

Teste de esforço *versus* angiotomografia computadorizada coronariana na suspeita de doença arterial coronariana em diabéticos



Abhinav Sharma, MD,^{a,b,c} Adrian Coles, PHD,^a Nishant K. Sekaran, MD,^a Neha J. Pagidipati, MD, MPH,^a Michael T. Lu, MD, MPH,^d Daniel B. Mark, MD, MPH,^a Kerry L. Lee, PHD,^a Hussein R. Al-Khalidi, PHD,^a Udo Hoffmann, MD,^d Pamela S. Douglas, MD^a

RESUMO

INTRODUÇÃO Não é conhecido o teste não invasivo (TNI) ideal para diabéticos com sintomas estáveis de doença arterial coronariana (DAC).

OBJETIVOS O propósito deste estudo é avaliar se uma estratégia diagnóstica baseada em angiotomografia computadorizada coronariana (ATC) é mais eficaz que o teste de esforço em diminuir desfechos cardiovasculares (CV) adversos, como morte CV ou infarto do miocárdio (IM), entre pacientes sintomáticos com diabetes.

MÉTODOS O ensaio clínico randomizado PROMISE (*Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain – Estudo Prospectivo Multicêntrico de Imagens para Avaliação de Dor no Peito*) avaliou uma estratégia inicial de ATC e outra de teste de esforço em pacientes ambulatoriais estáveis com sintomas sugestivos de DAC. O estudo comparou os desfechos CV em pacientes diabéticos [n = 1,908 (21%)] e não diabéticos [n = 7,058 (79%)] com base na randomização para a ATC ou para os testes de esforço.

RESULTADOS Em relação aos não diabéticos, os pacientes diabéticos tinham idades semelhantes (mediana de 61 anos contra 60 para não diabéticos), assim como distribuição por sexo (54% mulheres diabéticas contra 52% não diabéticas), porém possuíam uma carga maior de comorbidades CV. Pacientes com diabetes submetidos à ATC apresentaram menor risco de morte CV/IM comparados àqueles submetidos ao teste de esforço [ATC: 1,1% (10 de 936) vs. teste de esforço: 2,6% (25 de 972); razão de risco ajustada: 0,38; intervalo de confiança (de 95%): 0,18 a 0,79; p = 0,01]. Não houve diferenças significativas em pacientes não diabéticos [ATC: 1,4% (50 de 3.564) vs. teste de esforço: 1,3% (45 de 3.494); razão de risco ajustada: 1,03; intervalo de confiança (de 95%): 0,69 a 1,54; p = 0,887; termo de interação do diabetes com valor de p = 0,02].

CONCLUSÕES Em pacientes diabéticos que apresentavam dor no peito estável, a ATC resultou em menos desfechos CV adversos que os testes funcionais. A ATC pode ser considerada uma estratégia diagnóstica inicial nesse subgrupo. [Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain (PROMISE); NCT01174550] (J Am Coll Cardiol 2019;73:893–902) © 2019 Publicado pela Elsevier em nome da American College of Cardiology Foundation.

Nos Estados Unidos, mais de 29 milhões de adultos são diagnosticados com diabetes, considerado um fator de risco cardiovascular (CV) (1). Porém, enquanto as doenças CV estão entre as maiores causas de morte e deficiência entre pacientes com diabetes (2, 3), o estudo de estratégias de testes não invasivos (TNI) para a redução de desfechos CV em pacientes assintomáticos não demonstrou benefício significativo



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster em JACC.org.

^aDuke Clinical Research Institute, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina, EUA; ^bMazankowski Alberta Heart Institute, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada; ^cDepartamento de Cardiologia, Stanford University, Palo Alto, California, EUA; e ^dMassachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA. No momento, Dr. Sekaran atua no Intermountain Heart Institute, em Salt Lake City, Utah, EUA. Sharma é agora membro do Departamento de Cardiologia de McGill University, em Montreal, Quebec, Canada. Este estudo recebeu financiamento (R01HL098237, R01HL098236, R01HL98305 e R01HL098235) do National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). O desenho e a realização deste estudo, todas as análises, os primeiros manuscritos, a revisão e o conteúdo final são responsabilidades exclusivas dos autores. Este artigo não representa necessariamente a opinião do NHLBI. Dr. Sharma foi financiado por Bayer-Canadian Cardiovascular Society, Alberta Innovates Health Solution, Roche Diagnostics, Bristol-Myers Squibb-Pfizer, Bayer e Takeda. Dra. Pagidipati é sócia de Freedom Health, Inc., Physician Partners, RXAdvance e Florida Medical Associates; recebeu financiamento de Regeneron, Sanofi, Verily, Novartis e Alexion. Dr. Lu foi financiado por American Roentgen Ray Society Scholarship e NVIDIA; atuou como consultor para PQBypass. Dr. Mark recebeu financiamento de National Institutes of Health, Eli Lilly and Company, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, AGA Medical Corporation, Merck, Oxygen Therapeutics e AstraZeneca; e recebeu pagamentos de CardioDx, Medtronic e St. Jude Medical. Dr. Lee foi financiado por The National Institutes of Health. Dr. Hoffman foi financiado por HeartFlow e Kowa Pharmaceuticals. Dra. Douglas foi financiada por HeartFlow; atuou em um comitê de monitoramento de dados e segurança para a GE HealthCare. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

Manuscrito recebido em 19 de fevereiro de 2018; manuscrito revisado recebido em 7 de novembro de 2018, aceito em 26 de novembro de 2018.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS****ATC** = angiotomografia
computadorizada coronariana**DAC** = doença arterial
coronariana**TNI** = teste não invasivo

decorrente da escolha de uma estratégia de TNI específica. Entre pacientes assintomáticos com diabetes tipo 1 ou 2, uma estratégia para diagnóstico de doença arterial coronariana (DAC) com angiotomografia computadorizada coronariana (ACT) ou técnicas nucleares aumentou os processos de tratamento subsequentes [incluindo encaminhamento para angiografia coronariana invasiva (ACI) e revascularização] em comparação ao atendimento padrão, porém falhou em reduzir desfechos CV (4, 5).

Até o momento, apesar da alta prevalência e risco de DAC em pacientes diabéticos, as evidências para guiar a escolha dos médicos por uma das opções de TNI disponíveis são limitadas. Tendo em vista essas considerações, acredita-se que o estudo desse subgrupo é clinicamente importante, sendo que os resultados gerais positivos ou negativos poderiam questionar o que já sabemos sobre esse importante subgrupo. Não se sabe especificamente se uma abordagem anatômica de avaliação dos sintomas sugestivos de DAC utilizando a ACT é melhor que o teste de esforço em alterar os processos de tratamento ou em reduzir o risco de desfechos CV adversos. Para chamar atenção a essas lacunas, são utilizados dados contemporâneos do estudo PROMISE (*Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain* – Estudo Prospectivo Multicêntrico de Imagens para Avaliação de Dor no Peito), um ensaio clínico randomizado de estratégias para o diagnóstico de pacientes ambulatoriais estáveis com sintomas sugestivos de DAC (6, 7). São examinados pacientes sintomáticos diabéticos e não diabéticos para analisar: 1) as diferenças nos processos de tratamento após TNI, incluindo encaminhamento para ACI e uso de terapias cardiovasculares preventivas; 2) as diferenças no risco de desfechos CV; e 3) se o risco de desfechos CV em pacientes diabéticos e não diabéticos varia na ATC versus no teste de esforço.

MÉTODOS

POPULAÇÃO DE PACIENTES. Os métodos e resultados do ensaio clínico PROMISE foram descritos anteriormente (6, 7). Em síntese, 10.003 pacientes ambulatoriais estáveis [2.144 pacientes diabéticos (21%) e 7.858 não diabéticos (79%)] sem histórico de DAC foram randomizados para testes anatômicos iniciais de ATC por multi-detecores com 64 cortes ou testes de esforço escolhidos pelo médico [eletrocardiograma (ECG), teste de esforço com técnicas nucleares ou ecocardiograma]. No geral, 8.966 pacientes randomizados testados tiveram um resultado de TNI interpretável [1.908 (21%) diabéticos e 7.058 (79%) não diabéticos]. Para esta análise, foi utilizada a população de pacientes com resultado de TNI interpretável. O histórico de diabetes foi baseado

no histórico clínico e no histórico relatado pelo paciente ou no uso de medicamentos hipoglicemiantes.

VARIÁVEL BASAL E COLETA DE DADOS. Foram coletados dados demográficos, perfis de fator de risco, achados de ECG, sintomas e estimativas de risco de DAC de todos os pacientes para as características basais. Os escores de Framingham e da doença aterosclerótica coronariana foram descritos anteriormente (8, 9). Os resultados dos testes foram registrados conforme a interpretação clínica do primeiro TNI realizado. De acordo com o desenho de estudo pragmático do ensaio clínico PROMISE, os achados são baseados na interpretação dos dados clínicos obtidos a partir dos testes não invasivo e da ACT.

ANÁLISE ESTATÍSTICA. As características basais foram delineadas utilizando a mediana (percentis 25 e 75) para variáveis contínuas e frequências/porcentagens para variáveis categóricas. As comparações entre pacientes diabéticos randomizados para a ATC e para o teste de esforço foram realizadas com base no teste de soma de Wilcoxon para variáveis contínuas e no teste do qui-quadrado para variáveis categóricas com nível de significância de 0,05 (foi realizado um processo semelhante para pacientes não diabéticos). Modelos de regressão logística foram utilizados para avaliar a probabilidade de resultado positivo entre pacientes diabéticos e não diabéticos. Esses modelos foram ajustados para o tipo de TNI, a idade e o sexo.

Os processos de tratamento após o TNI incluem o encaminhamento para a ACI 90 dias após a randomização, o encaminhamento para a revascularização dentro de 30 dias após a ACI e a prescrição de medicamentos antes ou depois da consulta de 60 dias. Os medicamentos de interesse incluíam aspirina, estatina, betabloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores de receptores de angiotensina.

Os modelos de regressão logística foram utilizados para comparar a probabilidade de cada processo de tratamento entre: 1) pacientes diabéticos e não diabéticos; 2) pacientes diabéticos randomizados para a ACT e para o teste de esforço; 3) pacientes não diabéticos randomizados para a ACT e para o teste de esforço. A associação entre o estado do diabetes e o encaminhamento para a ACI foi ajustada para idade, sexo e resultado do TNI (positivo/negativo); a associação entre o estado do diabetes e a revascularização foi ajustada para idade, sexo e resultado da ACI (positivo/negativo); e a associação entre o histórico diabético e a prescrição de medicamento em 60 dias foi ajustada para idade, sexo e tipo de TNI. O efeito modificador do estado do diabetes na relação entre estratégia de teste randomizada e cada processo de tratamento também foi avaliada através dos modelos de regressão logística que incluíam o efeito da interação adequado dos termos.

Os desfechos clínicos de interesse incluíam tempo decorrido até o óbito/IM/HAI e morte CV/IM. As relações entre o histórico do diabetes e esses desfechos foram avaliados utilizando os modelos de regressão de Cox e ajustados para tipo de TNI, resultados do TNI (positivo/negativo), resultados da ACI (positivo/negativo/não testado, dependente de tempo), revascularização (dependente de tempo), idade (dependente de tempo) e sexo. Os modelos de regressão de Cox também foram utilizados para avaliar a relação entre a ACT e o teste de esforço pelo estado do diabetes e ajustados para resultados do TNI (positivo/negativo), resultados da ACI (positivo/negativo/não testado, dependente de tempo), revascularização (dependente de tempo), idade (dependente de tempo) e sexo. Além disso, análises foram conduzidas com os modelos de regressão de Cox para avaliar se a associação entre gravidade da doença (anormalidade severa, anormalidade moderada, leve anormalidade e normal) e eventos adversos foi modificada conjuntamente pelo tipo de teste inicial (anatômico ou funcional) e pelo histórico diabético (sim ou não).

A perda de seguimento em relação ao desfecho primário para essa análise secundária (morte/IM/HAI) foi definida pela ausência de qualquer componente da combinação e pelo acompanhamento de menos de 12 meses. No geral, 1.010 de 8.966 (11%) pacientes nesta análise de coorte foram perdidos no seguimento, 613 de 4.466 (14%) pacientes do teste de esforço e 397 de 4.500 (9%) pacientes da ATC; 766 de 7.058 (11%) pacientes não diabéticos e 244 de 1.908 (13%) pacientes diabéticos foram perdidos no seguimento. As estatísticas foram calculadas utilizando o SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina).

RESULTADOS

DADOS DEMOGRÁFICOS BASAIS. Em comparação aos pacientes não diabéticos ($n = 7.858$), os pacientes diabéticos ($n = 2.144$) apresentavam idade e sexo semelhantes, porém maior probabilidade de possuir fatores de risco CV, incluindo hipertensão, dislipidemia, depressão e índice de massa corporal mais elevado (Tabela On-line 1). As características basais entre pacientes diabéticos randomizados para a ATC ($n = 936$) e para o teste de esforço ($n = 972$) estavam bem equilibradas (Tabela 1), incluindo idade, sexo e fatores de risco cardíaco (valor de $p > 0,05$ para todos). Em pacientes não diabéticos randomizados para a ATC ($n = 3.564$), comparados aos randomizados para o teste de esforço ($n = 3.494$) (Tabela 1), houve uma leve diferença estatisticamente significativa na idade (mediana de 59,2 anos em ATC e de 60,3 anos no teste de esforço; $p < 0,001$) e na distribuição racial ($p = 0,002$). Diferenças na distribuição de método do teste de esforço entre os pacientes submetidos a testes funcionais estão indicadas na Tabela On-line 2.

PROCESSOS DE CUIDADO APÓS TNI. Teste positivo. Entre os pacientes diabéticos, comparados aos não diabéticos, houve maior probabilidade de TNI positivo [15,2% vs. 11,5%; *odds ratio* não ajustada (OR) 1,38; intervalo de confiança de 95% (IC): 1,19 a 1,59; $p < 0,001$; *odds ratio* ajustada (aOR): 1,38; IC 95%: 1,19 a 1,60; $p < 0,001$]. O tipo de teste não alterou a relação entre o diabetes e o resultado do TNI (valor de p da interação = 0,930). A distribuição e os detalhes dos resultados positivos em cada tipo de teste foram publicados anteriormente (10). Entre os 972 pacientes diabéticos submetidos ao teste de esforço, 711 (73%) foram encaminhados a um escaneamento com técnicas nucleares, 185 (19%) foram encaminhados para um ecocardiograma e apenas 76 (8%) para um eletrocardiograma. Entre os 76 pacientes encaminhados para um eletrocardiograma, apenas 7 (9%) obtiveram resultado do teste positivo [definido por detecção de mudanças no segmento ST condizentes com isquemia durante o esforço ou duração mais curta do esforço (< 3 min) devido ao aparecimento de sintomas, arritmia e/ou hipotensão]. Ademais, entre os pacientes submetidos ao eletrocardiograma, 4 (5%) não atingiram a exaustão.

Encaminhamento à ACI. Os pacientes diabéticos, comparados aos não diabéticos, apresentaram maior probabilidade de encaminhamento à ACI dentro de 90 dias após TNI [12,6% diabéticos (240 de 1.908) vs. 9,3% não diabéticos (653 de 7.058)], tanto nas análises não ajustadas (OR: 1,41; IC 95%: 1,21 a 1,65; $p < 0,001$) quanto nas análises ajustadas (aOR: 1,26; IC 95%: 1,03 a 1,53; $p = 0,024$). Em relação aos pacientes submetidos ao teste de esforço, o número de pacientes encaminhados à ACI que haviam sido submetidos à ATC foi maior; o diabetes não alterou a relação entre o tipo de TNI e o encaminhamento à ACI (valor de p da interação ajustado = 0,596) (Tabela On-line 3).

Encaminhamento à revascularização. Entre os pacientes que receberam cateterização, diabéticos e não diabéticos tiveram probabilidades semelhantes de encaminhamento à revascularização dentro de 30 dias após a ACI [48,3% diabéticos (116 de 240) vs. 45,0% não diabéticos (294 de 654); OR não ajustada: 1,15; IC 95%: 0,85 a 1,54; $p = 0,369$; aOR: 0,86; IC 95%: 0,53 a 1,41; $p = 0,561$]. Em relação aos pacientes submetidos ao teste de esforço, o número de pacientes encaminhados à revascularização que haviam sido submetidos à ATC foi maior; o diabetes não alterou a relação entre o tipo de TNI e o encaminhamento à revascularização (valor de p da interação ajustado = 0,372) (Tabela On-line 4). Os dados referentes aos resultados do teste de esforço e da ATC e a angiografia invasiva com encaminhamento à revascularização são apresentados na Tabela On-line 5.

Uso de medicamento relatado na consulta de 60 dias. No geral, em comparação aos não diabéticos, os pacientes

TABELA 1 Características basais dos pacientes por tipo de teste randomizado e histórico de diabetes

	Diabetes (n = 1.908)			Sem diabetes (n = 7.058)		
	ATC (n = 936)	Teste de esforço (n = 972)	Valor de p	ATC (n = 3.564)	Teste de esforço (n = 3.494)	Valor de p
Idade, anos			0,746			< 0,001
Mediana (percentis 25 e 75)	60,6 (55,0; 66,3)	60,6 (55,2; 66,2)		59,3 (54,0; 65,6)	60,3 (54,7; 66,2)	
Mulheres	500/936 (53,4)	525/972 (54,0)	0,795	1.832/3.564 (51,4)	1.863/3.494 (53,3)	0,107
Raça			0,386			0,002
Multirracial	10/920 (1,1)	5/960 (0,5)		45/3.539 (1,3)	25/3.470 (0,7)	
Branco	712/920 (77,4)	748/960 (77,9)		3.034/3.539 (85,7)	3.039/3.470 (87,6)	
Negro	149/920 (16,2)	158/960 (16,5)		333/3.539 (9,4)	316/3.470 (9,1)	
Asiático	36/920 (3,9)	28/960 (2,9)		94/3.539 (2,7)	65/3.470 (1,9)	
Indiano	10/920 (1,1)	18/960 (1,9)		25/3.539 (0,7)	10/3.470 (0,3)	
Havaiano	3/920 (0,3)	3/960 (0,3)		8/3.539 (0,2)	15/3.470 (0,4)	
Etnia			0,827			0,461
Hispanico ou latino	109/931 (11,7)	110/966 (11,4)		234/3.546 (6,6)	214/3.469 (6,2)	
Não hispanico ou latino	822/931 (88,3)	856/966 (88,6)		3.312/3.546 (93,4)	3.255/3.469 (93,8)	
Fatores de risco cardiovascular						
Índice de massa corporal, kg/m ²			0,175			0,662
n	921	963		3.540	3.465	
Mediana (percentis 25 e 75)	32,7 (28,7; 37,1)	32,9 (29,4; 37,6)		28,9 (25,9; 32,8)	29,0 (25,8; 32,8)	
Hipertensão	747/936 (79,8)	778/972 (80,0)	0,899	2.146/3.564 (60,2)	2.139/3.494 (61,2)	0,387
Dislipidemia	725/936 (77,5)	748/972 (77,0)	0,794	2.304/3.564 (64,6)	2.293/3.494 (65,6)	0,388
Fumante/ex-fumante (sim/não)	464/936 (49,6)	488/972 (50,2)	0,782	1.828/3.563 (51,3)	1.802/3.493 (51,6)	0,812
Histórico familiar de DAC precoce	297/934 (31,8)	282/971 (29,0)	0,191	1.163/3.551 (32,8)	1.097/3.481 (31,5)	0,267
Depressão	214/936 (22,9)	245/971 (25,2)	0,226	671/3.564 (18,8)	721/3.494 (20,6)	0,056
Estilo de vida sedentário	529/935 (56,6)	551/972 (56,7)	0,961	1.650/3.556 (46,4)	1.611/3.486 (46,2)	0,875
Doença arterial periférica ou doença cerebrovascular	67/936 (7,2)	71/972 (7,3)	0,902	161/3.563 (4,5)	185/3.494 (5,3)	0,131
Síndrome metabólica	785/936 (83,9)	839/972 (86,3)	0,133	888/3.564 (24,9)	875/3.494 (25,0)	0,902
Todos os primeiros sintomas presentes						
Dor nos braços ou nos ombros	27/936 (2,9)	22/972 (2,3)	0,391	76/3.561 (2,1)	99/3.491 (2,8)	0,058
Dor nas costas	2/936 (0,2)	10/972 (1,0)	0,024	36/3.561 (1,0)	24/3.491 (0,7)	0,139
Dor no peito*	680/936 (72,6)	676/972 (69,5)	0,135	2.642/3.561 (74,2)	2.524/3.491 (72,3)	0,073
Dolorido/dor leve	173/680 (25,4)	157/676 (23,2)	0,342	669/2.642 (25,3)	656/2.524 (26,0)	0,582
Queimação/formigamento	58/680 (8,5)	69/676 (10,2)	0,289	246/2.642 (9,3)	244/2.524 (9,7)	0,662
Opressão/pressão/compressão/aperto	332/680 (48,8)	331/676 (49,0)	0,959	1.343/2.642 (50,8)	1.239/2.524 (49,1)	0,210
Outro	215/680 (31,6)	201/676 (29,7)	0,452	792/2.642 (30,0)	755/2.524 (29,9)	0,960
Fadiga ou fraqueza	26/936 (2,8)	23/972 (2,4)	0,570	98/3.561 (2,8)	89/3.491 (2,5)	0,596
Dor no pescoço ou na mandíbula	5/936 (0,5)	6/972 (0,6)	0,811	39/3.561 (1,1)	47/3.491 (1,3)	0,337
Palpitações	23/936 (2,5)	23/972 (2,4)	0,897	83/3.561 (2,3)	88/3.491 (2,5)	0,604
Dispneia	151/936 (16,1)	185/972 (19,0)	0,096	482/3.561 (13,5)	528/3.491 (15,1)	0,057
Outro*	22/936 (2,4)	27/972 (2,8)	0,555	105/3.561 (2,9)	92/3.491 (2,6)	0,425
Caracterização clínica da dor no peito						
Tipo de dor no peito			0,139			0,722
Típica	137/936 (14,6)	121/972 (12,4)		384/3.564 (10,8)	385/3.494 (11,0)	
Atípica	724/936 (77,4)	753/972 (77,5)		2.777/3.564 (77,9)	2.734/3.494 (78,2)	
Não cardíaca	75/936 (8,0)	98/972 (10,1)		403/3.564 (11,3)	375/3.494 (10,7)	
Uso de medicamento						
Aspirina	488/922 (52,9)	504/964 (52,3)	0,779	1.457/3.381 (43,1)	1.385/3.315 (41,8)	0,277
Clopidogrel	15/922 (1,6)	21/964 (2,2)	0,382	41/3.381 (1,2)	47/3.315 (1,4)	0,461
Estatina	574/922 (62,3)	574/964 (59,5)	0,228	1.399/3.381 (41,4)	1.390/3.315 (41,9)	0,647
Betabloqueador	262/922 (28,4)	280/964 (29,0)	0,763	803/3.381 (23,8)	790/3.315 (23,8)	0,938
Inibidor de ECA ou BRA	633/922 (68,7)	656/964 (68,0)	0,778	1.227/3.381 (36,3)	1.247/3.315 (37,6)	0,261
Diuréticos	310/922 (33,6)	378/964 (39,2)	0,012	850/3.381 (25,1)	831/3.315 (25,1)	0,945
Hipoglicemiantes orais [†]	690/936 (73,7)	739/972 (76,0)	0,245	0/3.564 (0,0)	0/3.494 (0,0)	
Insulina [‡]	204/936 (21,8)	216/972 (22,2)	0,822	0/3.564 (0,0)	0/3.494 (0,0)	
Achados do ECG						
Ondas Q no ECG	51/926 (5,5)	61/965 (6,3)	0,454	146/3.533 (4,1)	149/3.460 (4,3)	0,718
Achados do ECG que poderiam interferir na interpretação do teste de esforço	58/926 (6,3)	71/966 (7,3)	0,349	208/3.534 (5,9)	181/3.459 (5,2)	0,234
BRE	11/58 (19,0)	14/71 (19,7)	0,914	53/208 (25,5)	47/181 (26,0)	0,913
Depressão do segmento ST	11/58 (19,0)	15/71 (21,1)	0,761	48/208 (23,1)	36/181 (19,9)	0,446
HVE com repolarização	10/58 (17,2)	11/71 (15,5)	0,789	24/208 (11,5)	23/181 (12,7)	0,724
Outro	30/58 (51,7)	35/71 (49,3)	0,784	84/208 (40,4)	75/181 (41,4)	0,833

Continua na próxima página

TABELA 1 *Continua*

	Diabetes (n = 1.908)			Sem diabetes (n = 7.058)		
	ATC (n = 936)	Teste de esforço (n = 972)	Valor de p	ATC (n = 3.564)	Teste de esforço (n = 3.494)	Valor de p
ASCVD (2013)			0,356			0,025
n	918	960		3.533	3.466	
Mediana (percentis 25 e 75)	19,4 (11,6; 32,3)	20,1 (12,3; 32,1)		9,4 (5,4; 15,8)	9,9 (5,6; 16,9)	
Baixo risco (<7,5%)	93/918 (10,1)	99/960 (10,3)	0,897	1.378/3.533 (39,0)	1.297/3.466 (37,4)	0,173
Alto risco (>7,5%)	825/918 (89,9)	861/960 (89,7)	0,897	2.155/3.533 (61,0)	2.169/3.466 (62,6)	0,173

Os valores são expressos como n/N (%), exceto quando indicado o contrário. *Dor no peito na região substernal, anterior esquerda ou outras dores no peito são consideradas primeiros sintomas. Múltiplas caracterizações são possíveis. †Inclui diaforese/sudorese, vertigem/tontura, dor epigástrica/abdominal, náusea/vômito, síncope, entre outros. ‡Dados disponíveis apenas sobre pacientes diabéticos. Significativo = ≥70% estenose coronariana epicárdica ou ≥50% estenose de tronco de coronária esquerda.
ASCVD = doença aterosclerótica coronariana; ATC = angiogramia computadorizada; BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina II; BRE = bloqueio de ramo esquerdo; DAC = doença arterial coronariana; DCV = doença cardiovascular; ECA = enzima conversora de angiotensina; ECG = eletrocardiograma; HVE = hipertrofia ventricular esquerda.

diabéticos tinham maior probabilidade de prescrição na consulta de 60 dias de aspirina (aOR: 1,50; IC 95%: 1,34 a 1,67; $p < 0,001$), estatina (aOR: 2,19; IC 95%: 1,95 a 2,45; $p < 0,001$), betabloqueador (aOR: 1,34; IC 95%: 1,19 a 1,50; $p < 0,001$), e inibidor da enzima conversora de angiotensina/bloqueador dos receptores de angiotensina (aOR: 3,84; IC 95%: 3,42 a 4,31; $p < 0,001$) (Tabela 2).

O diabetes não alterou a relação entre o tipo de teste e a probabilidade de prescrição na consulta de 60 dias para estatina (valor de p ajustado = 0,783) (Tabela On-line 6). De forma semelhante, o diabetes não alterou a relação entre o tipo de teste e a probabilidade de prescrição na consulta de 60 dias para aspirina (valor de p ajustado = 0,907) (Tabela On-line 6). Entre os pacientes diabéticos e não diabéticos, aqueles com resultado do TNI positivo possuíam maior probabilidade de serem prescritos estatina na consulta de 60 dias e de serem encaminhados para a ACI dentro de 90 dias após a randomização (Tabela On-line 7). O uso de estatina em 60 dias era maior em ambos os pacientes diabéticos e não diabéticos submetidos à ATC, em comparação aos submetidos ao teste de esforço, quando estratificados pela gravidade dos resultados (Tabela On-line 8).

ASSOCIAÇÃO ENTRE DIABETES, TIPO DE TESTE E

DESFECHOS.

Os pacientes diabéticos, comparados aos não diabéticos, apresentavam maior risco de morte/IM/HAI [RR ajustada (aRR): 1,40; IC 95%: 1,07 a 1,83; $p = 0,015$] e risco semelhante de morte CV/IM (aRR: 1,35; IC 95%: 0,91 a 1,99; $p = 0,131$) (Tabela On-line 9). O diabetes não alterou a relação entre o resultado do TNI e morte/IM/HAI (valor de p da interação ajustado = 0,179) ou entre o resultado do TNI e morte CV/IM (valor de p da interação ajustado = 0,884).

O diabetes alterou significativamente a relação entre o tipo de teste e os desfechos de morte/IM/HAI (valor de p da interação ajustado = 0,096) e morte CV/IM (valor de p da interação ajustado = 0,02) (Ilustração Central, Figura 1). Os pacientes diabéticos submetidos à ATC, comparados aos submetidos ao teste de esforço,

tinham menor probabilidade de morte/IM/HAI [ATC 3,4% (32 de 936) vs. 4,4% (43 de 972); aRR: 0,74; IC 95%: 0,47 a 1,18; $p = 0,207$]. Os pacientes diabéticos submetidos à ATC, comparados aos submetidos ao teste de esforço, tinham probabilidade significativamente menor de morte CV/IM [ATC 1,1% (10 de 936) vs. teste de esforço 2,6% (25 de 972); aRR: 0,38; IC 95%: 0,18 a 0,79; $p = 0,01$] (Tabela 3). Os pacientes diabéticos submetidos à ATC, comparados aos submetidos ao teste de esforço, tinham probabilidade ajustada de morte/IM/HAI semelhante [ATC 3,0% (105 de 3.564) vs. teste de esforço 2,4% (85 de 3.494); aRR: 1,18; IC 95%: 0,88 a 1,57; $p = 0,269$] e morte CV/IM [ATC 1,4% (50 de 3.564) vs. teste de esforço 1,29% (45 de 3.494); aRR: 1,03; IC 95%: 0,69 a 1,54; $p = 0,887$].

Entre os pacientes diabéticos submetidos à ATC, comparados aos submetidos ao teste de esforço, não houve redução significativa dentro de seis meses no número de mortes, mortes CV e IM; no entanto, houve um aumento de HAI entre pacientes diabéticos submetidos à ATC em comparação com o teste de esforço. Entre os pacientes não diabéticos submetidos à ATC, comparados aos submetidos ao teste de esforço, não houve redução significativa dentro de seis meses no número de mortes e os outros desfechos mostraram-se equilibrados entre os dois tipos de teste (Tabela On-line 10). Os desfechos estão detalhados de forma geral e individual na Tabela On-line 11. Esses dados não sugerem a existência de um efeito modificador conjunto na associação entre gravidade da doença e eventos adversos pelo histórico diabético (morte/IM/HAI: valor de p da interação das três variáveis = 0,1369; morte CV/IM: valor de p da interação das três variáveis = 0,9361) (Tabela On-line 12).

DISCUSSÃO

Apesar do alto risco de desfecho CV em pacientes diabéticos, a estratégia de TNI ideal para avaliar os sintomas sugestivos de DAC nesse grupo permanece incerta. Nesta análise do estudo PROMISE, os principais

TABELA 2 Associação entre histórico de diabetes e uso de medicamentos relatado na consulta de 60 dias

Medicamento	Parcela que usa medicamentos (nº relatado/tamanho da amostra)		Não ajustado ^a		Ajustado ^b	
	Diabéticos	Não diabéticos	Odds ratio (IC de 95%)	Valor de p	Odds ratio (IC de 95%)	Valor de p
Aspirina						
Diabéticos vs. não diabéticos	1.034/1.733 (59,7)	3.110/6.226 (50,0)	1,48 (1,33-1,65)	< 0,001	1,50 (1,34-1,67)	< 0,001
Estatina						
Diabéticos vs. não diabéticos	1.175/1.733 (67,8)	3.076/6.226 (49,4)	2,16 (1,93-2,41)	< 0,001	2,19 (1,95-2,45)	< 0,001
Betabloqueador						
Diabéticos vs. não diabéticos	594/1.733 (34,3)	1.744/6.226 (28,0)	1,34 (1,20-1,50)	< 0,001	1,34 (1,19-1,50)	< 0,001
Inibidor de ECA ou BRA						
Diabéticos vs. não diabéticos	1.207/1.733 (69,7)	2.337/6.226 (37,5)	3,82 (3,40-4,28)	< 0,001	3,84 (3,42-4,31)	< 0,001

Os valores são expressos como n/N (%), exceto quando indicado o contrário. ^aModelo não ajustado para diabetes mellitus. ^bModelo ajustado para tipo de teste não invasivo, idade e sexo.
IC = intervalo de confiança; outras abreviaturas conforme a Tabela 1.

achados identificados foram os seguintes: 1) o diabetes influencia as decisões dos processos de tratamento após TNI, incluindo maior encaminhamento à ACI e prescrição de medicamento após 60 dias; e 2) pacientes diabéticos submetidos à ATC, em comparação ao teste de esforço, apresentaram risco significativamente menor de eventos CV adversos (diferença não observada em pacientes não diabéticos) (Ilustração Central). Esses resultados sugerem que entre os pacientes diabéticos com sintomas sugestivos de DAC, a ATC talvez seja o tipo de TNI inicial preferido. Em pacientes não diabéticos com desfechos semelhantes apesar da ATC inicial em comparação com o teste de esforço, a escolha de teste é menos clara.

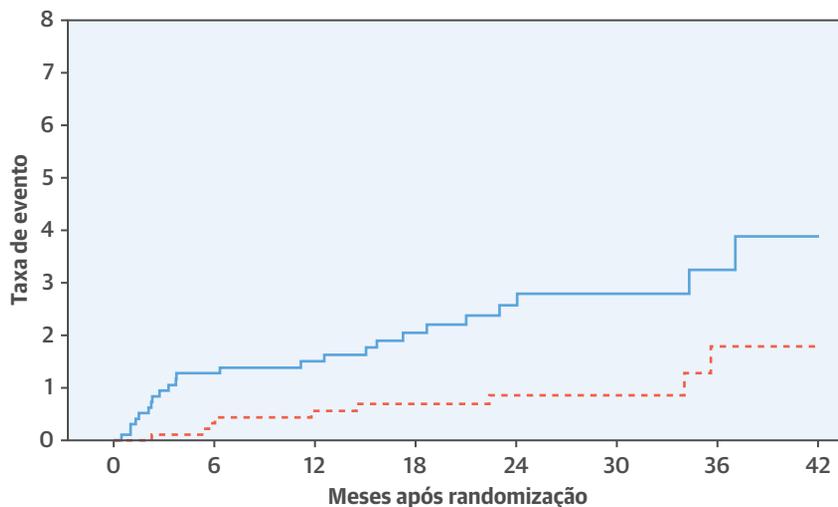
No estudo PROMISE, o diabetes foi associado à maior probabilidade de TNI positivo, incluindo mais resultados de alto risco da ATC e do teste de esforço (10). Ainda assim, mesmo após ajuste do resultado do TNI, a presença de diabetes foi associada à maior probabilidade de encaminhamento à ACI. Os pacientes diabéticos apresentaram maior risco previsto em 10 anos de eventos CV adversos (escores de Framingham e da doença aterosclerótica coronariana); no entanto, as probabilidades de DAC baseadas no método de Diamond-Forrester foram semelhantes. Os dados desta pesquisa sugerem que esses fatores podem estar guiando os padrões da prática clínica, resultando em maior encaminhamento à ACI, mesmo após ajuste para resultados de testes. Apesar desse achado, o encaminhamento à revascularização observado em pacientes diabéticos e não diabéticos é semelhante. Isso sugere que assim que a anatomia coronariana é identificada, a presença do diabetes não influencia mais a decisão de mandar o paciente para a revascularização, um achado que já foi visto em registros anteriores de pacientes com angina estável (11). O maior uso de medicamentos na consulta de 60 dias entre os diabéticos é possivelmente influenciado pelo maior uso basal desses medicamentos e recomendações para modificação de fatores de risco agressivos (12, 13).

Maior risco de eventos CV em pacientes diabéticos foram identificados, comparados aos não diabéticos, apresentando sintomas estáveis. Apesar desses resultados condizerem com relatos anteriores de pacientes diabéticos e não diabéticos que apresentam dor no peito (14), há alguns relatos conflitantes. O EHS-CR (Euro Heart Survey on Coronary Revascularization – Pesquisa Europeia de Cardiologia em Revascularização Coronariana) recrutou pacientes com DAC estável (estenose >50% comprovada) submetidos à ACI (11) e descobriu que o diabetes não aumenta o risco de morte/IM/HAI de 1 ano (aRR: 1,0; IC 95%: 0,7 a 1,4), em comparação com aqueles sem diabetes. No entanto, tanto os diabéticos quanto os não diabéticos nesta análise apresentaram taxa de evento mais baixa que pesquisas anteriores, com um risco de morte CV/IM de 1,83% em uma mediana de 2 anos de seguimento (6). Outros estudos em populações semelhantes relataram um risco de morte CV/IM de até 13% em uma mediana de 3 anos de seguimento (14). Em comparação, os dados desta pesquisa demonstram bom prognóstico em uma coorte atual de pacientes diabéticos com aparecimento de dor no peito e pode resultar em manutenção médica mais intensiva (como uso de estatinas) e melhoras na otimização do tratamento cardíaco.

Os pacientes diabéticos designados à estratégia de teste anatômico ATC sofreram significativamente menos mortes CV/MI que os designados à estratégia de teste de esforço. Em contraste, não foi observada nenhuma diferença entre as estratégias de teste em pacientes não diabéticos. Além disso, tanto nos diabéticos quanto nos não diabéticos, aqueles submetidos à ATC tinham maior probabilidade de encaminhamento à ACI e uso de medicamento preventivo de 60 dias incluindo aspirina e estatinas. Os resultados desta pesquisa condizem com uma metanálise de ATC e teste de esforço em pacientes com suspeita de DAC publicada recentemente (a metanálise incluiu o estudo PROMISE) (15). Essa análise demonstrou que os pacientes randomizados para a ATC tinham um

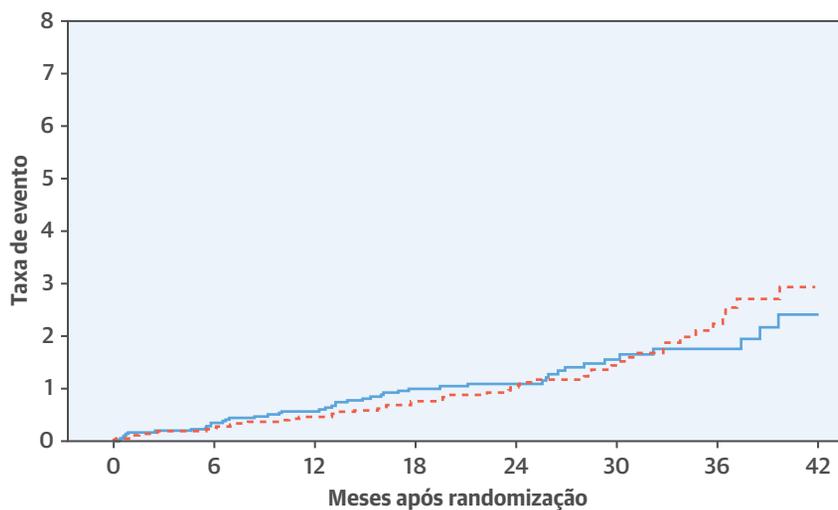
ILUSTRAÇÃO CENTRAL Desfecho composto de morte cardiovascular/infarto do miocárdio pela randomização para tipo de teste não invasivo e histórico de diabetes: Curva de Kaplan-Meier

A Pacientes diabéticos



Início (0)	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses	42 meses
936	894	823	667	505	340	170	58
972	888	804	651	452	297	172	54

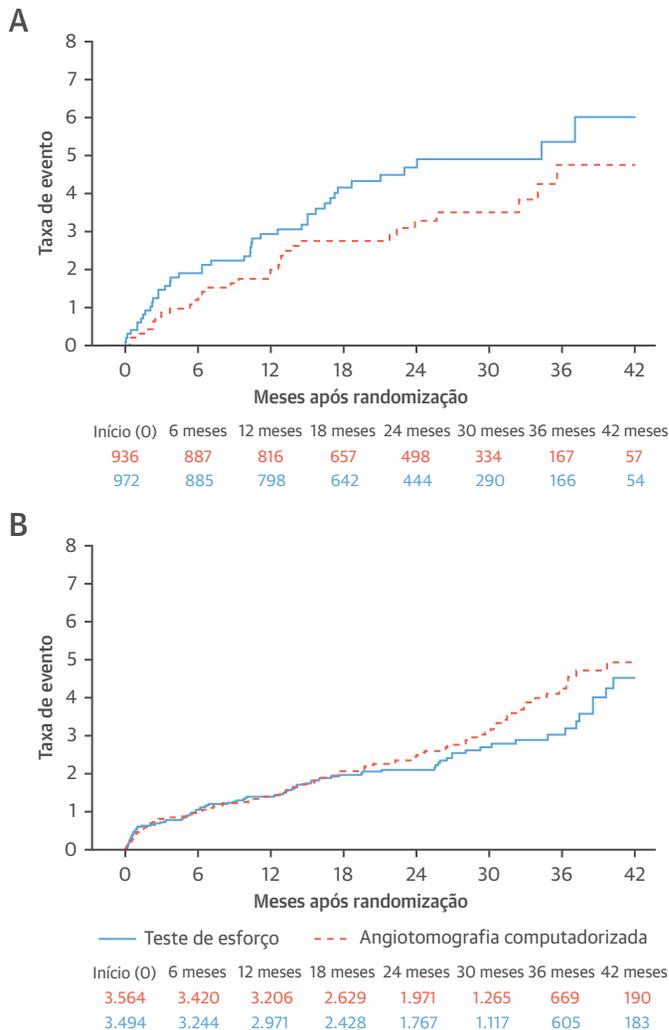
B Pacientes não diabéticos



	Início (0)	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses	42 meses
— Teste de esforço	3.564	3.439	3.230	2.658	1.986	1.278	682	196
- - - Angiotomografia computadorizada	3.494	3.261	2.990	2.448	1.782	1.131	610	187

Sharma, A. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(8):893-902.

(A) Pacientes diabéticos. Razão de risco ajustada entre pacientes randomizados para a angiotomografia computadorizada e para o teste de esforço: 0,38; intervalo de confiança (de 95%): 0,18 a 0,79; p = 0,01. (B) Pacientes não diabéticos. Razão de risco ajustada entre pacientes randomizados para a ATC e para o teste de esforço: 1,03; intervalo de confiança (de 95%): 0,69 a 1,54; p = 0,887.

FIGURA 1 Curva de Kaplan-Meier para desfecho composto de morte/infarto do miocárdio/hospitalização por angina instável pela randomização para tipo de teste não invasivo e histórico de diabetes

(A) Pacientes diabéticos. Razão de risco ajustada entre pacientes randomizados para a angiotomografia computadorizada e para o teste de esforço: 0,74; intervalo de confiança (de 95%): 0,47 a 1,18; $p = 0,207$.
(B) Pacientes não diabéticos. Razão de risco ajustada entre pacientes randomizados para a ATC e para o teste de esforço: 1,18; intervalo de confiança (de 95%): 0,88 a 1,57; $p = 0,269$.

menor risco geral de infarto do miocárdio em relação aos randomizados para o teste de esforço (ATC 0,7% vs. 1,1% RR: 0,71; IC 95%: 0,53 a 0,96) e maior probabilidade de prescrição de aspirina e estatina. Uma análise anterior do ensaio clínico PROMISE demonstrou que a maioria dos eventos CV ocorreram em pacientes com DAC não obstrutiva (16). Possibilitando uma visualização da DAC não obstrutiva, a ATC identifica também pacientes em risco e oferece um prognóstico superior e informações discriminativas em relação ao teste de esforço. Como o risco geral de futuros eventos CV entre pacientes estáveis com sintomas sugestivos de DAC é baixo, o maior

uso de terapias de proteção cardiovascular (com clara influência dos achados da ATC) possivelmente traria mais benefícios aos pacientes com alto risco de eventos CV, como os diabéticos. Mais estudos com ensaios clínicos prospectivos randomizados de grande amostragem são necessários para investigar se o maior encaminhamento à ACI e a revascularização após a ATC de pacientes diabéticos contribuem para melhores desfechos. Uma análise prévia demonstrou que a ausência de diabetes era um dos diversos fatores associados à maior probabilidade de resultados do TNI negativos e menos eventos na coorte do ensaio clínico PROMISE (17). Os resultados de seguimento prolongado do estudo SCOT-HEART (Scottish Computed Tomography of the Heart – Estudo Escocês de Tomografia Computadorizada do Coração), em que pacientes ambulatoriais estáveis com dor no peito foram randomizados para a ATC ou receberam o tratamento padrão, sugeriu que a ATC resultou em mais diagnósticos corretos de DAC; isso resultou em maior uso de terapias de proteção cardiovascular e, conseqüentemente, menos eventos clínicos entre pacientes randomizados para a ATC (18). A análise deste estudo expande esse achado ao demonstrar que entre os pacientes diabéticos e não diabéticos randomizados para a ATC, em comparação com o teste de esforço, o uso de estatina 60 dias após a randomização era mais alto em pacientes com qualquer resultado anormal da ATC. Embora seja necessária uma confirmação prospectiva, esses resultados sugerem que médicos atendendo pacientes diabéticos com sintomas sugestivos de DAC devem considerar a ATC como tipo de TNI inicial, já que isso pode render melhores desfechos CV nesses pacientes que o teste de esforço (4).

Os achados desta pesquisa sugerem que o diabetes não modifica a relação entre o tipo de TNI e o desfecho de morte/IM/HAI. No entanto, a direcionalidade da razão de risco entre a ATC e o teste de esforço em pacientes diabéticos e não diabéticos é consistente com os resultados observados no desfecho de morte CV/IM (Tabela 3). Isso sugere um possível benefício da ACT em relação ao teste de esforço em pacientes diabéticos, mas a população deste estudo era pequena para a constatação dessa diferença. Entre os pacientes diabéticos, o principal benefício da ACT em relação ao teste de esforço é a redução do risco de eventos CV, particularmente morte CV/IM. Entre os pacientes inseridos no espectro de doenças glicêmicas, incluindo aqueles com pré-diabetes (19) e aqueles com diabetes e doença CV comprovada (20), a morte não CV apresenta maior carga de mortalidade. Essa causa de mortalidade pode não ser necessariamente alterada pelos tratamentos após o TNI. Isso talvez tenha contribuído para não haver redução estatisticamente significativa em morte/IM/HAI na ATC que no teste de esforço em pacientes diabéticos do ensaio clínico PROMISE, apesar de redução significativa de morte CV/IM.

TABELA 3 Associação entre tipo de teste não invasivo e desfechos clínicos por histórico de diabetes

Desfecho clínico	Taxa bruta de desfechos clínicos (nº de eventos/tamanho da amostra)		Não ajustado ^a		Ajustado ^b	
	ATC	Teste de esforço	Razão de risco (95% IC)	Valor de p	Razão de risco (95% IC)	Valor de p
Morte/IM/HAI						
Interação entre diabetes e método de teste				0,093		0,096
ATC vs. teste de esforço em pacientes diabéticos	32/936 (3,4)	43/972 (4,4)	0,73 (0,46-1,15)	0,170	0,74 (0,47-1,18)	0,207
ATC vs. teste de esforço em pacientes não diabéticos	105/3.564 (3,0)	85/3.494 (2,4)	1,15 (0,87-1,53)	0,330	1,18 (0,88-1,57)	0,269
Morte CV/IM						
Interação entre diabetes e método de teste				0,022		0,020
ATC vs. teste de esforço em pacientes diabéticos	10/936 (1,1)	25/972 (2,6)	0,39 (0,19-0,80)	0,011	0,38 (0,18-0,79)	0,010
ATC vs. teste de esforço em pacientes não diabéticos	50/3.564 (1,4)	45/3.494 (1,3)	1,03 (0,69-1,53)	0,901	1,03 (0,69-1,54)	0,887

Os valores são expressos como n/N (%), exceto quando indicado o contrário. ^aModelo não ajustado para diabetes mellitus, tipo de teste não invasivo inicial e o efeito de interação das variáveis. ^bModelo ajustado para resultados do teste não invasivo (positivo/negativo), resultados da angiografia coronariana invasiva (positivo/negativo/não testado, dependente do tempo), revascularização (dependente do tempo), idade (dependente do tempo) e sexo.
CV = cardiovascular; HAI = hospitalização por angina instável; IM = infarto do miocárdio; outras abreviaturas conforme as Tabelas 1 e 2.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Embora este estudo seja *post hoc* e sujeito a limitações inerentes desse tipo de análise, a avaliação do tipo de teste e dos desfechos em pacientes diabéticos foi pré-especificada. O menor risco de morte CV/IM identificado em pacientes diabéticos associado à randomização para a ATC foi baseado em números pequenos. A tendência de menor risco de morte/IM/HAI e morte CV/IM/HAI em pacientes diabéticos submetidos à ATC do que ao teste de esforço reforça os achados observados no desfecho de morte CV/IM. Não conseguir atingir a exaustão durante o teste de esforço com ECG pode também constituir uma limitação; no entanto, apenas 5% dos pacientes diabéticos não atingiram a exaustão durante o teste de esforço. Além disso, são fisicamente plausíveis com base na melhora dos processos de tratamento. A presença de diabetes não foi definida formalmente pelo teste HbA1c ou de glicose em jejum. Dados do tipo, duração e grau de controle do diabetes não estavam disponíveis. O controle glicêmico durante o ensaio clínico e os tipos de medicamentos hipoglicemiantes possivelmente alterados durante a condução do estudo não eram conhecidos. Não foram coletados dados de controle dos fatores de risco durante o estudo. Diferenças estatísticas sutis em algumas das características basais foram observadas em pacientes não diabéticos randomizados para a ATC em relação ao teste de esforço; porém, as diferenças absolutas eram pequenas e possivelmente clinicamente irrelevantes.

CONCLUSÕES

Em uma coorte de pacientes com sintomas sugestivos de DAC necessitando testes, os diabéticos tinham

um risco mais alto de eventos CV comparados aos não diabéticos; no entanto, o risco absoluto de eventos é ainda baixo. Pacientes diabéticos randomizados para a ATC em vez do teste de esforço possuíam menor risco de eventos CV. Esse achado é provavelmente consequência de maior aplicação de exames após teste inicial e prescrição apropriada de terapias preventivas a fim de reduzir eventos CV (como estatinas). Ao avaliar pacientes diabéticos com sintomas sugestivos de DAC estáveis, os médicos devem considerar os benefícios da ATC como estratégia diagnóstica inicial.

CORRESPONDÊNCIA. Dra. Pamela S. Douglas, Duke University School of Medicine, 200 Morris Street, Room 7710, DUMC, P.O. Box 17969, Durham, North Carolina 27715. E-mail: pamela.douglas@duke.edu. Twitter: [@pamelasdouglas](https://twitter.com/pamelasdouglas), [@dukemedschool](https://twitter.com/dukemedschool).

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NO CONHECIMENTO MÉDICO.

Ao contrário dos pacientes não diabéticos, nos diabéticos com sintomas sugestivos de DAC a ATC foi associada a menores riscos de IM ou morte CV que o teste de esforço. Isso pode estar relacionado à maior frequência de testes invasivos subsequentes e terapia médica mais intensiva de pacientes diabéticos submetidos à ATC.

PANORAMA TRANSLACIONAL.

São necessários mais estudos para definir as intervenções específicas que melhoram os desfechos clínicos em pacientes diabéticos com DAC testados por ATC.

REFERÊNCIAS

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:e38-360.
2. Schramm TK, Gislason GH, Kober L, et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. *Circulation* 2008;117: 1945-54.
3. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa 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;339:229-34.
4. Muhlestein JB, Lappé DL, Lima JA, et al. Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312: 2234-43.
5. Young LH, Wackers FJT, Chyun DA, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1547-55.
6. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2015;372: 1291-300.
7. Douglas PS, Hoffmann U, Lee KL, et al. PROspective Multicenter Imaging Study for Evaluation of chest pain: rationale and design of the PROMISE trial. *Am Heart J* 2014;167:796-803. e1.
8. Hemal K, Pagidipati NJ, Coles A, et al. Sex differences in demographics, risk factors, presentation, and noninvasive testing in stable outpatients with suspected coronary artery disease: insights from the PROMISE trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;9:337-46.
9. Pagidipati NJ, Hemal K, Coles A, et al. Sex differences in functional and CT angiography testing in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67: 2607-16.
10. Sharma A, Sekaran NK, Coles A, et al. Impact of diabetes mellitus on the evaluation of stable chest pain patients: insights from the PROMISE (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain) trial. *J Am Heart Assoc* 2017;6: e007019.
11. Breeman A, Bertrand ME, Ottervanger JP, et al. Diabetes does not influence treatment decisions regarding revascularization in patients with stable coronary artery disease. *Diabetes Care* 2006;29: 2003-11.
12. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63 25 Pt B:2889-934.
13. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2016. *Cardiovascular disease and risk management. Diabetes Care* 2016; 39 Suppl 1:S60-71.
14. Junghans C, Sekhri N, Zaman MJ, Hemingway H, Feder GS, Timmis A. Atypical chest pain in diabetic patients with suspected stable angina: impact on diagnosis and coronary outcomes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2015; 1:37-43.
15. Chang AM, Litt HI, Snyder BS, et al. Impact of coronary computed tomography angiography findings on initiation of cardioprotective medications. *Circulation* 2017;136:2195-7.
16. Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE, et al. Prognostic value of noninvasive cardiovascular testing in patients with stable chest pain. *Circulation* 2017;135:2320-32.
17. Fordyce CB, Douglas PS, Roberts RS, et al. Identification of patients with stable chest pain deriving minimal value from noninvasive testing: the PROMISE minimal-risk tool, a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2017;2:400-8.
18. SCOT-HEART Investigators, Newby DE, Adamson PD, et al. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2018;379:924-33.
19. Sharma A, de Souza Brito F, Sun JL, et al. Noncardiovascular deaths are more common than cardiovascular deaths in patients with cardiovascular disease or cardiovascular risk factors and impaired glucose tolerance: insights from the Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research (NAVIGATOR) trial. *Am Heart J* 2017;186:73-82.
20. Sharma A, Green JB, Dunning A, et al. Causes of death in a contemporary cohort of patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: insights from the TECOS trial. *Diabetes Care* 2017;40:1763-70.

PALAVRAS-CHAVE desfechos cardiovasculares, dor no peito, angiogramia computadorizada coronariana, diabetes, teste de esforço

APÊNDICE Para acesso a tabelas suplementares, confira a versão eletrônica *on-line* deste artigo.