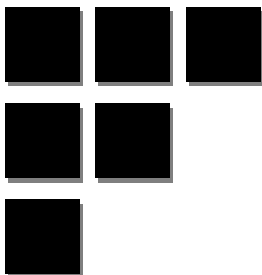


GLÁUCIA CELESTE ROSSATTO OKI

**CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA NA
INVESTIGAÇÃO DA ISQUEMIA SILENCIOSA EM
PACIENTES DIABÉTICOS ASSINTOMÁTICOS**

CAMPINAS
2010



GLÁUCIA CELESTE ROSSATTO OKI

**CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA NA
INVESTIGAÇÃO DA ISQUEMIA SILENCIOSA EM
PACIENTES DIABÉTICOS ASSINTOMÁTICOS**

Dissertação de Mestrado apresentada à
Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas para
obtenção do Título de Mestre em Clínica
Médica.

Orientador: Prof. Dr. Celso Darío Ramos

Co-orientadora: Profa. Dra. Elizabeth João Pavin

Campinas, 10 de dezembro de 2010.

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Rosana Evangelista Poderoso – CRB-8ª / 6652

Ok3c Oki, Gláucia Celeste Rossatto
Cintilografia de perfusão miocárdica na investigação da isquemia silenciosa em pacientes diabéticos assintomáticos / Gláucia Celeste Rossatto Oki. Campinas, SP : [s.n.], 2010.

Orientadores: Celso Darío Ramos; Elizabeth João Pavin
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Diabetes mellitus. 2. Cintilografia. 3. Isquemia. I. Ramos, Celso Darío. II. Pavin, Elizabeth João. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Título em inglês : Myocardial perfusion scintigraphy in the detection of silent ischemia in asymptomatic diabetic patients

Keywords: - Diabetes mellitus
- Radionuclide imaging
- Ischemia

Titulação: Mestre em Clínica Médica
Área de Concentração: Clínica Médica

Banca examinadora:

Profº. Drº. Celso Darío Ramos
Profº. Drº. Allan de Oliveira Santos
Profª. Drª. Carla Rachel Ono

Data da defesa: 10-12-2010

Autora: Gláucia Celeste Rossatto Oki.

Título: Cintilografia de perfusão miocárdica na investigação da isquemia silenciosa em pacientes diabéticos assintomáticos.

Dissertação de Mestrado, Pós-Graduação em Clínica Médica.
Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Orientador: Prof. Dr. Celso Darío Ramos, Departamento de Radiologia, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Co-orientadora: Profa. Dra. Elizabeth João Pavin, Disciplina de Endocrinologia do Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Campinas, 10 de dezembro de 2010.

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Gláucia Celeste Rossatto Oki

Orientador: Prof. Dr. Celso Darío Ramos

Membros:

1. Prof^ª. Dr^ª. Carla Rachel Ono

Carla

2. Prof. Dr. Allan de Oliveira Santos

Allan
Celso

3. Prof. Dr. Celso Darío Ramos

Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 10/12/2010



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMISSÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO DO PROGRAMA
CLÍNICA MÉDICA

DECLARAÇÃO

O Coordenador da COMISSÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO DO PROGRAMA Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas declara que a aluna **Gláucia Celeste Rossatto Oki**, regularmente matriculada sob o RA: 080085, defendeu sua Dissertação de Mestrado no dia **10/12/2010**, perante Banca Examinadora composta pelos Professores Doutores: **Celso Darío Ramos, Carla Rachel Ono e Allan de Oliveira Santos**, tendo sido considerada aprovada. Para que o respectivo título possa ser concedido, com as prerrogativas legais dele advindas, é necessário que ocorra a homologação do exemplar definitivo da dissertação pelas instâncias competentes da UNICAMP.

Cidade Universitária "Zeferino Vaz"

10 de dezembro de 2010


Prof. Dr. Ricardo de Lima Zollner
COORDENADOR DA COMISSÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO DO
PROGRAMA CLÍNICA MÉDICA
FCM/UNICAMP

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho à minha mãe Cida,
minha melhor amiga, com seu amor incondicional e seu
exemplo de determinação ímpar, que me fez acreditar
e buscar a realização dos meus sonhos sempre.*

Obrigada mãe, você é tudo para mim!

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Celso Darío Ramos, meu orientador e atual Diretor do Serviço de Medicina Nuclear da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, pela colaboração na minha formação como médica nuclear, por me apresentar à pesquisa clínica e por todo o constante incentivo.

À Profa. Dra. Elizabeth João Pavin, minha co-orientadora, pelo apoio, dedicação e disponibilidade imensuráveis em todas as etapas desse trabalho.

Ao Prof. Dr. Edwaldo E. Camargo, antigo Diretor do Serviço de Medicina Nuclear da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, por compartilhar um pouco da sua experiência durante meus anos de residência e pela inspiração que é para todos os seus alunos.

Aos Drs. Allan de Oliveira Santos, Elba Cristina Sá de Camargo Etchebehere, Mariana da Cunha Lopes de Lima, Bárbara Amorim Juarez, médicos assistentes do Serviço de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, pela amizade, colaboração na minha formação enquanto residente e pelo auxílio durante o desenvolvimento dessa tese.

Ao Dr. Raitany Costa de Almeida, ex-residente da Disciplina de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, pela intensa participação e inestimável ajuda.

Aos demais ex-residentes do Serviço de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia e da Disciplina de Endocrinologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, por todo o apoio e ajuda.

Às tecnólogas do Serviço de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, pela colaboração na aquisição das imagens.

Às enfermeiras do Serviço de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, em especial à enfermeira Réa, pela colaboração no preparo dos pacientes.

Aos funcionários da secretaria e recepção do Serviço de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, pela colaboração no agendamento dos exames e atendimento dos pacientes.

Aos pacientes pela inestimável colaboração.

Aos meus novos amigos baianos, tão importantes e presentes nessa nova fase de minha vida.

À minha mãe, Cida, pela paciência, amor e apoio de sempre.

Cintilografia de perfusão miocárdica na investigação de isquemia silenciosa em pacientes diabéticos assintomáticos

Introdução: A doença arterial coronariana (DAC) é frequentemente assintomática em pacientes diabéticos, o que faz os testes não-invasivos serem uma ferramenta essencial para a detecção precoce da doença. O objetivo deste estudo foi avaliar a perfusão miocárdica de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2) assintomáticos, sem diagnóstico prévio de DAC ou acidente vascular cerebral.

Materiais e métodos: Cinquenta e nove pacientes consecutivos assintomáticos (16 DM1, 43 DM2) foram submetidos a cintilografia de perfusão miocárdica com sestamibi-^{99m}Tc (CPM). Eles foram avaliados quanto ao índice de massa corpórea (IMC), controle metabólico do diabetes, dislipidemia, tipo de terapia para o diabetes, hipertensão arterial sistêmica, nefropatia, retinopatia, neuropatia periférica, tabagismo e história familiar de DAC.

Resultados: CPM foi anormal em 25,4%: 12 com alterações de perfusão (2 DM1, 10 DM2) e 3 com disfunção ventricular esquerda isolada (3 DM2). Os mais fortes preditores de perfusão miocárdica anormal foram: idade igual ou maior a 60 anos ($p = 0,017$, OR = 6,0), neuropatia periférica ($p = 0,028$, OR = 6,1), nefropatia ($p = 0,031$, OR = 5,6) e ECG de esforço positivo para isquemia ($p = 0,049$, OR = 4,08).

Conclusão: A isquemia miocárdica silenciosa ocorre em mais de um em cada cinco diabéticos assintomáticos. Os mais fortes preditores de isquemia foram: idade avançada, neuropatia periférica, nefropatia, retinopatia e ECG de esforço positivo para isquemia.

Palavras-chave: diabetes mellitus; cintilografia de perfusão miocárdica; isquemia silenciosa; doença arterial coronariana.

ABSTRACT

Myocardial perfusion scintigraphy in the detection of silent ischemia in asymptomatic diabetic patients

Introduction: Coronary artery disease (CAD) is often asymptomatic in diabetic patients, which makes non-invasive tests an essential tool for early detection of the disease. This study was aimed to evaluate myocardial perfusion in asymptomatic patients with type 1 (DM1) and type 2 diabetes mellitus (DM2) without previous diagnoses of CAD or stroke.

Methods: Fifty nine consecutive asymptomatic patients (16 DM1, 43 DM2) underwent myocardial perfusion scintigraphy with ^{99m}Tc -sestamibi (MPS). They were evaluated for body mass index (BMI), metabolic control of DM, type of therapy, systemic arterial hypertension, dyslipidemia, nephropathy, retinopathy, peripheral neuropathy, smoking, and familial history of CAD.

Results: MPS was abnormal in 15 patients (25.4%): 12 (20,3%) with perfusion abnormalities (2 DM1, 10 DM2), and 3 with isolated left ventricular dysfunction (3 DM2). The strongest predictors for abnormal myocardial perfusion were: age 60 years and above ($p=0.017$; $OR=6.0$), peripheral neuropathy ($p=0.028$; $OR=6.1$), nephropathy ($p=0.031$; $OR=5.6$), and stress ECG positive for ischemia ($p=0.049$; $OR=4.08$).

Conclusions: Silent myocardial ischemia occurs in more than one in five asymptomatic diabetic patients. The strongest predictors of ischemia in this study were: patient age, peripheral neuropathy, nephropathy, retinopathy and a stress ECG positive for ischemia.

Key words: diabetes mellitus; myocardial perfusion imaging; silent myocardial ischemia; coronary artery disease; radionuclide imaging.

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

Tabela 1.....	22
- Características clínicas e laboratoriais dos 59 pacientes.	
Tabela 2	27
- Características dos 12 pacientes com defeitos perfusionais.	
Gráfico 3.....	28
- Curva ROC para idade em função da isquemia silenciosa (amostra total).	
Tabela 4.....	29
- Características clínicas dos pacientes com ou sem doença coronariana silenciosa.	
Tabela 5.....	30
- Análise de regressão logística univariada para isquemia ($p < 0,05$).	
Tabela 6.....	31
- Análise de regressão logística múltipla para isquemia ($p < 0,05$).	
Gráfico 7.....	32
- Curva ROC para idade em função da isquemia silenciosa (pacientes DM2).	
Tabela 8.....	33
- Características clínicas dos pacientes DM2 com ou sem doença coronariana silenciosa.	

Tabela 9.....	34
---------------	----

- Análise de regressão logística univariada para isquemia em pacientes DM2 ($p < 0,05$).

Tabela 10.....	35
----------------	----

- Análise de regressão logística múltipla para isquemia em pacientes DM2 ($p < 0,05$).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.....	04
---------------	----

- Número de portadores de Diabetes Mellitus, Estimativa por faixa etária, Brasil, Vigitel 2007.

Figura 2	09
----------------	----

- Síndrome da resistência à insulina e disfunção endotelial.

Figura 3.....	62
---------------	----

- Isquemia silenciosa em paciente diabética tipo 2 assintomática.

Figura 4	63
----------------	----

- Hipoperfusão persistente com discreta hipoperfusão transitória associada em paciente diabética tipo 2 assintomática

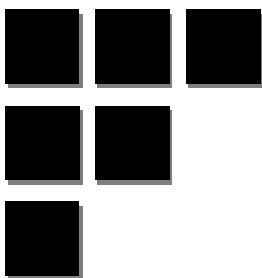
LISTA DE ABREVIATURAS

ADA	<i>American Diabetes Association.</i>
AVC	acidente vascular cerebral.
CPM	cintilografia de perfusão miocárdica.
DAC	doença arterial coronariana.
DIAD	<i>Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics.</i>
DM	diabetes mellitus.
DP	desvio-padrão.
ECG	eletrocardiograma.
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo.
HbA1c	hemoglobina glicosilada.
IC	intervalo de confiança.
IM	infarto do miocárdio.
IMC	índice de massa corpórea.
IS	isquemia silenciosa.
ISM	infarto silencioso do miocárdio.
keV	quiloelétron-volt.
MBq	megabecquerel.
mCi	milicurie.
mg	miligrama.
ml	mililitro.
min	minutos.
NS	não significativo.
OR	<i>odds ratio.</i>
ROC	<i>receiver operating characteristic curve</i>
SPECT	<i>single photon emission computed tomography</i> ou tomografia computadorizada por emissão de fóton único.
TID	<i>transient ischemic dilation</i> ou dilatação isquêmica transitória.
^{99m}Tc	tecnécio-99 metaestável

SUMÁRIO

Resumo.....	X
<i>Abstract</i>	XI
Lista de Tabelas e Gráficos.....	XII
Lista de Figuras.....	XIII
Lista de Abreviaturas.....	XIV
1. Introdução.....	01
1.1. Diabetes mellitus.....	02
1.2. Doença arterial coronariana.....	05
1.2.1. Fisiopatologia da doença arterial coronariana.....	05
1.3. Doença arterial coronariana e diabetes mellitus.....	07
1.3.1. Prevalência e fatores de risco de doença arterial coronariana no diabetes tipo 1.....	09
1.3.2. Prevalência e fatores de risco de doença arterial coronariana no diabetes tipo 2.....	10
1.4. Cintilografia de perfusão miocárdica.....	11
2. Hipóteses.....	14
3. Objetivos.....	16
3.1. Objetivo geral.....	17
3.2. Objetivos específicos.....	17
4. Materiais e métodos.....	18
4.1. Aspectos éticos.....	19
4.2. Casuística.....	19
4.2.1. Critérios de inclusão.....	20
4.2.2. Critérios de exclusão.....	20
4.2.3. Avaliação clínica.....	20
4.2.4. Avaliação laboratorial.....	21
4.2.5. Cintilografia de perfusão miocárdica com sestamibi- ^{99m} Tc.....	22
4.3. Análise estatística.....	23
5. Resultados.....	25
6. Discussão.....	36
7. Conclusões.....	46

8. Referências bibliográficas.....	48
9. Anexos.....	58
9.1. Termo de consentimento livre e esclarecido.....	59
9.2. Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	60
9.3. Caso clínico 1 / Figura 3.....	62
9.4. Caso clínico 2 / Figura 4.....	63



1. INTRODUÇÃO

1.1. DIABETES MELLITUS

O diabetes mellitus é um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia crônica resultante de defeitos na secreção e/ou na ação da insulina [1]. A hiperglicemia crônica do diabetes associa-se frequentemente a alterações micro e macrovasculares, podendo resultar em disfunções de vários órgãos, como olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos [1].

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) corresponde a 5% a 10% dos casos e resulta, na grande maioria, da destruição auto-imune das células β pancreáticas. É denominado de DM 1A quando há positividade para a pesquisa de auto-anticorpos tais como: anti-ilhotas, anti-descarboxilase do ácido glutâmico (GAD) e anti-insulina. Entretanto, pacientes que apresentam quadro clínico de diabetes decorrente de destruição das células β pancreáticas, mas sem evidências de agressão auto-imune, são portadores de DM 1B ou idiopático. Este tipo de diabetes é muito raro e acomete populações específicas, como os afro-americanos. Em ambos os tipos de DM1 ocorre deficiência absoluta de insulina, sendo o tipo 1A geralmente diagnosticado em crianças e adolescentes, embora também possa iniciar-se na idade adulta [1].

O diabetes tipo 2 (DM2) é a forma mais comum da doença, sendo responsável por cerca de 85% a 90% de todos os casos. O DM2 resulta, em geral, de graus variáveis de deficiência relativa da secreção e resistência insulínicas. O diagnóstico é feito, na maioria dos casos, em pessoas acima de 40 anos de idade, obesas ou com sobrepeso, hipertensas e dislipidêmicas [1]. A etiologia do DM2 ainda não foi

totalmente esclarecida, mas parece ser poligênica, com polimorfismos que devem facilitar a instalação da resistência à insulina, bem como a redução de massa de células β .

De acordo com a Federação Internacional de Diabetes, há aproximadamente 240 milhões de pessoas com diabetes no mundo - número que representa quase 6% da população. A estimativa para 2025 é que este número aumente para 350 milhões (Sociedade Brasileira de Diabetes - <http://www.diabetes.org.br>).

Dados americanos de 2007 (*National Diabetes Fact Sheet*) revelam um total de 23,6 milhões de crianças e adultos nos Estados Unidos (7,8% da população) com diabetes. Desses, 17,9 milhões de pessoas têm o diagnóstico e 5,7 milhões de pessoas não sabem ter a doença. Estima-se, ainda, que 57 milhões de pessoas estejam em um estado pré-diabético e 1,6 milhão de novos casos de diabetes são diagnosticados em pessoas com 20 anos ou mais a cada ano (American Diabetes Association – <http://www.diabetes.org>).

Além disso, o diabetes foi a sétima causa de morte nas declarações de óbito americanas em 2006. Em 2004, a doença cardíaca foi observada em 68% dos atestados de óbito relacionados ao diabetes entre as pessoas com 65 anos ou mais. Adultos com diabetes têm taxas de mortalidade por doença cardíaca cerca de 2 a 4 vezes maior do que os adultos sem diabetes. Similarmente, o risco de acidente vascular cerebral é de 2 a 4 vezes maior entre pessoas com diabetes (American Diabetes Association – <http://www.diabetes.org>).

Dados do Ministério da Saúde do Brasil, de acordo com o Vigitel 2007 (Sistema de Monitoramento de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas Não Transmissíveis), mostram que a ocorrência média de diabetes na população adulta (acima de 18 anos) é de 5,2%, o que representa 6.399.187 de pessoas que confirmaram ser portadoras da doença. Esta prevalência aumenta com a idade: o diabetes atinge 18,6% da população com idade superior a 65 anos (Ministério da Saúde - <http://portal.saude.gov.br/>). (Figura 1)

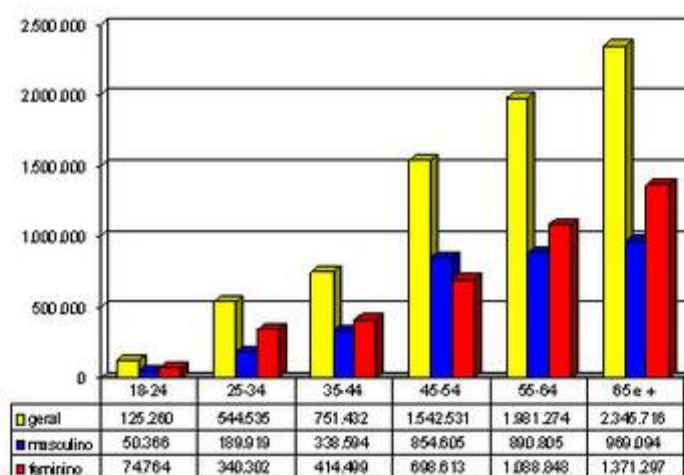


Figura 1. Número de portadores de Diabetes Mellitus, Estimativa por faixa etária, Brasil, Vigitel 2007. Fonte: Ministério da Saúde – Brasil.

As complicações agudas e, principalmente, crônicas associadas ao diabetes comprometem a produtividade, a qualidade de vida e a sobrevivência dos indivíduos, acarretando em altos custos para seu controle metabólico e tratamento. Desta forma, torna-se claro o benefício da instituição de medidas para prevenção do DM e do seu diagnóstico precoce, a fim de reduzir a morbi-mortalidade destes pacientes, especialmente aquelas relacionadas às complicações cardiovasculares.

1.2. DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

A doença arterial coronariana (DAC) ocorre quando existe um estreitamento da luz das artérias coronárias, resultando numa redução do fluxo sanguíneo e, portanto, do aporte de oxigênio ao músculo cardíaco.

A DAC foi responsável por cerca de uma em cada seis mortes nos Estados Unidos em 2006. Estima-se que em 2010 cerca de 785.000 americanos terão um infarto do miocárdio e que um adicional de 195.000 casos de infarto silencioso do miocárdio ocorram a cada ano. Aproximadamente a cada 25 segundos, um norte-americano terá um evento coronariano, e aproximadamente a cada minuto, alguém vai morrer de um [2].

1.2.1. FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

A isquemia miocárdica ocorre quando há desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio pelo músculo cardíaco. A diminuição da luz coronariana, decorrente da trombose ou do espasmo sobre uma placa aterosclerótica, diminui a oferta de sangue ao tecido miocárdico, levando a uma situação conhecida como isquemia de oferta ou de baixo fluxo.

Por outro lado, situações que aumentem o consumo de oxigênio miocárdico, como hipertensão arterial, taquicardia, exercício e estresse, podem levar à chamada

isquemia de demanda ou de alto fluxo. Este tipo de isquemia, associada à presença de placas ateroscleróticas instáveis podem piorar a isquemia de base.

A doença arterial coronariana se desenvolve gradualmente, em virtude de depósitos de gordura, colesterol, cálcio, colágeno e outros materiais que vão se depositando sobre a parede das artérias, restringindo o fluxo sanguíneo. Às vezes uma fissura, laceração ou ruptura de uma placa permite que o sangue penetre em seu interior, formando um coágulo que pode crescer, desprender e ocluir a artéria, ocasionando um infarto; a trombose produzida por uma placa é o principal responsável pelos eventos cardiovasculares súbitos ou agudos. A camada interna da artéria coronária (denominada íntima) é crucial para a formação das placas de ateroma. Ela é protegida por uma fina camada de tecido fibroso, o endotélio. Quando o endotélio é lesado ocorre uma proliferação de células musculares lisas do interior das artérias para cobrir a lesão. Essas células, ao entrarem em contato com o colesterol proveniente do LDL, podem iniciar uma reação inflamatória e formação de estrias gordurosas ou placas. Essa formação é devida a uma reação em cadeia: o LDL é oxidado pelas quatro principais células presentes na lesão aterosclerótica: macrófagos, linfócitos, células endoteliais e células musculares lisas. Depois de oxidado, o LDL é captado avidamente pelos macrófagos. Como o LDL oxidado é tóxico para os macrófagos acaba provocando a morte das células, com perpetuação dos mecanismos inflamatórios, imunológicos e, conseqüentemente, progressão da lesão vascular [3].

A composição da placa aterosclerótica é variável e dois tipos de placas são importantes na determinação do risco de desencadeamento de isquemia aguda. O primeiro tipo corresponde às de comportamento estável, com escasso conteúdo lipídico,

baixa atividade inflamatória e cápsula fibrótica espessa. O segundo tipo são as placas vulneráveis, com suscetibilidade à trombose e elevada probabilidade de evolução para oclusão da luz arterial.

A partir da ruptura da placa, há exposição de substâncias trombogênicas da camada subendotelial (especialmente o fator tecidual, o fator de Von-Willebrand e colágeno) à luz vascular, desencadeando adesão, ativação e agregação plaquetárias. Posteriormente, pode ocorrer ativação da cascata de coagulação com produção local de trombina e fibrina, culminando na trombose arterial.

1.3. DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA E DIABETES MELLITUS

A doença arterial coronariana é a principal causa de mortalidade em pacientes diabéticos. Nesses indivíduos, a DAC é geralmente mais avançada no momento do diagnóstico e frequentemente apresenta prognóstico desfavorável. Além disso, pacientes com diabetes têm alta incidência de DAC oculta, evidenciada através de uma maior taxa de infarto silencioso do miocárdio (ISM) e normalmente sem associação de angina, provavelmente devido à neuropatia diabética autonômica [4,5]. Esses fatores vêm aumentando o interesse na investigação da DAC antes da sua primeira expressão clínica em pacientes diabéticos e testes não-invasivos têm sido defendidos como uma ferramenta essencial para a detecção precoce da doença[6].

Em geral, os indivíduos com diabetes têm pelo menos duas a quatro vezes maior risco de eventos cardiovasculares quando comparados com indivíduos pareados por

idade sem diabetes. Estima-se que a prevalência de infarto silencioso do miocárdio neste grupo varie de 10% a 20% em comparação a 1% a 4% estimados para populações não diabéticas [7]. Após o infarto do miocárdio (IM), os pacientes diabéticos têm morbidade e mortalidade duas a três vezes maiores. O alto risco de DAC nesses pacientes levou a *American Heart Association* não só a considerar o diabetes um importante fator de risco independente para o desenvolvimento de DAC como a estabelecer que o diabetes é uma doença cardiovascular [8].

A principal etiologia para a mortalidade e grande morbidade dos diabéticos é a aterosclerose. A hipótese para a lesão inicial da aterosclerose é a disfunção endotelial, pelo reconhecimento de que o endotélio desempenha papel fundamental na manutenção das características de fluidez do sangue, tônus e permeabilidade vascular. O óxido nítrico é um derivado do endotélio e constitui o principal protetor contra a moléstia aterosclerótica por inibir as diversas vias envolvidas na aterogênese. A disfunção endotelial tem sido documentada no diabetes mellitus, em indivíduos com resistência à insulina ou com alto risco para desenvolver DM2. A hiperglicemia está associada ao aumento do estresse oxidativo, levando a um incremento na formação de radicais de oxigênio, tais como o superóxido, que reagem com o óxido nítrico derivado do endotélio, resultando na sua degradação. No DM1 o estado de hiperglicemia predispõe à alteração endotelial, mas não é suficiente para causá-la, sendo que outros agentes devem estar envolvidos no desencadeamento desta disfunção. No DM2, os efeitos do envelhecimento, hipertensão arterial, dislipidemia e outros fatores habitualmente estão presentes e, diferentemente do DM1, a lesão endotelial pode ser

observada ainda no estágio do diabetes com predomínio de resistência insulínica, portanto, muito antes da vasculopatia manifesta[9]. (Figura 2)

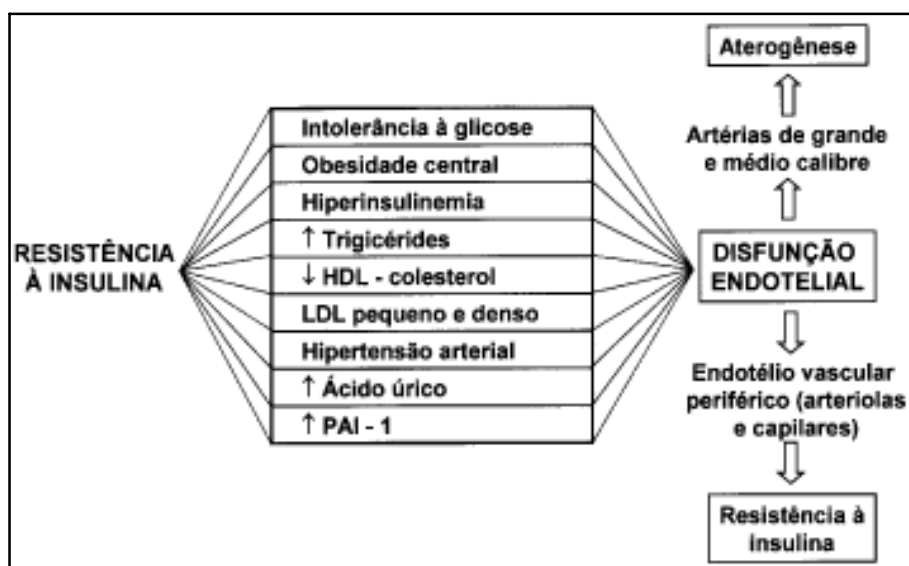


Figura 2. Síndrome da resistência à insulina e disfunção endotelial.

Fonte: Wajchenberg, BL [9].

1.3.1. PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO DE DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA NO DIABETES TIPO 1

O acompanhamento a longo prazo de pacientes com DM 1 demonstrou que os primeiros casos de manifestação clínica da DAC ocorrem no final da terceira ou quarta década de vida, independentemente se o diabetesse desenvolveu no início da infância ou na fase final da adolescência. O risco da DAC aumenta rapidamente depois dos 40 anos de idade, e aos 55 anos de idade, 35% dos homens e mulheres com diabetes tipo 1 morrem de DAC, em comparação com 8% dos indivíduos da mesma idade, sem diabetes [10].

A nefropatia diabética ocorre em aproximadamente 30% a 40% dos pacientes com diabetes tipo 1, aumentando acentuadamente a prevalência da DAC [11]. Os pacientes com DM1, acompanhados desde o início da microalbuminúria, desenvolveram DAC com frequência oito vezes maior que os pacientes sem microalbuminúria. Na presença de nefropatia diabética, vários mecanismos contribuem para o processo aterosclerótico: hipertensão arterial, anormalidades lipídicas, fibrinólise e alterações na coagulação, detectáveis nos estádios iniciais da doença, mesmo na vigência de função renal ainda normal. O risco de desenvolvimento de nefropatia diabética é determinado apenas em parte pelo controle glicêmico, sendo altamente influenciado pela suscetibilidade genética [12].

Estudos recentes mostraram que as associações entre a inserção de enzima de conversão da angiotensina/polimorfismo de deleção (ECA I/D), que afetam potencialmente o nível de angiotensinas e citocinas nos rins, podem afetar o desenvolvimento de doenças renais em pacientes diabéticos tipo 1. O mesmo polimorfismo foi vinculado ao IM em pacientes sem diabetes, bem como em pacientes com diabetes tipo 1 [13] e tipo 2 [14].

1.3.2. PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO DE DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA NO DIABETES TIPO 2

O diabetes tipo 2 aumenta de duas a quatro vezes o risco relativo da incidência de doença cardiovascular, em comparação com o risco na população em geral. O

aumento do risco cardiovascular é particularmente alto em mulheres diabéticas, sendo que naquelas que estão em pré-menopausa, a proteção contra a aterosclerose se perde quase que totalmente [15].

Enquanto os fatores de risco tradicionais como: predisposição genética, obesidade, hipertensão arterial, sedentarismo, dislipidemia e tabagismo, exercem papel importante no desenvolvimento da aterosclerose em indivíduos com diabetes, a taxa de mortalidade cardiovascular e de morbidez em pessoas diabéticas excede em 50% a taxa prevista para esses fatores de risco. Portanto, outros fatores de risco não tradicionais podem ser responsáveis por esta discrepância. Estes fatores incluem: resistência insulínica, níveis de insulina, hiperglicemia, macroalbuminúria, níveis de homocisteína, aumento dos fatores pró-trombóticos e pró-inflamatórios.

Portanto, o diabetes está associado a um risco aumentado de eventos coronarianos agudos, pior resposta à intervenção e menor taxa de sobrevivência a longo prazo e esses fatos poderiam justificar a realização de exames de rastreamento para detecção precoce e intervenção adequada da doença arterial coronariana a fim de diminuir a morbi-mortalidade desses pacientes [16].

1.4. CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA

A cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) é um exame não-invasivo que avalia a perfusão miocárdica em condições de repouso e sob *stress*, físico ou

farmacológico, e fornece informações importantes sobre a presença e a extensão de possíveis coronariopatias.

Basicamente, um traçador com afinidade pelas células miocárdicas, o fármaco, é marcado com um isótopo radioativo e este conjunto, o radiofármaco, é injetado no paciente para que o músculo cardíaco seja visualizado através de uma câmara de cintilação. O isótopo mais utilizado em medicina nuclear, devido a suas convenientes características de meia-vida e afinidade por diversos tipos de moléculas, é o tecnécio-99 metaestável (^{99m}Tc). A transformação de tecnécio-99 metaestável em tecnécio-99 (^{99}Tc) é seguida pela liberação de energia na forma de emissão de radiação gama (140 keV), a qual é utilizada na aquisição de imagens.

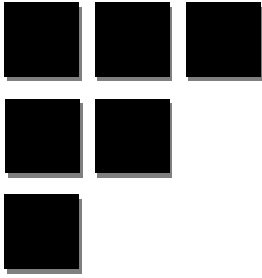
O fármaco mais utilizado em nosso meio para a realização da cintilografia de perfusão miocárdica é o sestamibi (2-metoxiisobutil isonitrila), o qual é um cátion monovalente lipofílico. Suas outras aplicações clínicas estão relacionadas a cintilografias de paratireóides e de mama e a estudos de viabilidade tumoral. Também podem ser utilizados para a CPM outros fármacos marcados com ^{99m}Tc , como o tetrofosmin e o radioisótopo tálio-201.

Os pacientes diabéticos assintomáticos com risco aumentado de DAC podem se beneficiar da cintilografia miocárdica porque este teste cintilográfico, além de apresentar elevada sensibilidade, mede e estratifica o risco cardíaco do paciente custoe efetivamente. Portanto, este exame é uma boa alternativa à cineangiocoronariografia ou ao teste ergométrico [17]. Mesmo assim, vários autores têm utilizado a

cineangiocoronariografia como padrão-ouro para DAC [6,18]. No entanto, esses estudos não levam em consideração a fisiopatologia microvascular do diabetes mellitus para a qual a cineangiocoronariografia e o ECG de *stress* têm uma menor sensibilidade [8]. De fato, há evidências consistentes de que o diabetes provoca alterações na regulação da função vasodilatadora coronariana tanto nos vasos epicárdicos quanto nos de resistência coronária, alterações essas que estão presentes antes do aparecimento da doença arterial coronariana obstrutiva [19].

Da mesma forma, a neuropatia autonômica, uma complicação diabética, também modula a perfusão do miocárdio e está associada a anormalidades da perfusão [5]. Deste modo, a imagem funcional pode identificar com maior precisão a disfunção endotelial na microcirculação coronariana em pacientes diabéticos.

Considerando que a CPM é relativamente cara para ser usada indiscriminadamente como um teste de rastreamento, é necessário selecionar subgrupos de pacientes diabéticos que apresentem um risco aumentado de DAC e que efetivamente possam se beneficiar do rastreamento sistemático de alterações na perfusão miocárdica.

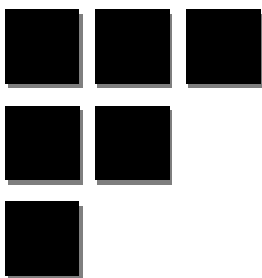


2. HIPÓTESES



2. HIPÓTESES

- 2.1. Pacientes diabéticos sem diagnóstico anterior de doença arterial coronariana e sem sintomatologia podem apresentar alterações da perfusão miocárdica.
- 2.2. Existem subgrupos de pacientes diabéticos tipos 1 e 2 com maior probabilidade de desenvolver defeitos perfusionais miocárdicos.



3. OBJETIVOS



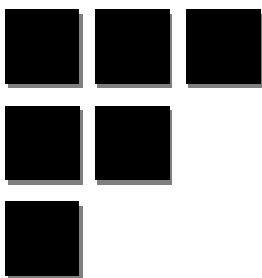
3.1. OBJETIVO GERAL

3.1.1. Avaliar a perfusão miocárdica em pacientes portadores de DM1 e DM2 sem diagnóstico prévio ou sintomatologia de doença arterial coronariana ou acidente vascular cerebral.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1. Estimar o risco cardíaco desses pacientes para eventos precoces através da quantificação da cintilografia de perfusão miocárdica.

3.2.2. Determinar possíveis preditores clínicos e laboratoriais de uma cintilografia de perfusão miocárdica alterada nesses pacientes.



4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP e todos os pacientes assinaram um termo de consentimento escrito.

Os riscos da punção venosa são geralmente mínimos: dor e infecção, resultantes do procedimento da injeção do radiofármaco e da coleta de sangue venoso periférico para os exames laboratoriais. Estes riscos foram minimizados através do uso de material descartável. A dose efetiva de radiação resultante do procedimento é pequena. Os participantes foram informados de todos os procedimentos que seriam realizados, bem como tiveram assegurados o sigilo quanto a sua identidade e os resultados da pesquisa.

4.2. CASUÍSTICA

Durante um período de 12 meses, foram estudados 59 pacientes, obedecendo os critérios de inclusão e de exclusão. Os pacientes foram convidados por endocrinologistas a participar do estudo durante suas consultas de rotina nos ambulatórios especializados de diabetes do Hospital das Clínicas da UNICAMP.

4.2.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão foram: diagnóstico de diabetes tipo 1 ou diabetes tipo 2 (de acordo com os critérios da *American Diabetes Association* [1]); e idade entre 18 e 75 anos.

4.2.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão foram: presença de diagnóstico prévio, sintomatologia clínica ou sinais eletrocardiográficos de doença arterial coronariana; história de infarto do miocárdio, revascularização miocárdica ou insuficiência cardíaca; diagnóstico prévio de acidente vascular cerebral; e gravidez.

4.2.3. AVALIAÇÃO CLÍNICA

Os pacientes foram avaliados clinicamente por endocrinologista e médico nuclear através das seguintes variáveis: sexo, idade, tipo de diabetes, tempo de doença, tratamento (insulina, insulina e antidiabéticos orais ou uso de outros medicamentos orais), controle metabólico do diabetes, hipertensão arterial sistêmica (aumento ≥ 140 mmHg para a pressão arterial sistólica e/ou ≥ 90 mmHg para a pressão arterial diastólica ou tratamento com droga anti-hipertensiva), tabagismo, índice de massa corpórea (IMC; valor normal: 20 a 25 kg/m²), atividade física regular, história familiar de DAC, dislipidemia ou tratamento hipolipemiante, e presença de nefropatia, retinopatia

e/ou neuropatia periférica diabéticas. Relatórios de fundoscopia realizada por um oftalmologista do mesmo hospital foram utilizados para avaliar possível diagnóstico e estágio de retinopatia diabética. A presença de neuropatia foi determinada utilizando-se: teste de percepção vibratória com diapásão de 128 Hz em 2 pontos dos pés (base do hálux e maléolo); teste de pressão através de monofilamento de 10 g da Semmes-Weinstein em 7 locais de ambos os pés; e pesquisa dos reflexos dos tendões de Aquiles. A irrigação arterial adequada dos pés foi determinada através da palpação dos pulsos arteriais pediosos e tibiais posteriores.

4.2.4. AVALIAÇÃO LABORATORIAL

A avaliação laboratorial incluiu dosagem de hemoglobina glicosilada sérica (bom controle HbA1c<7%), colesterol total (valor normal: <200 mg/dl), colesterol LDL (valor normal: <100 mg/dl), colesterol HDL (valor normal: > 40 mg/dl para homens e >50 mg/dl para mulheres), triglicérides (valor normal: <150 mg/dl), albuminúria (microalbuminúria: ≥30-299 mg/g de creatinina e macroalbuminúria: ≥300 mg/g de creatinina) [20]. Os achados clínico-laboratoriais estão resumidos na tabela 1.

Tabela 1. Características clínicas e laboratoriais dos 59 pacientes.		
Características	DM2	DM1
n	43	16
Sexo (M/F)	10 M / 33 F	5 M / 11 F
Idade (anos)	54,7 ± 8,9 (34 a 74)	35,1 ± 7,6 (26 a 50)
IMC (Kg/m ²)	30,9 ± 6,3	27,0 ± 5,2
Duração do DM (anos)	13,6 ± 7,7	16,3 ± 5,9
Tratamento		
- Anti-diabéticos orais (ADOs) (%)	34,8 (15/43)	0 (0/16)
- Insulina + ADOs (%)	51,2 (22/43)	12,5 (2/16)
- Insulina (%)	14,0 (6/43)	87,5 (14/16)
HbA _{1c} (%)	8,8 ± 1,8	9,1 ± 1,9
Retinopatia (%)	48,8 (21/43)	50 (8/16)
Nefropatia (%)		
- Microalbuminúria	23,2 (10/43)	12,5 (2/16)
- Macroalbuminúria	27,9 (12/43)	25 (4/16)
Neuropatia periférica (%)	55,8 (24/43)	43,7 (7/16)
Tabagismo (%)	20,9 (9/43)	18,7 (3/16)
Dislipidemia (%)	79,0 (34/43)	62,5 (10/16)
Hipertensão arterial (%)	90,6 (39/43)	62,5 (10/16)
História familiar de DAC (%)	41,8 (18/43)	25 (4/16)

Dados descritos em média ± desvio-padrão (DP) ou % dos pacientes acometidos. DAC, doença arterial coronariana.

4.2.5. CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA COM SESTAMIBI-^{99m}Tc

Todos os pacientes foram submetidos à cintilografia de perfusão miocárdica com sestamibi-^{99m}Tc (CPM). Os pacientes foram orientados a suspender o uso de xantinas/caféina e nitratos um dia antes, beta-bloqueadores três dias antes e bloqueadores dos canais de cálcio cinco dias antes da cintilografia. Foi utilizado o protocolo de 1 dia: aquisição das imagens em repouso e após *stress* realizadas no

mesmo dia. Primeiramente, foram adquiridas imagens tomográficas (SPECT) após a injeção de 10 mCi (370 MBq) de sestamibi-^{99m}Tc em repouso, com os seguintes parâmetros: colimador de alta resolução, matriz 64x64, variação angular de 186°, 6° a cada passo. Os pacientes foram então submetidos ao *stress* pelo cardiologista (físico ou farmacológico com dipiridamol) e receberam uma injeção de 30 mCi (1.110 MBq) no pico do *stress*. Mais tarde, a aquisição das imagens tomográficas de *stress* seguiu os mesmos parâmetros da câmara de cintilação, mas também foram sincronizadas ao ECG (*gated*-SPECT). A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi calculada a partir dessas imagens. Ao longo do estudo, foram registrados eletrocardiogramas em repouso e após o *stress*, os quais foram analisados pelo cardiologista. Todos os pacientes que apresentaram defeitos de perfusão na parede inferior na imagem de *stress*, repetiram a aquisição em decúbito ventral (prona) para afastar a presença de artefatos por atenuação diafragmática. Todas as cintilografias miocárdicas foram analisadas visualmente por dois médicos nucleares e, em caso de alteradas, quantificadas com o método de 17 segmentos[21].

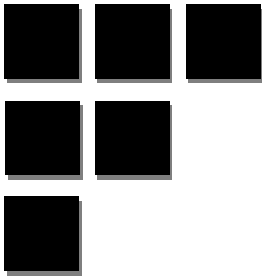
4.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada com o *software* SAS (SAS Institute Inc, 1999-2001, Cary, NC, E.U.A.) pela equipe de estatística da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Num primeiro momento, os dados dos dois grupos de pacientes, DM1 e DM2, foram analisados conjunta e estatisticamente através da estatística descritiva (média, desvio padrão, mínimo, mediana e máximo) para variáveis contínuas e tabelas de frequências para variáveis categóricas. O teste do Qui-quadrado e o teste exato de Fisher foram utilizados para comparar as variáveis categóricas entre os dois grupos (CPM normal e CPM alterada) e o teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar as variáveis numéricas devido à falta de distribuição normal das variáveis. Para determinar os fatores de risco independentes relacionados com isquemia e/ou defeito fixo, foi realizada análise de regressão logística, utilizando modelos de análise univariada e múltipla, com critério *stepwise* de seleção de variáveis. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Após essa primeira avaliação, optamos por submeter os dados dos diabéticos tipo 2 a uma nova análise estatística separadamente, sem incluir os pacientes DM1. Novamente, foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas e estatísticas descritivas das variáveis contínuas, realização dos testes Qui-Quadrado, exato de Fisher e Mann-Whitney, além de análises de regressão logística. O nível de significância adotado para os testes estatísticos continuou sendo de 5% ($p < 0,05$).

Determinamos ainda, através da análise da curva ROC (*receiver operating characteristic curve*), o ponto de corte para a idade em função da presença de alteração perfusional na cintilografia miocárdica, a fim de maximizar sensibilidade e especificidade.



5. RESULTADOS

Dos 59 pacientes prospectivamente estudados, 16 pacientes eram diabéticos tipo 1 e 43, diabéticos tipo 2. Quarenta e quatro eram mulheres e 15 eram homens. A idade variou de 26 a 74 anos (média $49,4 \pm 12,2$ anos) e a duração média da doença foi de $14,3 \pm 7,2$ anos (Tabela 1).

A cintilografia de perfusão miocárdica apresentou alteração em 15/59 pacientes (25,4%): 12 com defeitos de perfusão (02/16 DM1 e 10/43 DM2) e 3 com disfunção ventricular esquerda, definida por fração de ejeção inferior a 45% (3/43 DM2). Para a análise estatística, num primeiro momento, foi considerado alterado o grupo de diabéticos tipo 1 e tipo 2 com defeitos perfusionais ($n = 12$), uma vez que a disfunção ventricular esquerda isolada pode representar miocardiopatia diabética ou hipertensiva, em vez de isquemia silenciosa verdadeira. Portanto, em nosso estudo, o termo “isquemia silenciosa” se refere a pacientes com anormalidades de perfusão miocárdica.

Entre os pacientes com defeitos perfusionais ($n = 12$), 2 apresentaram defeitos fixos e 10 deles, defeitos transitórios (isquemia). Considerando-se a quantificação de 17 segmentos [21] e estabelecendo um corte de 10%, identificamos 7 casos de baixo risco (quantificação $<10\%$) e 5 casos de alto risco (quantificação $\geq 10\%$), incluindo um paciente com TID (*transient ischemic dilation* ou dilatação isquêmica transitória), que também foi considerado de alto risco, embora não tenha sido possível quantificá-lo pelo mesmo método. Ainda considerando esses subgrupos, tivemos 3 pacientes apresentaram disfunção ventricular esquerda (FEVE $<45\%$), associada ao defeito de perfusão (Tabela 2).

Tabela 2. Características dos 12 pacientes com defeitos perfusionais.										
Pcts	Sexo	Idade	Tipo DM	Nefropatia	Retinopatia	Neuropatia periférica	ECG <i>Stress</i>	FEVE (%)	CPM	Quant.* (%)
1	F	46	1	Macro	+	+	Normal	52	Isquemia	7
2	F	35	1	-	-	-	Normal	56	Isquemia	6
3	F	58	2	-	-	+	Normal	69	Isquemia	6
4	F	46	2	Macro	+	+	Alterado	43	Isquemia	6
5	M	74	2	Micro	+	+	Alterado	52	Isquemia	7
6	F	61	2	Micro	+	+	Alterado	56	Isquemia	37
7	M	46	2	Macro	+	+	Alterado	39	Hipoperf. Persistente	12
8	F	55	2	Micro	+	+	Normal	55	Isquemia	12
9	M	66	2	Macro	+	+	Normal	52	Isquemia	6
10	F	68	2	Macro	+	+	Normal	47	Hipoperf. Persistente	12
11	F	58	2	-	+	+	Normal	>70	TID	-
12	M	72	2	Macro	-	-	Alterado	33	Isquemia	9

Pcts, pacientes; Micro, microalbuminúria; Macro, macroalbuminúria; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; CPM, cintilografia de perfusão miocárdica; TID, *transient ischemic dilation* ou dilatação isquêmica transitória.

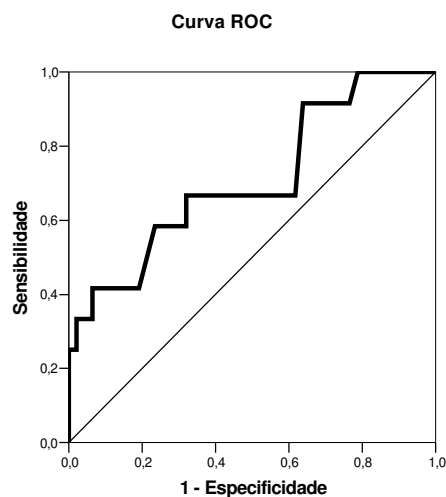
* Quantificação com o método dos 17 segmentos [21].

Ainda neste subgrupo de pacientes com cintilografia miocárdica alterada, observamos 5 pacientes com testes de *stress* isquêmicos (1 exercício físico e 4 dipiridamol) e 7 pacientes com testes de *stress* normais (3 exercício físico e 4 dipiridamol). Por outro lado, no grupo com cintilografia normal, 41 pacientes tiveram testes de *stress* normais (28 exercício físico e 13 dipiridamol) e 6 pacientes tiveram testes de *stress* isquêmicos (4 exercício físico e 2 dipiridamol).

A análise da curva ROC para a idade, usando a presença de isquemia silenciosa como padrão-ouro, revelou o ponto de corte que maximiza sensibilidade e especificidade, obtendo-se 60 anos (Gráfico 3). Similarmente, a análise comparativa da idade (variável contínua) entre os grupos com e sem isquemia silenciosa na amostra

total revelou uma mediana de 58,0 anos para o grupo de pacientes com alterações perfusionais ($p = 0,026$; teste de Mann Whitney).

Gráfico 3. Curva ROC para idade em função da isquemia silenciosa (amostra total).



Idade (anos) – Amostra total (n=59)
*AUC: 0,709; IC 95%: (0,535; 0,884); **P=0,026***
*Ponto de Corte: **Idade ≥ 60,5 anos***
Sensib: 41,7%; Especif: 93,6%

A prevalência de testes de triagem positivos para isquemia silenciosa variou de acordo com o tipo de diabetes. No grupo de DM1, 2 dos 16 pacientes (12,5%) tiveram testes de perfusão anormais (ambas do sexo feminino, com 35 e 46 anos e duração do diabetes de 17 e 18 anos, respectivamente). O ECG de esforço foi normal nessas 2 pacientes. Retinopatia, nefropatia e neuropatia periférica estavam presentes na primeira paciente e ausentes na segunda. No grupo de DM2, 10 dos 43 pacientes (23,25%), incluindo 4 homens e 6 mulheres, tiveram testes positivos (2 com defeitos fixos e 8 isquêmicos). As idades dos pacientes variaram entre 46 e 74 anos e o tempo máximo de duração da doença foi de 28 anos. O ECG de *stress* estava alterado em metade

desses 10 pacientes. Diferentemente do grupo de DM1, retinopatia e nefropatia estavam presentes em 80% e neuropatia em 90% dos pacientes diabéticos tipo 2 com anormalidades perfusionais. No entanto, essas diferentes taxas de prevalência entre os grupos DM1 e DM2 não puderam ser analisadas estatisticamente devido ao número reduzido de pacientes com DM1 incluídos no estudo (Tabela 2).

Tabela 4. Características clínicas dos pacientes com ou sem doença coronariana silenciosa.			
	Perfusão Alterada	p	Perfusão Normal
n	12		47
Sexo (M/F)	4/8	NS	11/36
Idade (<60/≥ 60 anos)	7/5	p = 0,022*	42/5
Tipo do DM (1/2)	2/10	NS	14/33
IMC (<25/≥25 Kg/m ²)	1/11	NS	10/37
Duração da doença (<15/ ≥15 anos)	5/7	NS	26/21
Uso de insulina (Sim/Não)	9/3	NS	35/12
HbA _{1c} (<7/≥7%)	3/9	NS	7/40
Retinopatia (Sim/Não)	9/3	p = 0,045**	20/27
Nefropatia (Sim/Não)	9/3	p = 0,032**	19/28
- Microalbuminúria	3/9	NS	9/19
- Macroalbuminúria	6/9	NS	10/19
Neuropatia (Sim/Não)	10/2	p = 0,017**	21/26
Tabagismo (Sim/Não)	4/8	NS	8/39
Hipertensão (Sim/Não)	12/0	NS	37/10
Dislipidemia (Sim/Não)	9/3	NS	35/12
História familiar de DAC (Sim/Não)	4/8	NS	18/29
Atividade física regular (Sim/Não)	3/9	NS	8/39
ECG de <i>stress</i> positivo para isquemia (Sim/Não)	5/7	NS	7/40

NS, não significativo; DAC, doença arterial coronariana

* teste exato de Fisher (p < 0,05)

** teste do Qui-Quadrado (p < 0,05)

Considerando os 12 pacientes com cintilografia miocárdica alterada (2 DM1 e 10 DM2), a análise estatística das variáveis categóricas utilizando o teste do Qui-quadrado e o teste exato de Fisher revelou serem preditores estatisticamente significativos da presença de isquemia silenciosa em diabéticos: idade igual ou superior a 60 anos ($p = 0,022$), retinopatia ($p = 0,045$), nefropatia ($p = 0,032$) e neuropatia periférica ($p = 0,017$). (Tabela 4)

Por outro lado, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, com e sem isquemia, em relação ao sexo, IMC, duração da diabetes, tipo de tratamento, nível da HbA1c, dislipidemia, hipertensão arterial, tabagismo, ECG de *stress* alterado, atividade física regular e história familiar de DAC.

Tabela 5. Análise de regressão logística univariada para isquemia ($p < 0,05$).					
	CPM alterada n=12	CPM normal n=47	p	OR	IC 95% OR
Idade (<60/≥ 60 anos)	7/5	42/5	0,017	6,0	1,37-26,24
ECG de <i>stress</i> positivo p/ isquemia (Sim/Não)	5/7	7/40	0,049	4,08	1,01-16,56
Nefropatia (Sim/Não)	9/3	19/28	0,042	4,42	1,06-18,48
- Microalbuminúria	3/9	9/19	NS	3,11	0,53-18,22
- Macroalbuminúria	6/9	10/19	0,031	5,60	1,17-26,72
Neuropatia (Sim/Não)	10/2	21/26	0,028	6,19	1,22-31,39

CPM, Cintilografia de perfusão miocárdica; OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança; NS, não significativo.

A análise de regressão logística univariada mostrou serem preditores estatisticamente significativos de isquemia silenciosa: idade igual ou superior a 60 anos ($p = 0,017$ e $OR = 6,0$), ECG de *stress* alterado ($p = 0,049$ e $OR = 4,08$), presença de nefropatia ($p = 0,042$ e $OR = 4,42$) e presença neuropatia periférica ($p = 0,028$ e $OR = 6,19$). Além disso, foi observada uma significativa correlação entre isquemia silenciosa e nefropatia macroalbuminúrica ($p = 0,031$ e $OR = 5,60$). (Tabela5)

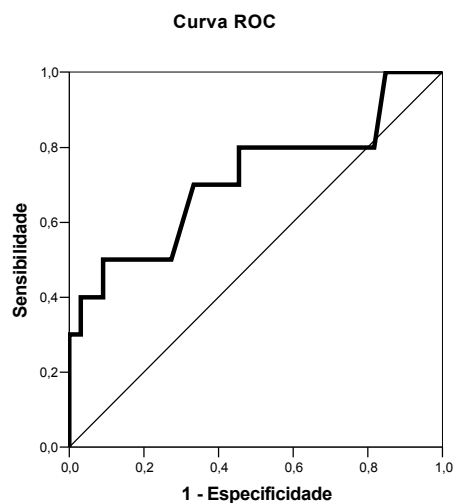
A análise de regressão logística múltipla mostrou que as variáveis que melhor se correlacionam com isquemia silenciosa nos pacientes diabéticos estudados são: idade igual ou superior a 60 anos ($p = 0,039$ e $OR = 5,21$) e presença de neuropatia periférica ($p = 0,045$ e $OR = 5,54$). (Tabela 6)

Tabela 6. Análise de regressão logística múltipla para isquemia ($p < 0,05$).					
	CPM alterada n=12	CPM normal n=47	p	OR	IC 95% OR
Idade (<60/≥ 60 anos)	7/5	42/5	0,039	5,21	1,09-24,96
Neuropatia (Sim/Não)	10/2	21/26	0,045	5,54	1,04-29,58

CPM, Cintilografia de perfusão miocárdica; OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança.

Como o reduzido número de pacientes com DM1 incluídos no estudo não possibilitou uma análise estatística individual deste subgrupo, realizamos uma análise individual apenas do subgrupo de pacientes com DM2.

Gráfico 7. Curva ROC para idade em função da isquemia silenciosa (pacientes DM2).



Idade (anos) – Diabéticos tipo 2 (n=43)
AUC: 0,715; IC 95%: (0,509; 0,922); **P=0,041**
Ponto de Corte: **Idade ≥ 60,5 anos**
Sensib: 50,0%; Especif: 90,9%

A análise da curva ROC para a idade nos pacientes DM2, usando a presença de isquemia silenciosa como padrão-ouro, revelou o mesmo ponto de corte de 60 anos (Gráfico 7). Do mesmo modo, a análise comparativa da idade (variável contínua) entre os grupos com e sem isquemia silenciosa revelou uma mediana de 59,5 anos para o grupo de pacientes DM2 com alterações perfusionais ($p = 0,041$; teste de Mann Whitney).

Tabela 8. Características clínicas dos pacientes DM2 com ou sem doença coronariana silenciosa.			
	Perfusão Alterada	p	Perfusão Normal
n	10		33
Sexo (M/F)	4/6	NS	6/27
Idade (<60/≥ 60 anos)	5/5	p = 0,036*	28/5
IMC (<25/≥25 Kg/m ²)	1/9	NS	4/29
Duração da doença (<15/ ≥15 anos)	5/5	NS	20/13
Uso de insulina (Sim/Não)	7/3	NS	21/12
HbA _{1c} (<7/≥7%)	3/7	NS	6/27
Retinopatia (Sim/Não)	8/2	p = 0,034**	13/20
Nefropatia (Sim/Não)	8/2	NS	14/19
- Microalbuminúria	3/8	NS	7/14
- Macroalbuminúria	5/8	NS	7/14
Neuropatia (Sim/Não)	9/1	p = 0,026*	15/18
Tabagismo (Sim/Não)	3/7	NS	6/27
Hipertensão (Sim/Não)	10/0	NS	29/4
Dislipidemia (Sim/Não)	7/3	NS	27/6
História familiar de DAC (Sim/Não)	4/6	NS	14/19
Atividade física regular (Sim/Não)	2/8	NS	6/27
ECG de <i>stress</i> positivo para isquemia (Sim/Não)	5/5	NS	6/27

NS, não significativo; DAC, doença arterial coronariana

* teste exato de Fisher (p < 0,05)

Ainda considerando apenas os 10 pacientes DM2 com cintilografia miocárdica alterada, a análise estatística das variáveis categóricas utilizando o teste exato de Fisher revelou serem preditores estatisticamente significativos da presença de isquemia silenciosa em diabéticos tipo 2: idade igual ou superior a 60 anos (p=0,036), presença de retinopatia diabética (p = 0,034) e presença de neuropatia periférica (p = 0,026) (Tabela 8). Diferentemente da análise estatística da amostra total, que avaliou os

pacientes DM1 e DM2 conjuntamente, a presença de nefropatia diabética não foi estatisticamente significativa quando analisados isoladamente os pacientes diabéticos tipo 2.

Já a análise de regressão logística univariada mostrou serem preditores estatisticamente significativos de isquemia silenciosa em pacientes DM2: idade igual ou superior a 60 anos ($p = 0,031$ e $OR = 5,6$), presença de retinopatia diabética ($p = 0,036$ e $OR = 6,15$), neuropatia periférica ($p = 0,032$ e $OR = 10,8$) e nefropatia macroalbuminúrica ($p = 0,043$ e $OR = 6,79$). (Tabela 9)

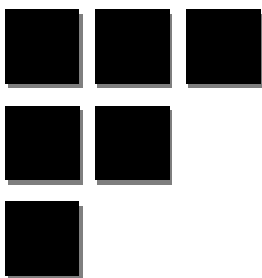
Tabela 9. Análise de regressão logística univariada para isquemia em pacientes DM2 ($p < 0,05$).					
	CPM alterada n=10	CPM normal n=33	p	OR	IC 95% OR
Idade (<60/≥ 60 anos)	5/5	28/5	0,031	5,6	1,17-26,72
Retinopatia (Sim/Não)	8/2	13/20	0,036	6,15	1,13-33,67
Nefropatia (Sim/Não)	8/2	14/19	NS	5,43	0,99-29,61
- Microalbuminúria	3/8	7/14	NS	4,07	0,56-29,73
- Macroalbuminúria	5/8	7/14	0,043	6,79	1,06-43,36
Neuropatia (Sim/Não)	9/1	15/18	0,032	10,8	1,23-95,21

CPM, Cintilografia de perfusão miocárdica; OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança; NS, não significativo.

Finalmente, a análise de regressão logística múltipla mostrou que a variável que melhor indica possível isquemia silenciosa em pacientes diabéticos DM2 é a presença de neuropatia periférica ($p = 0,032$ e $OR = 10,8$). (Tabela 10)

Tabela 10. Análise de regressão logística múltipla para isquemia em pacientes DM2 (p < 0,05).					
	CPM alterada n=10	CPM normal n=33	p	OR	IC 95% OR
Neuropatia (Sim/Não)	9/1	15/18	0,032	10,8	1,23-95,21

CPM, Cintilografia de perfusão miocárdica; OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança.



6. DISCUSSÃO



O diabetes associa-se a um risco duas a quatro vezes maior de desenvolver DAC em comparação com indivíduos pareados por idade sem diabetes [22,23,24]. Embora as pessoas diabéticas tenham maior prevalência de fatores de risco para DAC (obesidade, dislipidemia e hipertensão arterial), esses fatores de risco são responsáveis por menos da metade do excesso de mortalidade relacionado ao diabetes. Por esta razão, o *Adult Treatment Panel do National Cholesterol Education Program* considera o diagnóstico de diabetes um fator de risco independente para DAC e para maior morbidade e mortalidade após um evento do miocárdio [25].

Muitos estudos têm sido desenhados para avaliar a presença de isquemia miocárdica silenciosa (IS) em pacientes diabéticos assintomáticos e suas taxas de prevalência variam de 9% a 57% [5,18,26-35]. A razão desta grande variação está provavelmente relacionada a diferenças nas populações estudadas, incluindo a idade dos pacientes, a duração da doença, critérios de inclusão e exclusão e de definição e diagnóstico da isquemia silenciosa. Dois grandes estudos retrospectivos recentes do Cedars Sinai (n=826) [36] e da Clínica Mayo (n=1427) [37] relataram CPM alterada em 39% e 58% de diabéticos assintomáticos, respectivamente. No entanto, estudos retrospectivos podem apresentar limitações, incluindo o viés de seleção de pacientes de alto risco.

O mais importante estudo prospectivo usando cintilografia de perfusão miocárdica, o DIAD (*Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics*) [5], avaliou 1.123 doentes com DM2, com idades entre 50 e 75 anos, sem diagnóstico ou suspeita de doença arterial coronariana. Esses pacientes foram divididos aleatoriamente em dois

grupos: avaliação com cintilografia de perfusão miocárdica e seguimento clínico de 5 anos ou seguimento clínico de 5 anos isolado (sem imagem). Um total de 113 pacientes (22%) apresentou sinais de isquemia miocárdica silenciosa, incluindo 83 com alterações da perfusão miocárdica regional e 30 com perfusão normal, mas presença de outras alterações (depressão do segmento ST no teste com adenosina, dilatação do ventrículo esquerdo ou disfunção ventricular de repouso). Defeitos de perfusão moderados ou grandes estavam presentes em 33 pacientes. Os indicadores mais fortes para testes alterados foram: Valsalva anormal, sexo masculino e duração do diabetes. Outros fatores de risco cardíacos tradicionais ou marcadores inflamatórios e trombóticos não foram preditivos. Os resultados da primeira fase do estudo DIAD sugerem que mais de um em cada cinco pacientes assintomáticos com DM2, com idade entre 50 e 75 anos, apresentam isquemia silenciosa. Considerando que a população do estudo DIAD foi verdadeiramente representativa de pacientes com DM2 assintomáticos, sem qualquer razão clínica para se suspeitar de DAC, a prevalência de isquemia silenciosa indica que pacientes diabéticos totalmente assintomáticos têm, pelo menos, uma probabilidade intermediária de DAC, justificando a triagem através de testes não-invasivos, tais como a cintilografia miocárdica [5].

Em nosso estudo, a prevalência de isquemia silenciosa foi de 20,3%, que é semelhante aos resultados do DIAD e de vários outros estudos da literatura [5,18,32]. Embora a prevalência da isquemia silenciosa tenha sido diferente quando comparados os grupos de DM1 e DM2 (12,5% vs 23,25%, respectivamente), esta diferença não foi estatisticamente significativa, provavelmente devido ao pequeno número de diabéticos tipo 1 estudados.

Tivemos também um predomínio de pacientes do sexo feminino, embora não existam dados na literatura que sugiram a maior prevalência do DM neste sexo. Acreditamos que esse maior número de mulheres na nossa casuística está relacionado à maior disponibilidade das mesmas em participar de protocolos de pesquisa. Um número semelhante de homens e mulheres foi convidado a participar do protocolo, contudo, mais mulheres aceitaram o convite e compareceram à realização da cintilografia miocárdica. Muitos pacientes do sexo masculino que inicialmente concordavam em participar, não compareceram à realização do exame.

As complicações do diabetes têm impacto significativo na sobrevida e qualidade de vida, especialmente em relação à DAC. Rastreamento adequado e intervenção agressiva podem beneficiar significativamente muitos pacientes diabéticos. Além de maior prevalência de DAC, pacientes com diabetes apresentam comprometimento mais difuso e extenso da artéria coronariana e mais frequentemente são portadores de disfunção ventricular esquerda, doença coronária mais avançada no momento do diagnóstico e isquemia silenciosa [38].

Uma meta importante para o rastreamento de diabéticos assintomáticos é a identificação de preditores de exames alterados de modo que o processo seja mais custo-efetivo. Características demográficas e clínicas, fatores de risco tradicionais (obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial, história familiar de DAC, tabagismo, sedentarismo), complicações do diabetes e biomarcadores de inflamação e trombose foram analisados por vários grupos para determinar a real associação com um evento miocárdico isquêmico.

Zellweger et al estudaram 3.664 pacientes assintomáticos, diabéticos e não-diabéticos, e sem diagnóstico prévio de DAC com cintilografia miocárdica e pelo menos um ano de *follow-up* para eventos cardíacos. Os autores mostraram que pacientes com isquemia de alto risco tiveram um pior prognóstico do que pacientes com isquemia silenciosa de menor risco, com taxa de eventos cardíacos de 3,1% e 0,4%, respectivamente. Sexo, idade, diabetes, hipertensão arterial, ECG de repouso alterado, angina, frequência cardíaca máxima, pressão arterial durante teste ergométrico, depressão do segmento ST e *score* de Duke foram preditores independentes de isquemia silenciosa [26].

Por outro lado, características clínicas dos pacientes diabéticos, com exceção de gênero (sexo masculino), bem como tradicionais fatores de risco cardíaco, complicações do diabetes (retinopatia e nefropatia) e marcadores de inflamação e trombose não estiveram significativamente associados à isquemia silenciosa no estudo DIAD [5]. Na população deste estudo, o mais forte preditor de isquemia silenciosa foi redução da resposta da frequência cardíaca à manobra de Valsalva, realizada como parte dos testes de função cardíaca autonômica. A alteração deste exame foi também o fator mais fortemente associado com defeitos de perfusão moderados a grandes, exames que implicam maior preocupação clínica. A associação entre neuropatia autonômica e isquemia assintomática tem sido demonstrada por vários estudos anteriores [39,40,41]. Da mesma forma, não encontramos associação significativa entre duração da doença, tipo e tratamento do diabetes, IMC, tabagismo, atividade física, história familiar de DAC, dislipidemia, hipertensão arterial, controle metabólico do DM (níveis de HbA1c) e presença de isquemia silenciosa. As análises de regressão logística

univariada e múltipla revelaram que a idade igual ou superior a 60 anos, mas não o sexo masculino, foi um forte fator de risco preditivo para isquemia miocárdica. Ambas as análises também mostraram que a neuropatia periférica nos nossos pacientes diabéticos correlacionou-se significativamente com isquemia silenciosa. Apesar de não termos realizado qualquer teste para detecção de neuropatia autonômica, podemos considerar a neuropatia periférica como um preditor de isquemia, uma vez que está presente na maioria dos pacientes com disautonomia diabética.

Nossos resultados também são semelhantes aos estudos realizados por um grupo espanhol [32] e um grupo francês [18]. Na série espanhola de 353 pacientes (217 pacientes diabéticos assintomáticos e 136 controles), os autores concluíram que os diabéticos com idade superior a 60 anos com diagnóstico de neuropatia autonômica e outros fatores de risco cardiovascular devem ser rastreados para a presença de isquemia silenciosa especialmente os portadores de microalbuminúria, um marcador de nefropatia diabética [32]. Enquanto a série francesa de 203 pacientes mostrou que as principais diferenças entre os pacientes DM2 que apresentam lesões coronarianas e os pacientes sem isquemia silenciosa foi uma maior prevalência de macroangiopatia periférica e maior prevalência de retinopatia no primeiro grupo. No entanto, nenhuma correlação foi encontrada entre isquemia silenciosa e duração do diabetes, nível de hemoglobina glicosilada, *status* renal ou fatores de risco cardiovascular, exceto para a história familiar de DAC [18].

A microalbuminúria, um marcador de nefropatia diabética nas fases iniciais, está relacionada à doença cardiovascular nos pacientes DM1 e DM2. Um grupo da Turquia

estudou 50 pacientes diabéticos assintomáticos e os resultados mostraram alterações isquêmicas durante o teste de esforço em 21 pacientes (42%), sendo que a incidência de isquemia miocárdica silenciosa foi significativamente maior entre pacientes com microalbuminúria. Portanto, este estudo sugere que a microalbuminúria pode ser usada como um importante marcador de DAC em pacientes com diabetes mellitus [26]. Em nossa série, quando considerados os dois subgrupos de pacientes, DM1 e DM2, a nefropatia foi um preditor estatisticamente significativo de alterações perfusionais ($p = 0,042$ e $OR = 4,42$), especialmente a nefropatia do tipo macroalbuminúrica ($p = 0,031$ e $OR = 5,6$). Entretanto, a presença de microalbuminúria isolada não foi estatisticamente significativa, provavelmente devido ao número reduzido de pacientes estudados.

O progresso alcançado na detecção e tratamento de DAC permite considerar o rastreamento de isquemia silenciosa, na esperança de que o diagnóstico precoce leve a terapias mais efetivas e à redução das complicações cardiovasculares e mortalidade. No entanto, o benefício do rastreamento sistemático da isquemia silenciosa permanece discutível. Muitos autores têm enfatizado a importância do rastreamento desses pacientes diabéticos assintomáticos de uma forma custo-efetiva [42,43,44]. O desafio para o médico é selecionar os subgrupos de pacientes mais propensos a se beneficiar deste rastreamento [44]. As diretrizes atuais recomendam o rastreamento em pacientes diabéticos assintomáticos selecionados por possuírem alto risco cardiovascular (ou seja, com dois ou mais fatores de risco cardiovascular, ou doença arterial periférica ou carotídea, ou proteinúria). Testes de esforço podem ser recomendados inicialmente, se a frequência cardíaca máxima puder ser alcançada. Nos pacientes com teste ergométrico inconclusivo, a cintilografia de perfusão miocárdica parece ter maior

acurácia do que a ecocardiografia de *stress* [45]. A angiografia coronariana deve ser realizada em caso do teste de esforço positivo [45]. Entretanto, antes de encaminhar um paciente para um procedimento invasivo, devemos nos lembrar do alto índice de eletrocardiogramas de *stress* falso-positivos.

A segunda fase do estudo DIAD (n=1.123), que foi um grande ensaio randomizado e controlado, mostrou que rastrear através da realização de cintilografia miocárdica todos os pacientes diabéticos assintomáticos não é custo-efetivo [46]. A taxa cumulativa de eventos cardíacos foi de apenas 2,9% ao longo de um seguimento de $4,8 \pm 0,9$ anos, para uma média de 0,6% evento ao ano. O valor preditivo positivo de se ter moderados ou grandes defeitos de perfusão miocárdica foi de apenas 12%. Assim, o rastreamento de rotina parece não afetar o resultado geral [46]. No entanto, no decurso do estudo, houve um aumento significativo e equivalente na prevenção médica primária em ambos os grupos, o que pode ser um viés importante. Testes de *stress* fora do protocolo foram realizados durante o seguimento, quando clinicamente indicado em ambos os grupos e, provavelmente, levaram a medidas mais rigorosas para controlar o DM; assim, os pacientes podem ter apresentado um resultado melhor do que o inicialmente esperado.

Portanto, é evidente que, apesar da alta prevalência de DAC na população diabética, rastrear todos os pacientes é muito caro e desnecessário, uma vez que já foi demonstrado que não muda o resultado global. O objetivo é identificar os subgrupos de diabéticos com maior risco de eventos cardíacos futuros para lhes oferecer terapia

intensiva mais agressiva ou cirurgia de revascularização coronária e terapia otimizada [47].

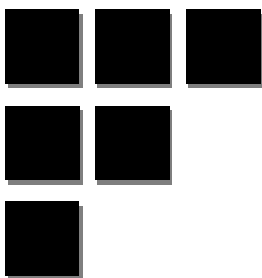
Em nossa série de pacientes com DM1 e DM2, de acordo com a análise de regressão logística univariada, esses subgrupos seriam inicialmente determinados através da idade do paciente igual ou superior a 60 anos, presença de neuropatia periférica, nefropatia, retinopatia e ECG de esforço positivo para isquemia. Quando os mesmos pacientes foram avaliados de acordo com a análise de regressão logística múltipla (ferramenta estatística que aponta qual desses fatores têm maior força quando analisados conjuntamente), os melhores preditores para indicar um estudo de imagem cintilográfica alterada seriam a idade e a presença de neuropatia periférica.

Quando considerada a análise de regressão logística univariada apenas do subgrupo de pacientes DM2, os indivíduos com maior probabilidade de apresentar defeitos perfusionais são os que apresentam idade igual ou superior a 60 anos, presença de retinopatia, neuropatia periférica ou nefropatia macroalbuminúrica. Ao fazermos uma seleção estatística ainda mais precisa, a análise de regressão logística múltipla mostrou que o principal preditor de isquemia silenciosa foi a presença de neuropatia periférica, com um risco 10,8 vezes maior de isquemia silenciosa em um paciente diabético tipo 2 assintomático.

É interessante notar que se considerarmos que pacientes portadores de neuropatia periférica podem também apresentar neuropatia diabética autonômica, já que ambas fazem parte da mesma complicação, nossos resultados provenientes da

análise conjunta de pacientes com DM1 e DM2 e da análise de pacientes com DM2 isoladamente, vêm de encontro aos achados da fase 1 do estudo DIAD [6], em que o mais forte preditor de isquemia silenciosa foi redução da resposta da frequência cardíaca à manobra de Valsalva.

Estudos prospectivos, incluindo os subgrupos de pacientes diabéticos de alto risco para DAC, são necessários para avaliar o real benefício de oferecer a estes pacientes uma terapia mais agressiva.



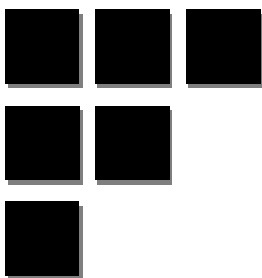
7. CONCLUSÕES



- 7.1. Em nossa população, cerca de um em cada cinco pacientes diabéticos assintomáticos apresentou isquemia silenciosa.
- 7.2. Aproximadamente 40% dos pacientes diabéticos tipo 1 e tipo 2 assintomáticos com isquemia silenciosa, apresentaram alto risco de eventos cardíacos, com defeitos perfusionais iguais ou superiores a 10%.
- 7.3. Os preditores de uma cintilografia miocárdica mostrando alterações perfusionais foram:
- idade igual ou superior a 60 anos;
 - ECG de esforço positivo para isquemia;
 - presença de alguma complicação vascular do diabetes: retinopatia, nefropatia ou neuropatia periférica.
- 7.4. A neuropatia periférica constituiu o principal fator preditor para isquemia silenciosa nos pacientes diabéticos tipo 2 assintomáticos.

IMPLICAÇÃO CLÍNICA

O rastreamento desse subgrupo de diabéticos de alto risco poderia levar à detecção e tratamento precoces da DAC, o que poderia ser útil na redução da morbidade e mortalidade destes pacientes.



8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010 Jan;33 Suppl 1:S62-9.
2. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010 Feb 23;121(7):e46-e215.
3. Ramires, JA; Lage, S; Machado, LA; Pileggi, F. Doença coronária e aterosclerose. São Paulo: Atheneu, 1996.
4. Nesto, RW. Screening for asymptomatic coronary artery disease in diabetes. *Diabetes Care*. 1999 Sep;22(9):1393-5.
5. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Wittlin SD, Heller GV, Filipchuk N, Engel S, Ratner RE, Iskandrian AE; Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes* . 2004 Aug;27(8):1954-61.
6. Kang X, Berman DS, Lewin H, Miranda R, Erel J, Friedman JD, Amanullah AM. Comparative ability of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography to detect coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. *Am Heart J*. 1999 May;137(5):949-57.

7. Mieres JH, Rosman DR, Shaw LJ. The role of myocardial perfusion imaging in special populations: women, diabetics, and heart failure. *Semin Nucl Med*. 2005 Jan;35(1):52-61.
8. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC Jr, Sowers JR. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999 Sep 7;100(10):1134-46.
9. Wajchenberg, BL. Disfunção Endotelial no Diabetes do Tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002;46/5:514-519.
10. Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, Kahn CR. Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications. *N Engl J Med*. 1987 Nov 26;317(22):1390-8.
11. Borch-Johnsen K, Nørgaard K, Hommel E, Mathiesen ER, Jensen JS, Deckert T, Parving HH. Is diabetic nephropathy an inherited complication? *Kidney Int*. 1992 Apr;41(4):719-22.
12. Jensen T, Borch-Johnsen K, Kofoed-Enevoldsen A, Deckert T. Coronary heart disease in young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy: incidence and risk factors. *Diabetologia*. 1987 Mar;30(3):144-8.

13. Tarnow L, Cambien F, Rossing P, Nielsen FS, Hansen BV, Lecerf L, Poirier O, Danilov S, Boelskifte S, Borch-Johnsen K. Insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-I-converting enzyme gene is associated with coronary heart disease in IDDM patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia*. 1995 Jul;38(7):798-803.
14. Keavney BD, Dudley CR, Stratton IM, Holman RR, Matthews DR, Ratcliffe PJ, Turner RC. UK prospective diabetes study (UKPDS) 14: association of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism with myocardial infarction in NIDDM. *Diabetologia*. 1995 Aug;38(8):948-52.
15. Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993 Jun 10;328(23):1676-85.
16. Navare SM, Heller GV. Role of *stress* single-photon emission computed tomography imaging in asymptomatic patients with diabetes. *Am Heart J*. 2004 May;147(5):753-5.
17. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. *Stress* Myocardial perfusion single-photon emission computed tomography is clinically effective and cost effective in risk stratification of patients with a high likelihood of coronary artery disease (CAD) but no known CAD. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jan 21;43(2):200-8.

18. Janand-Delenne B, Savin B, Habib G, Bory M, Vague P, Lassmann-Vague V. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes: who to screen. *Diabetes Care*. 1999 Sep;22(9):1396-400.
19. Campisi R, Di Carli MF. Assessment of coronary flow reserve and microcirculation: a clinical perspective. *J Nucl Cardiol*. 2004 Jan-Feb;11(1):3-11.
20. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2007. *Diabetes Care*. 2007 Jan;30 Suppl 1:S4-41.
21. Berman DS, Abidov A, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Sciammarella MG, Cohen I, Gerlach J, Waechter PB, Germano G, Hachamovitch R. Prognostic validation of a 17-segment score derived from a 20-segment score for myocardial perfusion SPECT interpretation. *J Nucl Cardiol*. 2004 Jul-Aug;11(4):414-23.
22. Le Feuvre C. Coronary artery disease in patients with diabetes. *Presse Med*. 2009 Jun;38(6):964-72.
23. Bax JJ, Bonow RO, Tschöpe D, Inzucchi SE, Barrett E; Global Dialogue Group for the Evaluation of Cardiovascular Risk in Patients With Diabetes. The potential of myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification of asymptomatic patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Aug 15;48(4):754-60.
24. Zellweger MJ. Prognostic significance of silent coronary artery disease in type 2 diabetes. *Herz*. 2006 May;31(3):240-5.

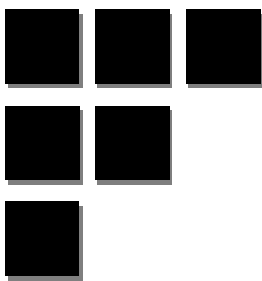
25. National Cholesterol Education Program (NCPE) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002 Dec 17;106(25):3143-421.
26. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Germano G, Berman DS. Threshold, incidence, and predictors of prognostically high-risk silent ischemia in asymptomatic patients without prior diagnosis of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*. 2009 Mar-Apr;16(2):193-200.
27. Yildirimtürk O, Kiliçgedik M, Tuğcu A, Aytekin V, Aytekin S. The relationship of microalbuminuria with left ventricular functions and silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2009 Mar;37(2):91-7.
28. Agarwal AK, Singla S, Singla S, Singla R, Lal A, Wardhan H, Yadav R. Prevalence of coronary risk factors in type 2 diabetics without manifestations of overt coronary heart disease. *J Assoc Physicians India*. 2009 Feb;57:135-42.

29. Fateh-Moghadam S, Reuter T, Htun P, Plöckinger U, Dietz R, Bocksch W. Stress echocardiography for risk stratification of asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Cardiol.* 2009 Jan 9;131(2):288-90.
30. Scholte AJ, Schuijf JD, Kharagijsingh AV, Dibbets-Schneider P, Stokkel MP, Jukema JW, van der Wall EE, Bax JJ, Wackers FJ. Different manifestations of coronary artery disease by stress SPECT myocardial perfusion imaging, coronary calcium scoring, and multislice CT coronary angiography in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Nucl Cardiol.* 2008 Jul-Aug;15(4):503-9.
31. Avignon A, Sultan A, Piot C, Mariano-Goulart D, Thuan Dit Dieudonné JF, Cristol JP, Dupuy AM. Osteoprotegerin: a novel independent marker for silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic patients. *Diabetes Care.* 2007 Nov;30(11):2934-9.
32. Chico A, Tomás A, Novials A. Silent myocardial ischemia is associated with autonomic neuropathy and other cardiovascular risk factors in type 1 and type 2 diabetic subjects, especially in those with microalbuminuria. *Endocrine.* 2005 Aug;27(3):213-7.
33. Mamcarz A, Chmielewski M, Braksator W, Syska-Sumńska J, Janiszewski M, Król J, Kuch M, Kuch J, Dłuiniewski M. Factors influencing cardiac complications in patients with type-2 diabetes mellitus and silent myocardial ischaemia: five-year follow-up. *Pol Arch Med Wewn.* 2004 Dec;112(6):1433-43.

34. Al-Attar AT, Mahussain SA, Sadanandan S. Cardiac tests in asymptomatic type 2 diabetics. *Med Princ Pract.* 2002 Oct-Dec;11(4):171-5.
35. Langer A, Freeman MR, Josse RG, Steiner G, Armstrong PW. Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 1991 May 15;67(13):1073-8.
36. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, et al. Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients. *Eur Heart J.* 2004 Apr;25(7):543-50.
37. Rajagopalan N, Miller TD, Hodg DO, Frye RL, Gibbons RJ. Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomographic imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Jan 4;45(1):43-9.
38. Cuocolo A, Concilio C, Acampa W, Ferro A, Evangelista L, Daniele S, Petretta M. Cardiovascular risk stratification of diabetic patients. *Minerva Endocrinol.* 2009 Sep;34(3):205-21.
39. Vinik AI, Mitchel BD, Maser RE, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy (Technical Review). *Diabetes Care.* 2003 May;26(5):1553-79.

40. Valensi P, Paries J, Attali JR, the French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy: Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and the microangiopathic complications: the French Multicenter study. *Metabolism*. 2003 Jul;52(7):815-20.
41. Lee K, Jang H, Kim Y, Lee EJ, Choe YS, Choi Y, Lee MG, Lee SH, Kim B. Prognostic value of cardiac autonomic neuropathy independent and incremental to perfusion defects in patients with diabetes and suspected artery disease. *Am J Cardiol*. 2003 Dec 15;92(12):1458-61.
42. Miller TD, Redberg RF, Wackers FJ. Screening asymptomatic diabetic patients for coronary artery disease: why not? *J Am Coll Cardiol*. 2006 Aug 15;48(4):761-4.
43. Meyer P. Silent myocardial ischemia in diabetic patients: to screen or not to screen? *Rev Med Suisse*. 2005 Jun 1;1(22):1505-7, 1509-10.
44. Doubell AF. Managing the asymptomatic diabetic patient with silent myocardial ischaemia. *Cardiovasc J S Afr*. 2002 Jul-Aug;13(4):189-93.
45. Barthelemy O, Le Feuvre C, Timsit J. Silent myocardial ischemia screening in patients with diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007 Mar;51(2):285-93.

46. Lawrence H. Young, MD; Frans J. Th. Wackers, MD, PhD; Deborah A. Chyun, MSN, PhD; Janice A. Davey, MSN; Eugene J. Barrett, MD; Raymond Taillefer, MD; Gary V. Heller, MD, PhD; Ami E. Iskandrian, MD; Steven D. Wittlin, MD; Neil Filipchuk, MD; Robert E. Ratner, MD; Silvio E. Inzucchi, MD; for the DIAD Investigators. Cardiac Outcomes After Screening for Asymptomatic Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes. The DIAD Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2009 Apr 15;301(15):1547-55.
47. Beller GA. Noninvasive screening for coronary atherosclerosis and silent ischemia in asymptomatic type 2 diabetic patients: is it appropriate and cost-effective? *J Am Coll Cardiol*. 2007 May 15;49(19):1918-23.



9. ANEXOS



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PACIENTES DIABÉTICOS.

NOME: _____ HC: _____

Declaro que hoje fui entrevistado pelo Dr. _____
que solicitou que eu participasse do protocolo de pesquisa “Análise dos Possíveis Fatores de Risco para a Isquemia Silenciosa em Pacientes Diabéticos”.

O médico esclareceu que:

- 1- Fui convidado a participar do protocolo de pesquisa “Análise dos Possíveis Fatores de Risco para a Isquemia Silenciosa em Pacientes Diabéticos” para avaliar como o Diabetes Mellitus pode afetar o funcionamento do meu coração.
- 2- Os resultados dessa pesquisa podem, futuramente, ajudar no tratamento de cardiopatias em pacientes diabéticos.
- 3- Para participar deste protocolo de pesquisa, passarei por consulta com o endocrinologista e devo colher exames de sangue (em veia periférica) e urina de 24 horas para o controle do Diabetes Mellitus e dislipidemia (elevação dos níveis de gorduras no sangue), que já fazem parte da rotina do meu atendimento no serviço de Endocrinologia.
- 4- Terei que realizar uma cintilografias de perfusão miocárdica no mesmo dia, com uma substância chamada sestamibi-^{99m}Tc. Primeiro farei imagem em repouso e, depois, serei submetido a um preparo que simula um *stress* físico, ou andando em uma esteira ou através de uma injeção de uma substância chamada dipiridamol, e, então, farei uma nova cintilografia para comparar com meu exame de repouso.
- 5- Para realizar as cintilografias será necessário receber injeções na veia de medicações que emitem uma pequena quantidade de radiação, parecida com a de uma radiografia da coluna lombar. Esta pequena exposição à radiação não afetará minha saúde.
- 6- Além da consulta com o endocrinologista e das cintilografias de perfusão miocárdica, serei submetido a exames de ultrassonografia para avaliação do coração e circulação sanguínea.
- 7- Não sou obrigado a participar deste protocolo de pesquisa.
- 8- Depois de aceitar participar, eu posso mudar de idéia e sair do protocolo de pesquisa.
- 9- Se eu me recusar a participar do protocolo, meu exame e tratamento médicos não serão prejudicados.
- 10- Não terei meu nome divulgado; os dados obtidos serão codificados e apenas os pesquisadores terão acesso a esta codificação.
- 11- Em caso de dúvidas, posso procurar o Dr. Celso Darío Ramos, médico responsável pelo protocolo de pesquisa, no Serviço de Medicina Nuclear do hospital de clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-UNICAMP), telefone (19) 3788-7801, ou o Comitê de Ética em Pesquisa, telefone (19) 3788 8936.
- 12- Esse formulário foi lido em voz alta para mim, e a minha assinatura abaixo significa que concordei em participar.

Campinas, ____/____/____

MÉDICO: _____ PACIENTE: _____

9.2. Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Caixa Postal 6111, 13083-970 Campinas, SP

☎ (0_19) 3788-8936

FAX (0_19) 3788-7187

🌐 www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

✉ cep@fcm.unicamp.br

CEP, 02/12/05.
(Grupo III)

PARECER PROJETO: Nº 711/2005
CAAE: 1648.0.146.000-05

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “ANÁLISE DOS POSSÍVEIS FATORES DE RISCO PARA A ISQUEMIA SILENCIOSA EM PACIENTES DIABÉTICOS”

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Celso Dário Ramos

INSTITUIÇÃO: Serviço de Medicina Nuclear/HC/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 10/11/05

II - OBJETIVOS

Estudar a perfusão miocárdica de pacientes diabéticos tipos 1 e 2 sem diagnóstico prévio de DAC.

III - SUMÁRIO

Os pacientes serão recrutados e atendidos pela Disciplina de Endocrinologia e submetidos à cintilografia de perfusão miocárdica, desde que preencham os critérios de inclusão e concordem em participar. Serão avaliados 60 pacientes consecutivos, em caráter prospectivo, sendo 20 pacientes diabéticos tipo 1 e 40 diabéticos tipo 2 (insulino e não insulino dependentes). As análises laboratoriais constarão de glicemia de jejum; hemoglobina glicosilada; colesterol total e frações e triglicérides; microalbuminúria (urina 24 hrs) e proteína C ultra-sensível. Para o exame de cintilografia de perfusão miocárdica com sestamibi, serão realizadas imagens de repouso e após estresse físico em esteira ergométrica, com injeção de 10 e 30 mCi de sestamibi. Os pacientes que tiverem contra indicações para o teste ergométrico ou que não atingirem a frequência cardíaca submáxima corrigida para a idade, serão submetidos a estresse farmacológico com dipiridamol. No decorrer das cintilografias serão realizados eletrocardiogramas de repouso e após o estresse físico. Exames de ultrassonografia serão realizados também durante o estudo: índice braquio-tibial; detecção de possível espessamento da artéria carótida comum e ecocardiograma com estresse. Serão estudados em média 2 pacientes por semana durante 30 semanas.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

A DAC é freqüente, geralmente silenciosa e desacompanhada de angina em pacientes portadores de diabetes mellitus (DM). Essa possível isquemia silenciosa apresenta maior incidência e extensão quando comparada àquela de pacientes não diabéticos, aumentando a importância de sua detecção por métodos não-invasivos. Caso as hipóteses sejam verdadeiras, a

cintilografia de perfusão miocárdica poderá ser incorporada como estudo de rotina em determinados sub-grupos de pacientes diabéticos, os quais se beneficiarão de tratamento precoce e adequado da DAC, contribuindo assim para a diminuição da morbi-mortalidade. O Projeto está bem estruturado. Os objetivos definidos. Os critérios de inclusão e exclusão estão claros no protocolo. Os riscos da punção venosa são mínimos. A dose efetiva de radiação resultante do procedimento é pequena. Os exames laboratoriais que fazem parte deste protocolo já são realizados de rotina nestes pacientes com exceção dos exames de imagens: ultrassonográficos e a cintilografia de perfusão miocárdica. Portanto, não está bem claro quem irá ressarcir o HC, não apresenta um orçamento detalhado. O TCLE está bem resumido e pouco explicativo quanto aos riscos e benefícios e quanto os critérios de inclusão e exclusão. Os dados coletados serão analisados descritiva e percentualmente. O pesquisador apresenta qualificações técnicas e científicas necessárias para a condução do estudo, bem como a Instituição oferece infra-estrutura para sua implementação.

Pendências: 1. O TCLE está resumido e pouco explicativo quanto aos riscos e benefícios e quanto aos critérios de inclusão e exclusão. 2. Apresentar orçamento detalhado. 3. Em relação aos exames de imagens quem irá ressarcir o HC?

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se por aguardar o atendimento às questões acima para emissão do seu parecer final.

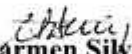
SITUAÇÃO: projeto com pendências

As pendências deverão ser respondidas no prazo de 10 dias, a partir da data de envio pelo CEP/FCM.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VII - DATA DA REUNIÃO

XI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 22 de novembro de 2005.


Prof. Dr.ª Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Recebido em 03/01/2006


CARLOS DÁRIO RAMOS

9.3. Anexo

Caso clínico 1: D.C.D., feminina, 61 anos, diabética do tipo 2 há 28 anos, já com manifestações de retino, neuro e nefropatia diabéticas, sem queixa de dor típica; *stress* com dipiridamol positivo para isquemia; quantificação das imagens de *stress* = 37,0%. (Figura 3)

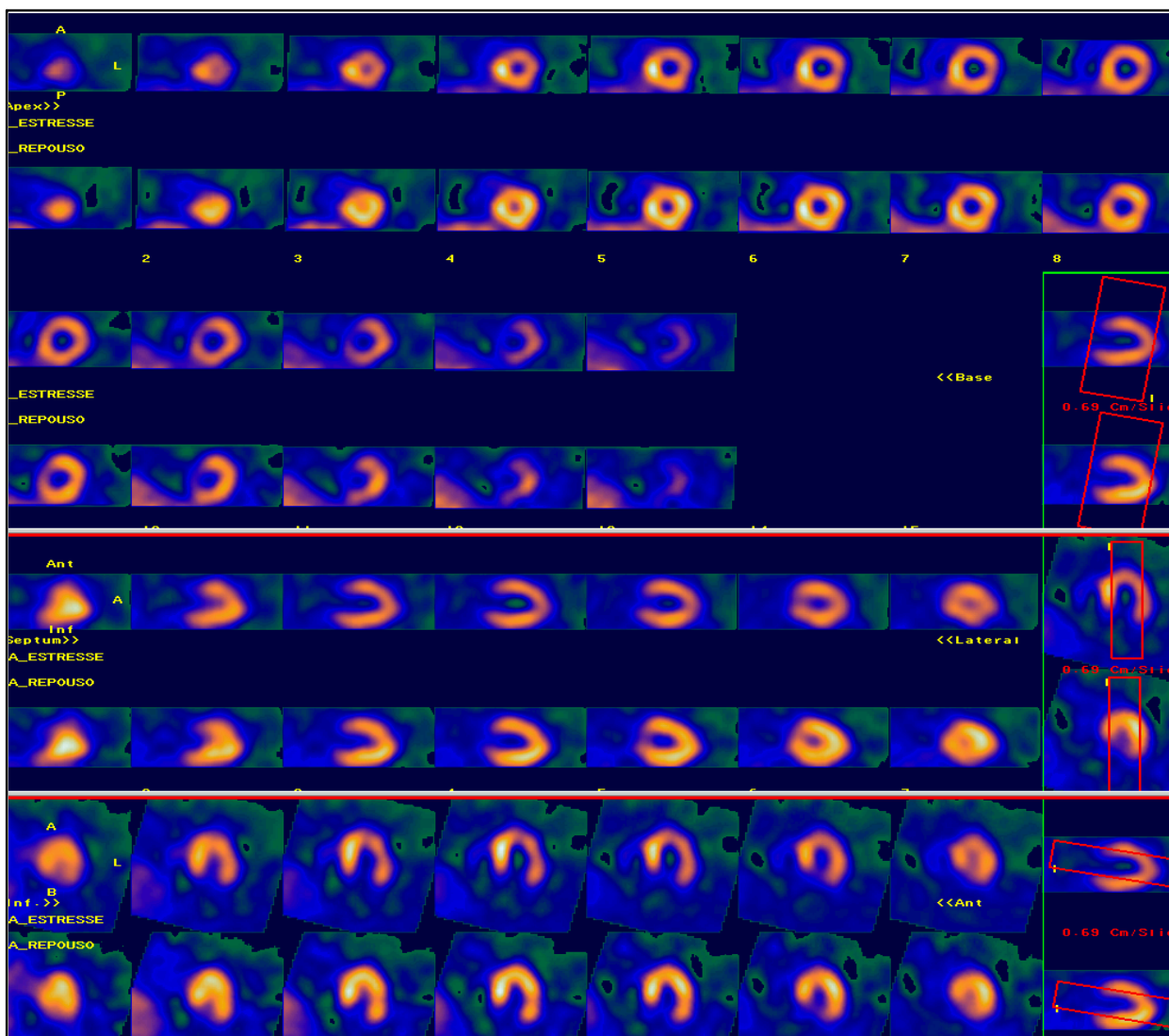


Figura 3. Isquemia silenciosa em paciente diabética tipo 2 assintomática.

9.4. Anexo

Caso clínico 2: S.L.O., feminina, 68 anos, diabética do tipo 2 há 16 anos, já com manifestações de retino, neuro e nefropatia diabéticas; *stress* com dipiridamol negativo para isquemia; quantificação das imagens de *stress* = 12,0%. (Figura 4)

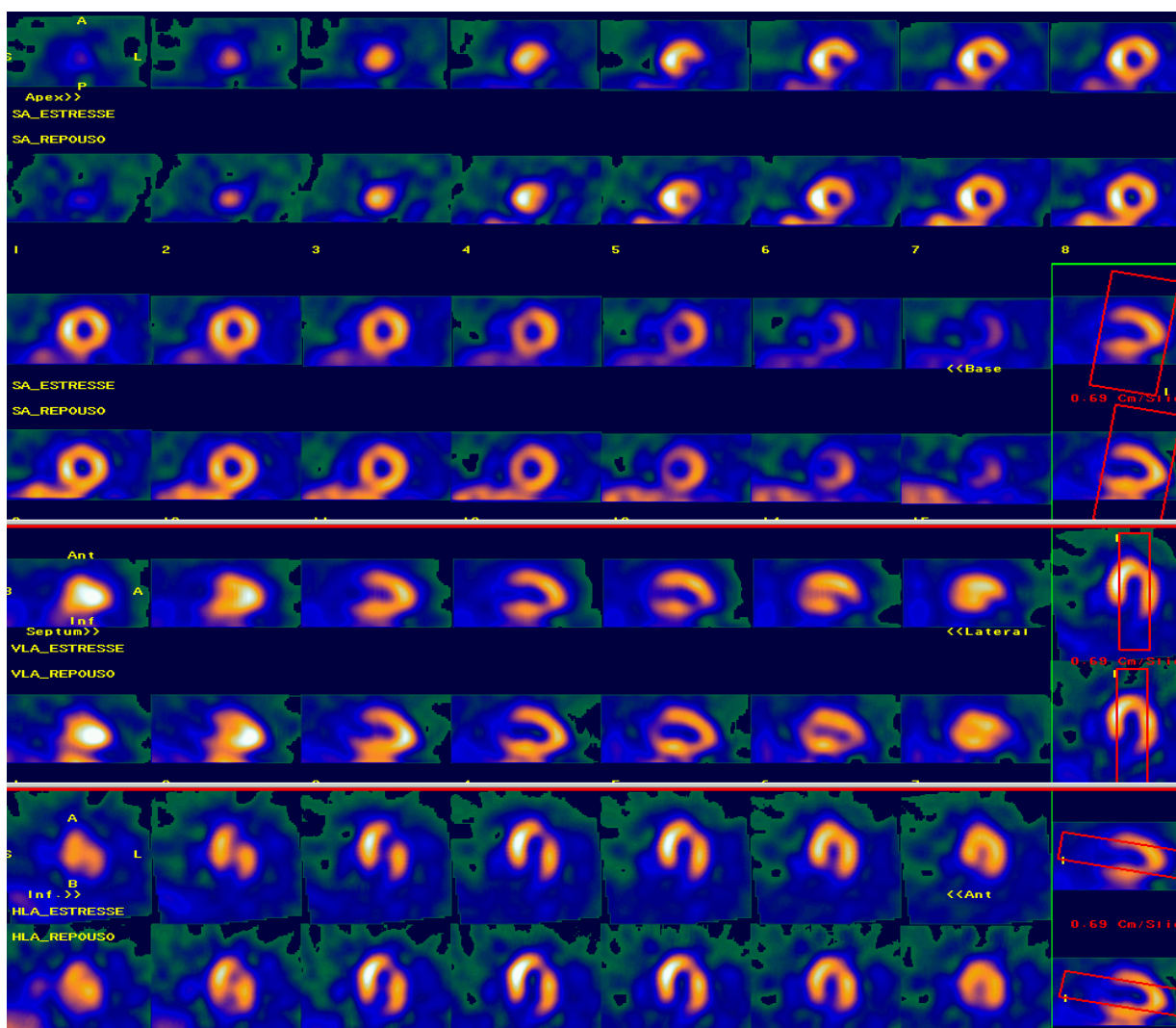


Figura 4. Hipoperfusão persistente com discreta hipoperfusão transitória associada em paciente diabética tipo 2 assintomática.