickinson CJ, Ball SG, Plein S. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet.* 2012;379(9814):453-60.

9. Pijls NH, Sels JW. Functional measurement of coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(12):1045-57.

10. Brown KA, Boucher CA, Okada RD, Guiney TE, Newell JB, Strauss HW, Pohost GM. Prognostic value of exercise thallium-201 imaging in patients presenting for evaluation of chest pain. *J Am Coll Cardiol.* 1983;1(4):994-1001.

11. Ladenheim ML, Pollock BH, Rozanski A, Berman DS, Staniloff HM, Forrester JS, Diamond GA. Extent and severity of myocardial hypoperfusion as predictors of prognosis in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7(3):464-71.

12. Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Wang FP, Friedman JD, Germano G, Van Train K, Diamond GA. Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: A basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(3):639-47.

13. Hachamovitch R, Berman D, Shaw L, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, Diamond GA. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death. *Circulation.* 1998;97(6):535-43.

14. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol*. 2004;11(2):171-85.
15. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE Jr, Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 1987;106(6):793-800.
16. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Bengtson JR, McCants CB, Califf RM, Pryor DB. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1991;325(12):849-53.
17. Shaw LJ, Berman DS, Picard MH, Friedrich MG, Kwong RY, Stone GW, Senior R, Min JK, Hachamovitch R, Scherrer-Crosbie M, Mieres JH, Marwick TH, Phillips LM, Chaudhry FA, Pellikka PA, Slomka P, Arai AE, Iskandrian AE, Bateman TM, Heller GV, Miller TD, Nagel E, Goyal A, Borges-Neto S, Boden WE, Reynolds HR, Hochman JS, Maron DJ, Douglas PS; National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored ISCHEMIA Trial Investigators. Comparative definitions for moderate severe ischemia in stress nuclear, echocardiography, and magnetic resonance imaging; *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(6):593-604.
18. Shaw LJ, Weintraub WS, Maron DJ, Hartigan PM, Hachamovitch R, Min JK, Dada M, Mancini GB, Hayes SW, O'Rourke RA, Spertus JA, Kostuk W, Gosselin G, Chaitman BR, Knudtson M, Friedman J, Slomka P, Germano G, Bates ER, Teo KK, Boden WE, Berman DS. Baseline stress myocardial perfusion imaging results and outcomes in patients with stable ischemic heart disease randomized to optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2012;164(2):243-50.
19. Garzillo CL, Hueb W, Gersh B, Rezende PC, Lima EG, Favarato D, Franchini Ramires JA, Kalil Filho R. Association between stress testing–

induced myocardial ischemia and clinical events in patients with multivessel coronary artery disease. *JAMA Intern Med.* 2019;179(10):1345-51.

20. Shaw LJ, Cerqueira MD, Brooks MM, Althouse AD, Sansing VV, Beller GA, Pop-Busui R, Taillefer R, Chaitman BR, Gibbons RJ, Heo J, Iskandrian AE. Impact of left ventricular function and the extent of ischemia and scar by stress myocardial perfusion imaging on prognosis and therapeutic risk reduction in diabetic patients with coronary artery disease: Results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *J Nucl Cardiol.* 2012;19(4): 658-69.

21. Mancini GBJ, Hartigan PM, Shaw LJ, Berman DS, Hayes SW, Bates ER, Maron DJ, Teo K, Sedlis SP, Chaitman BR, Weintraub WS, Spertus JA, Kostuk WJ, Dada M, Booth DC, Boden WE. Predicting outcome in the COURAGE Trial (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation): coronary anatomy versus ischemia. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(2):195-201.

22. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, Chaitman BR, Senior R, López-Sendón J, Alexander KP, Lopes RD, Shaw LJ, Berger JS, Newman JD, Sidhu MS, Goodman SG, Ruzyllo W, Gosselin G, Maggioni AP, White HD, Bhargava B, Min JK, Mancini GBJ, Berman DS, Picard MH, Kwong RY, Ali ZA, Mark DB, Spertus JA, Krishnan MN, Elghamaz A, Moorthy N, Hueb WA, Demkow M, Mavromatis K, Bockeria O, Peteiro J, Miller TD, Szwed H, Doerr R, Keltai M, Selvanayagam JB, Steg PG, Held C, Kohsaka S, Mavromichalis S, Kirby R, Jeffries NO, Harrell FE Jr, Rockhold FW, Broderick S, Ferguson TB Jr, Williams DO, Harrington RA, Stone GW, Rosenberg Y; ISCHEMIA Research Group. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *New Engl J Med.* 2020;382(15):1395-407.

23. Reynolds HR, Shaw LJ, Min JK, Page CB, Berman DS, Chaitman BR, Picard MH, Kwong RY, O'Brien SM, Huang Z, Mark DB, Nath RK, Dwivedi

SK, Smanio PEP, Stone PH, Held C, Keltai M, Bangalore S, Newman JD, Spertus JA, Stone GW, Maron DJ, Hochman JS. Outcomes in the ISCHEMIA Trial based on coronary artery disease and ischemia severity. *Circulation*. 2021;144(13):1024-38.

24. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323.

25. The Public Health Burden of Diabetes Mellitus in the United States. *Diabetes Surveillance*, 1997. 14 p.

26. Haffner SM, Lehto S, Rönömaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(4):229-34.

27. Vlietstra RE, Kronmal RA, Frye RL, Seth AK, Tristani FE, Killip T 3rd. Factors affecting the extent and severity of coronary artery disease in patients enrolled in the coronary artery surgery study. *Arteriosclerosis*. 1982;2(3):208-15.

28. Kato K, Yonetsu T, Kim SJ, Xing L, Lee H, McNulty I, Yeh RW, Sakhuja R, Zhang S, Uemura S, Yu B, Mizuno K, Jang IK. Comparison of nonculprit coronary plaque characteristics between patients with and without diabetes: a 3-vessel optical coherence tomography study. *JACC: Cardiovasc Interv*. 2012;5(11):1150-8.

29. Pundziute G, Schuijf JD, Jukema JW, Boersma E, Scholte AJ, Kroft LJ, van der Wall EE, Bax JJ. Noninvasive assessment of plaque characteristics with multislice computed tomography coronary angiography in symptomatic diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1113-9.
30. Baxter CG, Boon NA, Walker JD; DIAD study. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: The DIAD study. *Diabetes Care*. 2005;28(3):756-7.
31. Severino P, D'Amato A, Netti L, Pucci M, De Marchis M, Palmirota R, Volterrani M, Mancone M, Fedele F. Diabetes mellitus and ischemic heart disease: The role of ion channels. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):802.
32. Rezende PC, Rahmi RM, Uchida AH, da Costa LM, Scudeler TL, Garzillo CL, Lima EG, Segre CA, Girardi P, Takiuti M, Silva MF, Hueb W, Ramires JA, Kalil Filho R. Type 2 diabetes mellitus and myocardial ischemic preconditioning in symptomatic coronary artery disease patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:66.
33. Marwick TH, Case C, Sawada S, Vasey C, Short L, Lauer M. Use of stress echocardiography to predict mortality in patients with diabetes and known or suspected coronary artery disease; *Diabetes Care*. 2002;25(6):1042-8.
34. De Lorenzo A, Souza VF, Glerian L, Lima RS. Prognostic assessment of diabetics using myocardial perfusion imaging: diabetes mellitus is still a coronary artery disease equivalent. *Open Cardiovasc Med J*. 2017;11(1):76-83.
35. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(Supplement_1):S8-S16.

36. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(5 suppl 1):1-26.
37. Mastrocola LE, Amorim BJ, Vitola JV, Brandão SCS, Grossman GB, Lima RSL, Lopes RW, Chalela WA, Carreira LCTF, Araújo JRN, Mesquita CT, Meneghetti JC. Atualização da Diretriz Brasileira de Cardiologia Nuclear – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(2):325-429.
38. Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, Chen MH, Marshall JE, Porter TR, Sawada SG. Guidelines for performance, interpretation, and application of stress echocardiography in ischemic heart disease: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33(1):1-41.e8.
39. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Board of Trustees Task Force on Standardized Protocols. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols, society for cardiovascular magnetic resonance: board of trustees task force on standardized protocols. *Cardiovasc Magn Reson.* 2008;10(1):35.
40. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, Bittl JA, Cohen MG, DiMaio JM, Don CW, Fremes SE, Gaudino MF, Goldberger ZD, Grant MC, Jaswal JB, Kurlansky PA, Mehran R, Metkus TS Jr, Nwacheta LC, Rao SV, Sellke FW, Sharma G, Yong CM, Zwischenberger BA. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145(3):e18-e114.
41. Blomqvist CG. Use of exercise testing for diagnostic and functional evaluation of patients with heart disease: *Circulation.* 1971;44(6):1120-36.

42. Mark DB, Hlatky MA, Lee KL, Harrell Jr FE, Califf RM, Pryor DB. Localizing coronary artery obstructions with the exercise treadmill test. *Ann Intern Med.* 1987;106(1):53-5.
43. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation.* 2003;107(23):2900-7.
44. Pezel T, Garot P, Kinnel M, Untersee T, Hovasse T, Champagne S, Toupin S, Sanguineti F, Garot J. Prognostic value of stress cardiovascular magnetic resonance in asymptomatic patients without known coronary artery disease. *Eur Radiol.* 2021;31(8):6172-83.
45. Heitner JF, Kim RJ, Kim HW, Klem I, Shah DJ, Debs D, Farzaneh-Far A, Polsani V, Kim J, Weinsaft J, Shenoy C, Hughes A, Cargile P, Ho J, Bonow RO, Jenista E, Parker M, Judd RM. Prognostic value of vasodilator stress cardiac magnetic resonance imaging a multicenter study with 48 000 patient-years of follow-up. *JAMA Cardiol.* 2019;4(3):256-64.
46. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. A prognostic score for prediction of cardiac mortality risk after adenosine stress myocardial perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(5):722-9.
47. Mushtaq S, De Araujo Gonçalves P, Garcia-Garcia HM, Pontone G, Bartorelli AL, Bertella E, Campos CM, Pepi M, Serruys PW, Andreini D. Long-term prognostic effect of coronary atherosclerotic burden: validation of the computed tomography-Leaman score. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8(3):e002332.
48. Mortensen MB, Dzaye O, Steffensen FH, Bøtker HE, Jensen JM, Rønnow Sand NP, Kragholm KH, Sørensen HT, Leipsic J, Mæng M, Blaha

MJ, Nørgaard BL. Impact of plaque burden versus stenosis on ischemic events in patients with coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(24):2803-13.

49. Cho I, Chang H-J, Sung JM, Pencina MJ, Lin FY, Dunning AM, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, Budoff MJ, Callister TQ, Chow BJ, Delago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Maffei E, Cademartiri F, Kaufmann P, Shaw LJ, Raff GL, Chinnaiyan KM, Villines TC, Cheng V, Nasir K, Gomez M, Min JK; 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.

50. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW; PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364(3):226-35.

51. Motoyama S, Ito H, Sarai M, Kondo T, Kawai H, Nagahara Y, Harigaya H, Kan S, Anno H, Takahashi H, Naruse H, Ishii J, Hecht H, Shaw LJ, Ozaki Y, Narula J. Plaque characterization by coronary computed tomography angiography and the likelihood of acute coronary events in mid-term follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(4):337-46.

52. Partida RA, Libby P, Crea F, Jang IK. Plaque erosion: a new in vivo diagnosis and a potential major shift in the management of patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2018;39(22):2070-6.

53. Lee JM, Choi KH, Koo BK, Park J, Kim J, Hwang D, Rhee TM, Kim HY, Jung HW, Kim KJ, Yoshiaki K, Shin ES, Doh JH, Chang HJ, Cho YK, Yoon HJ, Nam CW, Hur SH, Wang J, Chen S, Kuramitsu S, Tanaka N, Matsuo H, Akasaka T. Prognostic implications of plaque characteristics and

stenosis severity in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(19):2413-24.

54. Detry JM. The pathophysiology of myocardial ischaemia. *Eur Heart J.* 1996;17(Suppl G):48-52.

55. Armstrong PW, Fu Y, Chang WC, Topol EJ, Granger CB, Betriu A, Van de Werf F, Lee KL, Califf RM. Acute coronary syndromes in the GUSTO-IIb trial prognostic insights and impact of recurrent ischemia. *Circulation.* 1998;98(18):1860-8.

56. Han D, Rozanski A, Gransar H, Sharir T, Einstein AJ, Fish MB, Ruddy TD, Kaufmann PA, Sinusas AJ, Miller EJ, Bateman TM, Dorbala S, Di Carli M, Liang JX, Hu LH, Germano G, Dey D, Berman DS, Slomka PJ. Myocardial ischemic burden and differences in prognosis among patients with and without diabetes: results from the Multicenter International REFINE SPECT Registry. *Diabetes Care.* 2020;43(2):453-9.

57. Thuijs DJFM, Kappetein AP, Serruys PW, Mohr FW, Morice MC, Mack MJ, Holmes DR Jr, Curzen N, Davierwala P, Noack T, Milojevic M, Dawkins KD, da Costa BR, Jüni P, Head SJ; SYNTAX Extended Survival Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial. *Lancet.* 2019;394(10206):1325-34.