

## Pacientes Diabéticos com Síndromes Coronárias Agudas têm um Limiar Maior para a Dor Isquêmica?

*Do Diabetic Patients with Acute Coronary Syndromes Have a Higher Threshold for Ischemic Pain?*

José Carlos Nicolau<sup>1</sup>, Carlos José Dornas Gonçalves Barbosa<sup>1</sup>, André Franci, Luciano Moreira Baracioli<sup>1</sup>, Marcelo Franken<sup>1</sup>, Felipe Gallego Lima<sup>1</sup>, Roberto Rocha Giraldez<sup>1</sup>, Roberto Kalil Filho<sup>1</sup>, José Antônio Franchini Ramires<sup>1</sup>, Robert P. Giugliano<sup>2</sup>

Instituto do Coração (InCor) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo<sup>1</sup>, São Paulo, Brasil; Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School<sup>2</sup>, Boston, MA, USA

### Resumo

**Fundamento:** Dados de mais de 4 décadas relataram maior incidência de infarto silencioso entre os pacientes com diabetes mellitus (DM), mas publicações recentes mostraram resultados conflitantes quanto à correlação entre DM e presença de dor em pacientes com síndromes coronárias agudas (SCA).

**Objetivo:** Nosso objetivo principal foi analisar a associação entre dor precordial e DM na chegada ao hospital. Análises secundárias avaliaram a associação entre hiperglicemia e dor precordial na apresentação, e o subgrupo de pacientes que se apresentaram em até 6 horas após o início dos sintomas.

**Métodos:** Analisamos um registro prospectivo de 3.544 pacientes com SCA internados em unidade coronária de um hospital terciário. Desenvolvemos modelos multivariados para ajustar potenciais fatores de confusão.

**Resultados:** Os pacientes com dor precordial eram menos propensos a ter DM (30,3%) do que aqueles sem dor (34,0 %,  $p$  não ajustado = 0,029), mas essa diferença não foi significativa após ajuste multivariado, para a população global ( $p = 0,84$ ), e para o subgrupo de pacientes que se apresentaram dentro do período de 6 horas após o início dos sintomas ( $p = 0,51$ ). Em contraste, a dor precordial era mais provável entre os pacientes com hiperglicemia (41,2% vs. 37,0% sem hiperglicemia,  $p = 0,035$ ) na população total, e também entre aqueles que se apresentaram no período de 6 horas (41,6% vs. 32,3%,  $p = 0,001$ ). Modelos ajustados mostraram uma associação independente entre hiperglicemia e dor na apresentação, especialmente entre os pacientes que se apresentaram no período de até 6 horas (OR = 1,41,  $p = 0,008$ ).

**Conclusão:** Nesta população não-selecionada com SCA, não houve correlação entre DM e a apresentação no hospital sem dor precordial. Além disso, a hiperglicemia foi correlacionada de forma significativa com a dor na apresentação, especialmente na população que chegou dentro do período de até 6 horas após o início dos sintomas. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(3):183-191)

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus; Síndrome Coronariana Aguda; Dor no Peito; Hiperglicemia.

### Abstract

**Background:** Data from over 4 decades have reported a higher incidence of silent infarction among patients with diabetes mellitus (DM), but recent publications have shown conflicting results regarding the correlation between DM and presence of pain in patients with acute coronary syndromes (ACS).

**Objective:** Our primary objective was to analyze the association between DM and precordial pain at hospital arrival. Secondary analyses evaluated the association between hyperglycemia and precordial pain at presentation, and the subgroup of patients presenting within 6 hours of symptom onset.

**Methods:** We analyzed a prospectively designed registry of 3,544 patients with ACS admitted to a Coronary Care Unit of a tertiary hospital. We developed multivariable models to adjust for potential confounders.

**Results:** Patients with precordial pain were less likely to have DM (30.3%) than those without pain (34.0%; unadjusted  $p = 0.029$ ), but this difference was not significant after multivariable adjustment, for the global population ( $p = 0.84$ ), and for subset of patients that presented within 6 hours from symptom onset ( $p = 0.51$ ). In contrast, precordial pain was more likely among patients with hyperglycemia (41.2% vs 37.0% without hyperglycemia,  $p = 0.035$ ) in the overall population and also among those who presented within 6 hours (41.6% vs. 32.3%,  $p = 0.001$ ). Adjusted models showed an independent association between hyperglycemia and pain at presentation, especially among patients who presented within 6 hours (OR = 1.41,  $p = 0.008$ ).

**Conclusion:** In this non-selected ACS population, there was no correlation between DM and hospital presentation without precordial pain. Moreover, hyperglycemia correlated significantly with pain at presentation, especially in the population that arrived within 6 hours from symptom onset. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(3):183-191)

**Keywords:** Diabetes Mellitus; Acute Coronary Syndrome; Chest Pain; Hyperglycemia.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: José Carlos Nicolau •

Aureliano Coutinho, 355/1401, Higienópolis. CEP 01224-020, São Paulo, SP - Brasil.

Email: nicolau@cardiol.br; corjnicolau@incor.usp.br

Artigo aceito em 17/04/14; revisado em 17/04/14; aceito em 29/04/14.

DOI: 10.5935/abc.20140106

## Introdução

Desde a década de 1960 vários pesquisadores têm relatado correlação entre a presença de diabetes mellitus (DM) e limiar mais alto para dor isquêmica<sup>1,2</sup>. Dados de necropsia demonstraram maior incidência de lesões em nervos aferentes que conduzem dor<sup>3</sup>, dando suporte à hipótese de que pacientes com DM têm a sensação de dor precordial prejudicada. No entanto, dados clínicos subsequentes fornecem resultados conflitantes<sup>4-12</sup>.

Por exemplo, em análises de pacientes submetidos a teste ergométrico e monitoração eletrocardiográfica contínua de 48 horas para avaliação de isquemia, Caracciolo e cols.<sup>5</sup> encontraram uma prevalência semelhante de isquemia assintomática usando ambas as modalidades em diabéticos em comparação com os não-diabéticos. Enquanto isso, Falcone e cols.<sup>6</sup> encontraram uma incidência ainda maior de angina durante as atividades diárias em pacientes com DM, enquanto outros relataram maior prevalência de isquemia indolor entre os pacientes com DM<sup>7</sup>.

Outro método para explorar a associação entre DM e a isquemia sintomática é analisar a taxa de infarto do miocárdio não reconhecido (silencioso) em estudos longitudinais. A maioria das publicações relata ausência de correlação entre a presença de DM e IM silencioso, mesmo quando se leva em conta a presença de neuropatia diabética<sup>8-11</sup>. Esses achados levaram Sheifer e cols.<sup>12</sup> a comentarem, em uma revisão do tema, que “nenhuma das análises epidemiológicas existentes identificou diabetes como um preditor independente de reconhecimento de infarto”.

As análises da presença de dor torácica na chegada ao hospital, em pacientes com ou sem diabetes com síndromes coronárias agudas (SCA), representam uma terceira oportunidade de explorar esta questão – os resultados até o presente momento foram conflitantes<sup>13,14</sup>. Partindo do princípio de que hiperglicemia é um forte preditor de mortalidade hospitalar<sup>15-18</sup>, e a internação por SCA muitas vezes representa o desmascaramento de uma DM não diagnosticada previamente<sup>19</sup>, a exploração da associação entre a hiperglicemia na apresentação e a presença ou ausência de dor com SCA representa outro caminho para explorar esta questão.

O principal objetivo desse estudo foi analisar as associações entre diabetes prévia e a presença ou ausência de dor precordial em pacientes hospitalizados com SCA. Os objetivos secundários incluíram explorar a associação entre hiperglicemia e dor precordial, bem como analisar as mesmas associações no subgrupo de pacientes que chegam ao hospital no período de até 6 horas após o aparecimento dos sintomas.

## Métodos

Foram analisados dados de uma coorte de 3.544 pacientes consecutivos não-selecionados com SCA (1405 com infarto do miocárdio com supradesnível do segmento ST (IAMCST), 1425 sem ST (IAMSST) e 724 com angina instável) a partir de um registro prospectivo de pacientes internados em uma UTI coronária de um hospital terciário, no período de 02/1998 até 04/2012. O registro incluiu pacientes cujos sintomas começaram no prazo de 7 dias e pacientes que foram

transferidos de outro hospital. Usamos as definições padrões para o diagnóstico de IAM, conforme descrito nas diretrizes, com medida de creatina-quinase fração MB (CK-MB) e troponina I cardíaca de forma rotineira a partir de 2001.

A presença de dor precordial na chegada ao hospital foi determinada pela análise das informações do paciente obtidas pelo(s) médico(s) responsáveis pela internação na unidade coronária. Pacientes que estavam inconscientes ou desorientados foram excluídos. Pacientes que apresentavam outros sintomas, como dispneia, fadiga ou outros “equivalentes isquêmicos” foram classificados como sem dor precordial. Definimos a presença de diabetes mellitus a partir do histórico médico e/ou uso de medicamentos para redução de níveis de glicose. Pacientes que tinham diabetes recém-diagnosticada durante a internação foram classificados como sem diabetes na avaliação inicial. Definiu-se a hiperglicemia como a presença de um nível de glicose no sangue > 125 mg/dL, medida no laboratório do hospital local na primeira medição após a chegada no hospital.

## Análise estatística

Foram utilizados o teste qui-quadrado e o teste exato de Fisher para a comparação entre as variáveis categóricas, conforme apropriado. O teste de Mann - Whitney (de distribuição não-normal, como determinado pelo teste de Kolmogorov-Smirnov) ou teste *t* de Student (distribuição normal) foram usados para as comparações entre as variáveis contínuas.

## Desenvolvimento do modelo

Vários modelos ajustados foram desenvolvidos a fim de analisar a associação entre o histórico de diabetes ou hiperglicemia com a presença ou ausência de dor na chegada ao hospital, utilizando o método de regressão logística *backward stepwise*. Essas variáveis foram escolhidas para desenvolver um amplo cenário em relação às informações do paciente na chegada ao hospital. Os três primeiros modelos testaram a correlação entre o histórico de diabetes e a dor na chegada ao hospital. O modelo 1A incluiu como variáveis independentes aquelas listadas na Tabela 1, com exceção do tempo até o início dos sintomas e hiperglicemia. O modelo 1B incluiu as mesmas variáveis mais o tempo até o início dos sintomas (como variável contínua). Finalmente, o modelo 1C foi semelhante ao modelo 1A, mas restrito à população que chegou ao hospital no prazo de 6 horas desde o início dos sintomas. Devido ao fato do histórico de diabetes ter sido excluído das primeiras etapas no desenvolvimento dos modelos 1A, 1B e 1C, outros modelos semelhantes foram desenvolvidos, forçando a inserção da variável (histórico de diabetes) no modelo. Com o objetivo de analisar a associação entre hiperglicemia e dor na chegada ao hospital, o histórico de diabetes foi substituído pela hiperglicemia nos modelos 1A, 1B e 1C, gerando os modelos 2A, 2B e 2C, respectivamente. Como a hiperglicemia foi excluída nas etapas iniciais de desenvolvimento do modelo 2A, um modelo adicional foi desenvolvido forçando a variável hiperglicemia até a última etapa desenvolvida.

Tabela 1 – Comparação entre pacientes com ou sem dor torácica na chegada ao hospital

Variável	Total	Sem DT	Com DT	OR (95% IC)	Valor de p
N (%) de pacientes	3544 (100)	1154 (32,6)	2390 (67,4)		
Idade média (SE), y	64,0 (0,21)	65,7 (0,37)	63,3 (0,26)		< 0,001
Sexo masculino (%)	68,6	65	70,3	1,28 (1,10-1,48)	0,001
Caucasianos (%)	86,3	86,0	86,4	1,03 (0,84-1,26)	0,801
Histórico de Angina (%)	35,5	34,1	36,1	1,09 (0,94-1,26)	0,252
Hipercolesterolemia	56,2	58,0	55,4	0,90 (0,78-1,04)	0,148
Família com DAC	26,7	23,3	28,3	1,30 (1,10-1,53)	0,002
Diabetes	31,5	34,0	30,3	0,85 (0,73-0,98)	0,029
Hipertensão	74,5	79,0	72,4	0,70 (0,59-0,82)	< 0,001
IAMCST (%)	39,7	23,9	47,3	2,87 (2,45-3,35)	< 0,001
Tempo médio – início dos sintomas até a chegada no hospital (SE), h*	9,2 (0,49)	14,2 (1,15)	7,3 (0,51)	2,11 (1,78-2,49)	< 0,001
Início dos sintomas até a chegada no hospital ≤ 6h (%)	70,4	22,7	77,3	2,11 (1,78-2,49)	< 0,001
Nível médio de glicose na chegada ao hospital (SE), mg/dL**	137,87 (1,30)	135,9 (2,2)	139,2 (1,6)	1,19 (1,01-1,40)	0,072
Hiperglicemia (%)	39,9	37,0	41,2	1,19 (1,01-1,40)	0,035
ICP prévia (%)	21	22,2	20,4	0,90 (0,76-1,06)	0,218
CRM prévia (%)	18,1	21,8	16,4	0,70 (0,59-0,84)	< 0,001
IAM prévio (%)	32,5	33,0	32,3	0,97 (0,83-1,12)	0,652
Acidente vascular cerebral prévio (%)	4,9	4,4	5,1	1,17 (0,84-1,64)	0,348
Insuficiência Cardíaca prévia (%)	9,0	12,7	8,7	0,65 (0,53-0,65)	< 0,001
Fumante atual (%)	23,7	19,4	25,7	1,44 (1,21-1,71)	< 0,001

(\* N = 3040; (\*\*) N = 2867

DT: Dor Torácica; OR: odds-ratio; IC: Intervalo de confiança; DAC: Doença Arterial Coronariana; IAMCST: Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST; ICP: Intervenção Coronária Percutânea; CRM: Cirurgia de revascularização do miocárdio; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio.

O software SPSS versão 20.0 (IBM, EUA) foi utilizado para as análises e um valor de  $p < 0,05$  (bicaudal) foi considerado estatisticamente significativo, sem correções para comparações múltiplas.

## Resultados

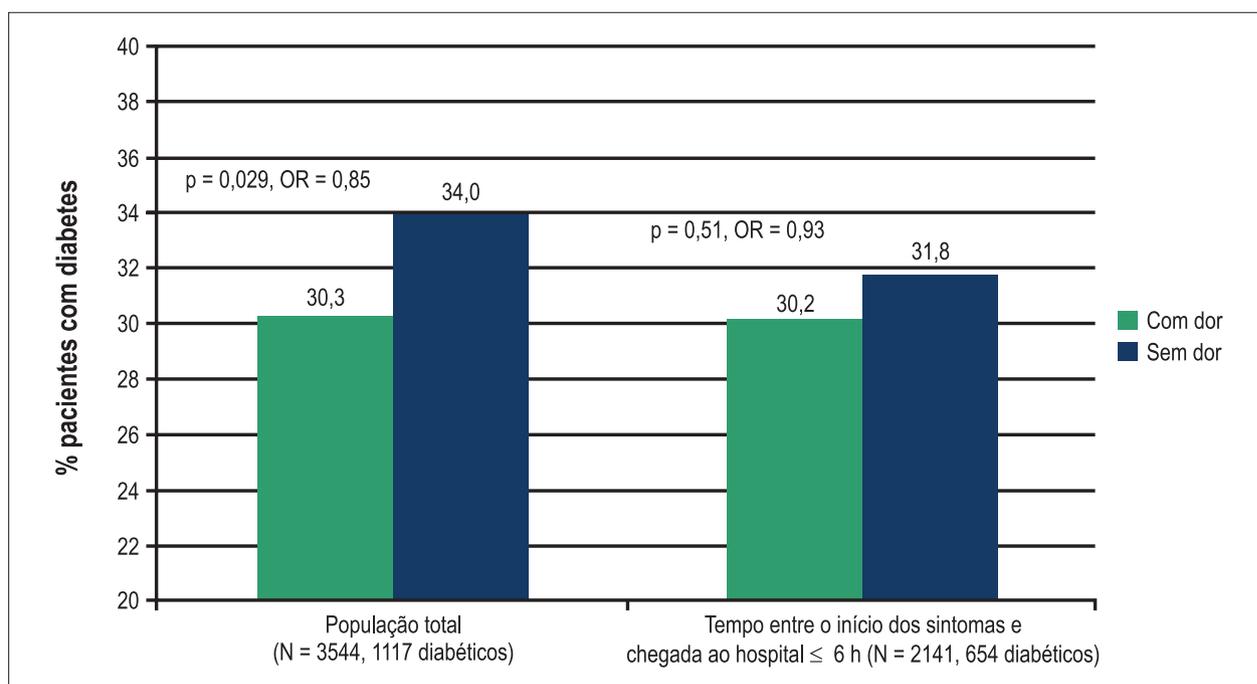
As características da população são apresentadas na Tabela 1. A idade média foi de 64,1 anos e 68,6 % eram homens. Tal como normalmente visto em hospitais terciários, a incidência de fatores de risco foi elevada, incluindo 31,5% com diabetes conhecida. Como esperado, foram observadas diferenças significativas entre o grupo com dor vs. sem dor precordial. Por exemplo, os pacientes no grupo sem dor eram mais velhos e mais propensos a serem fumantes; por outro lado, esse grupo apresentou menores taxas de insuficiência cardíaca prévia, hipertensão, cirurgia de revascularização do miocárdio e apresentavam menor incidência de IAM prévio.

A Figura 1 mostra as associações não ajustadas entre um histórico de diabetes e a presença de dor precordial na chegada ao hospital, na população total (diabetes presente em 30,3 % com dor vs. 34,0 % sem dor,  $p = 0,029$ ), bem

como o subgrupo que se apresentou no período de até 6 horas após o início dos sintomas (30,2% vs. 31,8%,  $p = 0,51$ ).

Não houve correlação significativa entre a presença de dor e mortes intra-hospitalares (população geral: 8,8% para o grupo sem dor vs. 8,0% para o grupo com dor precordial,  $p = 0,44$ ; subgrupo no período de até 6 horas após o início dos sintomas: 7,6% vs. 7,2 %,  $p = 0,74$ ). Por outro lado, houve uma maior taxa de mortalidade intra-hospitalar entre os pacientes com histórico de diabetes (população geral: DM 10,1% vs. 7,4% sem DM,  $p = 0,006$ ; subgrupo no período de até 6 horas após o início dos sintomas 9,5% vs. 6,3%,  $p = 0,010$ ).

A Tabela 2 mostra as variáveis que se correlacionaram independentemente com a presença de dor na chegada ao hospital nos modelos 1A, 1B e 1C. Notavelmente, histórico de diabetes não foi preditor significativo em quaisquer dos 3 modelos, com ORs de 0,97 ( $p = 0,67$ ), 0,98 ( $p = 0,84$ ) e 1,04 ( $p = 0,72$ ), respectivamente, quando forçada nos modelos 1A, 1B e 1C. A Figura 2 mostra os odds-ratios não ajustados e ajustados para a correlação entre histórico de diabetes e presença de dor na chegada ao hospital.

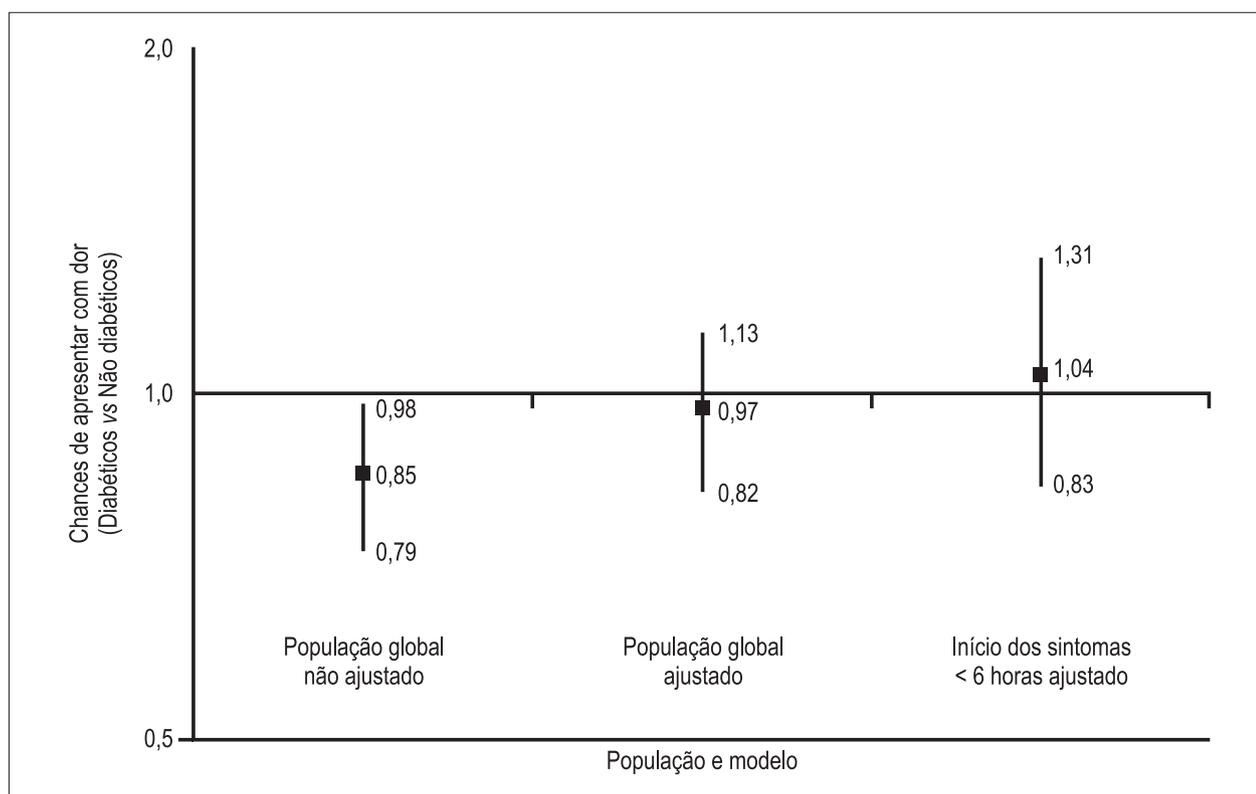


**Figura 1** – Prevalência de diabetes mellitus de acordo com a presença ou ausência de dor na chegada ao hospital. Pacientes com dor (barras escuras) foram levemente menos propensos a ter diabetes na população em geral, mas o mesmo não ocorreu entre os que se apresentaram até 6 horas após o início dos sintomas.

**Tabela 2** – Variáveis que se correlacionaram de forma significativa e independente com a presença de dor torácica na chegada ao hospital \*

Variável	OR adj, (95% IC)	Valor de p
IAMCST	2,91 (2,46-3,43)	< 0,001
Histórico de angina	1,33 (1,14-1,56)	0,001
Idade (por ano)	0,99 (0,98-1,00)	0,004
Infarto do miocárdio prévio	1,21 (1,03-1,43)	0,019
Histórico de insuficiência cardíaca	0,77 (0,60-0,98)	0,032
Histórico de hipertensão	0,83 (0,69-0,99)	0,038
Variável	OR adj, (95% IC)	Valor de p
IAMCST	2,76 (2,28-3,34)	< 0,001
Tempo desde o aparecimento dos sintomas < 6h	1,89 (1,59-2,25)	< 0,001
Histórico de angina	1,42 (1,19-1,70)	< 0,001
Infarto do miocárdio prévio	1,33 (1,09-1,62)	0,004
Idade (por ano)	0,99 (0,98-1,00)	0,033
Variável	OR adj, (95% IC)	Valor de p
IAMCST	3,07(2,43-3,87)	< 0,001
Histórico de angina	1,37 (1,09-1,71)	0,006
Idade (por ano)	0,99 (0,98-1,00)	0,017

A- Incluídas as variáveis basais, exceto o tempo desde o início dos sintomas (ver texto); B – Adicionando tempo desde o início dos sintomas; C- Subgrupo com o tempo de início dos sintomas < 6h; OR adj.: odds-ratio ajustado; IC: Intervalo de confiança; IAMCST: Infarto do miocárdio com supradesnível do segmento ST.



**Figura 2** – Correlação entre o histórico de diabetes e a presença de dor na chegada ao hospital. Nos modelos ajustados, a presença de diabetes não foi associada com a presença de dor na apresentação hospitalar, na população geral ou no subgrupo que se apresentou até 6 horas após o início dos sintomas.

Houve correlação significativa (não ajustada) entre hiperglicemia na apresentação e presença de dor precordial na chegada ao hospital na população geral e também no subgrupo que chegou no hospital no prazo de 6 horas após início dos sintomas (Figura 3). Além disso, a hiperglicemia foi associada a uma taxa significativamente mais elevada de mortalidade intra-hospitalar: 13,9% vs 5,0% para os pacientes com hiperglicemia vs sem hiperglicemia (OR = 3,07,  $p < 0,001$ ) para a população geral, e 12,9% vs 4,1% (OR = 3,43,  $p < 0,001$ ) para aqueles dentro do período de 6 horas do início dos sintomas. Finalmente, a hiperglicemia foi associada de forma significativa com o IAMCST (OR = 1,53,  $p < 0,001$ ), presença de dor precordial na chegada ao hospital (OR = 1,49,  $p = 0,001$ ) e histórico de diabetes (OR = 7,44,  $p < 0,001$ ).

Em três modelos ajustados (Tabela 3), houve correlação positiva entre presença de hiperglicemia e dor precordial nos modelos 2B e 2C, mas não no 2A, onde o OR para hiperglicemia foi de 1,14 ( $p = 0,14$ ). A Figura 4 mostra os odds-ratios não ajustados e ajustados para a associação entre hiperglicemia e presença de dor precordial na chegada ao hospital. No geral, considerando todos os seis modelos desenvolvidos, as variáveis que melhor se correlacionaram com presença de dor precordial na chegada ao hospital foram apresentação inicial com IAMCST e angina prévia (correlação significativa em todos os seis modelos), enquanto idade avançada e IM prévio foram significativamente correlacionados com dor precordial em cinco dos seis modelos.

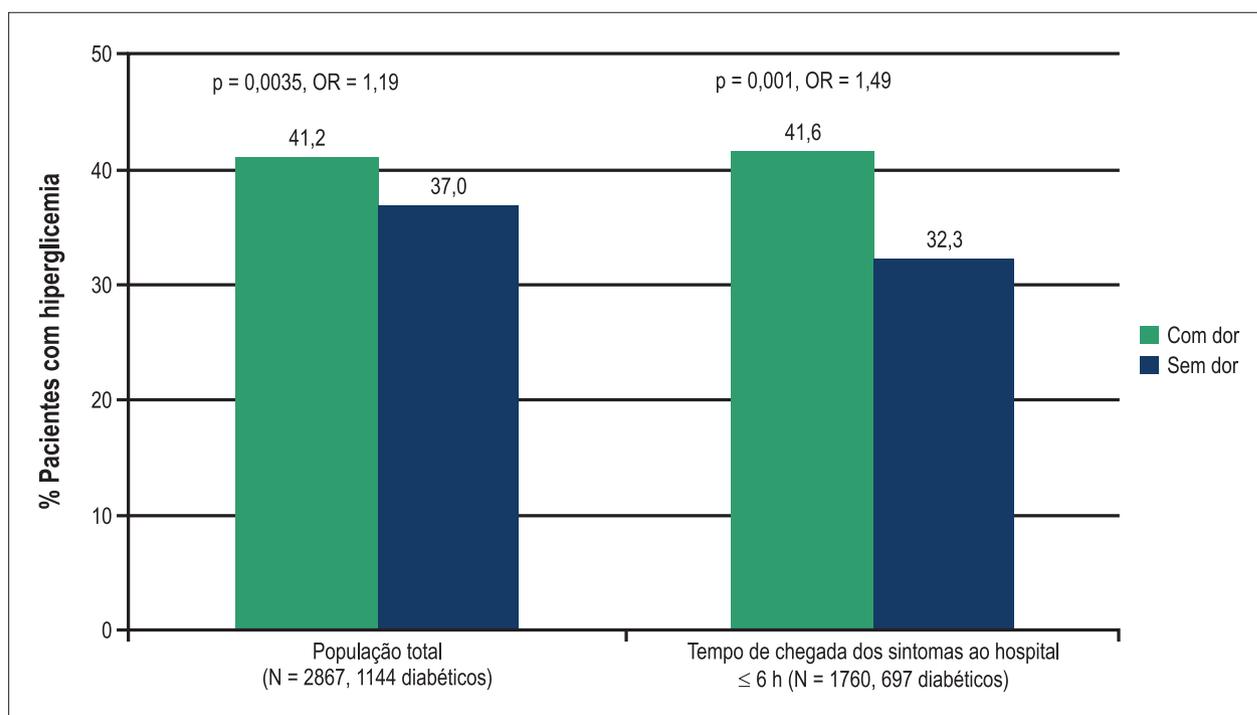
## Discussão

Demonstramos nessa análise de 3.544 pacientes consecutivos e não selecionados, com SCA admitidos na unidade coronária de um hospital terciário, que:

- (1) O histórico de DM não se associou de forma independente com dor precordial na chegada ao hospital em quaisquer dos modelos ajustados;
- (2) A presença de hiperglicemia se associou de forma independente com dor precordial em 2 dos 3 modelos ajustados;
- (3) A presença de IAMCST e histórico prévio de angina foram fortemente associados com presença de dor precordial na chegada ao hospital.

Possíveis causas da percepção reduzida da SCA em pacientes com DM inclui a disfunção dos neurônios receptores e aferentes, os mecanismos de propagação e fatores neuropsiquiátricos. Enquanto a neuropatia autonômica tem sido proposta por alguns como possível explicação para a incidência relativamente alta de isquemia indolor em pacientes diabéticos<sup>3</sup>, outros não conseguiram demonstrar denervação cardíaca em pacientes com DM<sup>20</sup>. Como observado por Sheifer e cols.<sup>12</sup>, a neuropatia diabética pode prejudicar o reconhecimento da dor, mas a disfunção neurológica significativa normalmente aparece apenas em pacientes com doença avançada.

Em 1973, Margolis e cols.<sup>8</sup> publicaram seu artigo clássico, mostrando que, de 259 pacientes com IM eletrocardiograficamente documentado, 23% foram diagnosticados apenas por ECG no



**Figura 3** – Incidência da hiperglicemia de acordo com a presença ou a ausência de dor na chegada ao Hospital. Pacientes com hiperglicemia (barras escuras), definida como glicose inicial > 125 mg / dL após a chegada no hospital, eram mais propensos a apresentar-se com dor, em comparação com aqueles sem hiperglicemia na população geral e também entre aqueles com o início dos sintomas no período de 6 horas.

momento do exame bianual de rotina do paciente. Além disso, eles mostraram que o IM não reconhecido é raro em pacientes com angina pectoris prévia, e apesar de uma incidência numericamente maior em pacientes com diabetes ou hipertensão, a diferença não alcançou significância estatística<sup>8</sup>. Em 1995 Sigurdsson e cols.<sup>10</sup> chegaram a resultados semelhantes: pelo menos um terço dos IM não foram reconhecidos, houve forte correlação entre ausência de angina e IM não reconhecido, e perfis de fatores de risco foram similares nos IM reconhecidos ou não. Em revisão publicada recentemente, a prevalência de IM silencioso na população em geral variou de 22% a 64% e de 29% a 79% em pacientes diabéticos<sup>11</sup>.

Especificamente entre pacientes com infarto agudo do miocárdio, 33% dos pacientes não apresentou dor precordial em registro norte-americano (National Registry of Myocardial Infarction 2)<sup>13</sup>, enquanto a incidência foi muito inferior (10%) em um estudo da Coreia do Sul<sup>21</sup>. No entanto, é importante notar que essa diferença poderia ser explicada, pelo menos em parte, pelo fato de que o registro da Coreia do Sul incluiu apenas pacientes com IAMCST submetidos à ICP primária, enquanto o registro norte-americano incluiu uma população não selecionada de pacientes com IAM. O presente estudo foi mais parecido com o registro norte-americano, em que foram analisados dados de uma população não selecionada, e de fato foi encontrada uma porcentagem similar de pacientes que não apresentaram dor precordial (32,7%).

Não encontramos forte correlação entre ausência de dor precordial e diabetes em nosso registro de pacientes com SCA. Resultados semelhantes foram descritos pela

primeira vez por Christensen e cols.<sup>22</sup>, em 1985, em uma população de pacientes com IAM, e foram posteriormente replicados em registros recentes<sup>14</sup>. No entanto, o registro norte-americano acima mencionado encontrou associação significativa e independente entre ausência de dor precordial e presença de diabetes (OR ajustado 1,21, IC 95% 1,19-1,23)<sup>13</sup>, contrariamente às conclusões do nosso estudo e dos outros acima descritos. É importante ressaltar que o registro norte-americano não foi ajustado para IAMCST como fator de confusão em potencial, apesar da forte correlação entre a presença de dor precordial e a apresentação inicial com IAMCST.

Até onde sabemos, nossa análise é uma das primeiras a relatar a associação entre hiperglicemia na apresentação e a presença de dor precordial. Encontramos uma correlação positiva, especialmente para os pacientes que chegaram ao hospital no período de 6 horas após o início dos sintomas. Uma possível explicação para o achado pode estar relacionada com a correlação altamente significativa entre hiperglicemia na apresentação e IAMCST, a mais aguda de todas as manifestações da doença arterial coronária.

Reconhecemos várias limitações em nossas análises. Em primeiro lugar, embora a amostra do registro tenha sido coletada prospectivamente, as presentes análises foram retrospectivas e, portanto, têm as limitações desse tipo de investigação clínica. Em segundo lugar, apenas uma pergunta sobre a presença ou ausência de dor precordial na chegada ao hospital era coletada, sem informações obtidas a respeito de outros sintomas como dispnéia, náusea, síncope, fadiga

**Tabela 3 – Variáveis que se correlacionaram de forma significativa e independente com a presença de dor torácica na chegada ao hospital, substituindo o histórico de diabetes por nível de glicose na chegada ao hospital**

Variável	OR adj, (95% IC)	Valor de p
IAMCST	2,74 (2,28-3,30)	< 0,001
Histórico de angina	1,33 (1,12-1,59)	0,001
Histórico de acidente vascular cerebral	1,85 (1,22-2,80)	0,004
Infarto do miocárdio prévio	1,27 (1,06-1,53)	0,010
Histórico de insuficiência cardíaca	0,71 (0,55-0,93)	0,014
Sexo masculino	1,22 (1,02-1,45)	0,029
Família com DAC	1,23 (1,01-1,49)	0,034
Idade (por ano)	0,99 (0,97-1,00)	0,050
Variável	OR adj, (95% IC)	Valor de p
IAMCST	2,60 (2,10-3,21)	< 0,001
Tempo desde o aparecimento dos sintomas < 6h	1,99 (1,64-2,42)	< 0,001
Histórico de angina	1,42 (1,16-1,74)	0,001
Infarto do miocárdio prévio	1,37 (1,11-2,92)	0,004
Histórico de insuficiência cardíaca	0,67 (0,49-0,91)	0,011
Acidente cerebral vascular prévio	1,81 (1,12-2,92)	0,015
Idade (por ano)	0,99 (0,98-1,00)	0,033
Variável	OR adj, (95% IC)	Valor de p
IAMCST	2,99 (2,30-3,89)	< 0,001
Infarto do miocárdio prévio	1,52 (1,16-1,97)	0,003
Acidente cerebral vascular prévio	2,33 (1,13-4,78)	0,022
Histórico de angina	1,30 (1,01-1,67)	0,044
Tabagismo	1,35 (1,01-1,80)	0,045

A- incluídas as variáveis basais, exceto o tempo desde o início dos sintomas (ver texto); B – Adicionando tempo desde o início dos sintomas; C- Subgrupo com o tempo desde o início dos sintomas < 6h; OR adj: odds-ratio ajustado; IC: Intervalo de confiança; IAMCST: Infarto do miocárdio com supradesnível do segmento ST.

ou sobre as características da dor. Em terceiro lugar, não coletamos informações sobre o tipo de terapia diabética; no entanto, é importante notar que Kentsch e cols.<sup>14</sup> não encontraram correlação entre o uso de insulina e a presença de angina. Por último, não podemos excluir a possibilidade de viés na seleção dos pacientes incluídos neste registro, pois poderíamos esperar uma maior taxa de internação para pacientes que experimentam dor precordial em comparação com aqueles sem dor.

## Conclusão

O presente estudo sugere que, ao contrário do que tem sido considerado “conhecimento comum” por várias décadas, a presença de diabetes não se correlacionou de forma independente com maior probabilidade de ausência de dor precordial nesse registro de pacientes com SCA tratados em um centro médico terciário. Além disso, verificou-se que a hiperglicemia de fase aguda é mais comum em pacientes com dor precordial, particularmente quando eles se apresentam no período de 6 horas após o início dos sintomas. Os pacientes com IAMCST e aqueles com

história prévia de angina são mais propensos a apresentar dor precordial no momento da apresentação com IAM.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Nicolau JC, Giugliano RP; Obtenção de dados e Análise estatística: Nicolau JC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Franci A, Barbosa CJDG, Baracioli LM, Franken M, Lima FG, Giraldez RR, Kalil Filho R, Ramires JAF.

## Potencial conflito de interesse

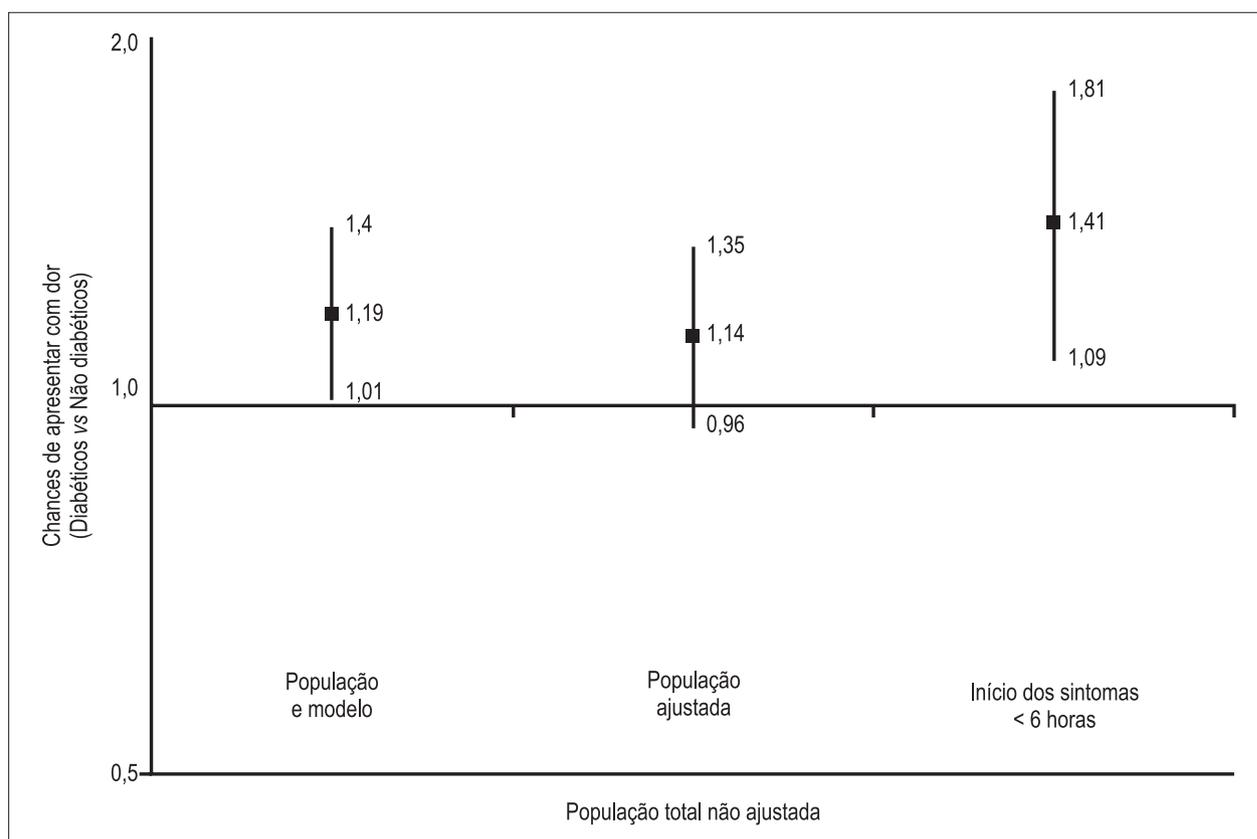
Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.



**Figura 4** – Correlação entre hiperglicemia e presença de dor na chegada ao hospital. Nos modelos ajustados, os pacientes com hiperglicemia não eram mais propensos a apresentar-se com dor na população geral. No entanto, entre aqueles que tiveram o início dos sintomas dentro das 6 horas, houve um aumento de 41% nas chances de se apresentarem com dor, em comparação com aqueles sem hiperglicemia após o ajuste multivariável.

## Referências

1. Bradley RF, Schonfeld A. Diminished pain in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Geriatrics*. 1962;17:322-6.
2. Vaisrub S. Painless myocardial infarction in diabetes. *JAMA*. 1978;239(17):1790.
3. Faerman I, Faccio E, Milei J, Nunez R, Jadzinsky M, Fox D, et al. Autonomic neuropathy and painless myocardial infarction in diabetic patients: histologic evidence of their relationship. *Diabetes*. 1977;26(12):1147-58.
4. Chiariello M, Indolfi C. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes mellitus. *Circulation*. 1996;93(12):2089-91.
5. Caracciolo EA, Chaitman BR, Forman SA, Stone PH, Bourassa MG, Sopko G, et al. Diabetics with coronary disease have a prevalence of asymptomatic ischemia during exercise treadmill testing and ambulatory ischemia monitoring similar to that of nondiabetic patients. An ACIP database study. ACIP Investigators. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot Investigators. *Circulation*. 1996;93(12):2097-105.
6. Falcone C, Nespoli L, Geroldi D, Gazzaruso C, Buzzi MP, Auguadro C, et al. Silent myocardial ischemia in diabetic and nondiabetic patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2003;90(2-3):219-27.
7. Nesto RW, Phillips RT, Kett KG, Hill T, Perper E, Young E, et al. Angina and exertional myocardial ischemia in diabetic and nondiabetic patients: assessment by exercise thallium scintigraphy. *Ann Intern Med*. 1988;108(2):170-5.
8. Margolis JR, Kannel WS, Feinleib M, Dawber TR, McNamara PM. Clinical features of unrecognized myocardial infarction--silent and symptomatic. Eighteen year follow-up: the Framingham study. *Am J Cardiol*. 1973;32(1):1-7.
9. Burgess DC, Hunt D, Li L, Zannino D, Williamson E, Davis TM, et al. Incidence and predictors of silent myocardial infarction in type 2 diabetes and the effect of fenofibrate: an analysis from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Eur Heart J*. 2010;31(1):92-9.
10. Sigurdsson E, Thorgeirsson G, Sigvaldason H, Sigfusson N. Unrecognized myocardial infarction: epidemiology, clinical characteristics, and the prognostic role of angina pectoris. The Reykjavik Study. *Ann Intern Med*. 1995;122(2):96-102.
11. Valensi P, Lorgis L, Cottin Y. Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: a review of the literature. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011;104(3):178-88.

12. Sheifer SE, Manolio TA, Gersh BJ. Unrecognized myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 2001;135(9):801-11.
13. Canto JC, Shlipak MG, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, Lambrew CT, et al. Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA.* 2000;283(24):3223-9.
14. Kentsch M, Rodemerk U, Gitt AK, Schiele R, Wienbergen H, Schubert J, et al. Angina intensity is not different in diabetic and non-diabetic patients with acute myocardial infarction. *Z Kardiol.* 2003;92(10):817-24.
15. Nicolau JC, Serrano CV Jr, Giraldez RR, Baracioli LM, Moreira HG, Lima F, et al. In patients with acute myocardial infarction, the impact of hyperglycemia as a risk factor for mortality is not homogeneous across age-groups. *Diabetes Care.* 2012;35(1):150-2.
16. Qaseem A, Humphrey LL, Chou R, Snow V, Shekelle P. Use of intensive insulin therapy for the management of glycemic control in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2011;154(4):260-7.
17. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, et al. 2012 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline and Replacing the 2011 Focused Update): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(7):645-81.
18. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(4):485-510.
19. Ladeira RT, Baracioli LM, Faulin TE, Abdalla DS, Seydell TM, Maranhão RC, et al. Unrecognized diabetes and myocardial necrosis: predictors of hyperglycemia in myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(5):404-11.
20. Park AM, Armin S, Azarbal A, Lai A, Chen PS, Fishbein MC. Distribution of cardiac nerves in patients with diabetes mellitus: an immunohistochemical postmortem study of human hearts. *Cardiovasc Pathol.* 2002;11(6):326-31.
21. Cho JY, Jeong MH, Ahn YK, Kim JH, Chae SC, Kim YJ, et al. Comparison of outcomes of patients with painless versus painful ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2012;109(3):337-43.
22. Christensen PD, Kofoed PE, Seyer-Hansen K. Painless myocardial infarction in diabetes mellitus--a myth? *Dan Med Bull.* 1985;32(5):273-5.