

Doença Cardiovascular em Mulheres Diabéticas Assintomáticas

RESUMO

A doença cardiovascular é a principal causa de morbi-mortalidade em pacientes diabéticos. A isquemia do miocárdio é freqüentemente assintomática, levando a um diagnóstico tardio e prejudicando o prognóstico. Como o risco de eventos cardiovasculares pode ser modificado pela triagem apropriada, a identificação precoce da doença arterial coronária é de grande benefício, em particular no sexo feminino. Ainda não há consenso sobre que paciente deve ser investigada e quando deve ser iniciada a investigação diagnóstica. A decisão sobre qual método diagnóstico não-invasivo deva ser o empregado na triagem inicial é complexa, devendo conhecer-se a prevalência da doença para justificar a investigação de rotina. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/2:305-311**)

Descritores: Diabetes mellitus; Sexo feminino; Doença arterial coronariana; Diagnóstico

ABSTRACT

Cardiovascular Disease in Diabetic Women Without Cardiac Symptoms.

Cardiovascular disease is the main cause of cardiac death among diabetic patients. The myocardial ischemia is frequently asymptomatic, leading to late diagnosis and making prognosis worse. This is particularly true for women, for whom this diagnostic is possibility often disregarded. Appropriate screening can modify the coronary artery disease risk. The early diagnosis is highly beneficial, particularly regarding females. The decision of which non-invasive diagnostic method should be used in the initial evaluation is difficult. There are several diagnostic methods to make the preliminary investigation of coronary artery disease in diabetic women even without cardiac symptoms, but there is still no consensus about who should be investigated and when should the first cardiac evaluation start. The prevalence of the disease, as well as the cardiac risk, must be known in order to justify a broad survey, mainly in the female population. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/2:305-311**)

Keywords: Diabetes mellitus; Women; Coronary artery disease; Diagnosis

DIABETES E DOENÇA CARDIOVASCULAR

A PREVALÊNCIA DE DIABETES vem aumentando rápida e continuamente nas últimas décadas, e toma proporções epidêmicas. Atualmente, estima-se que 150 milhões de indivíduos no mundo sejam portadores de diabetes, e que até o ano 2025 esse número esteja duplicado. Esses indivíduos são considerados de alto risco para distúrbios vasculares que afetam coração, cérebro, rins e vasos periféricos (1,2). A prevalência crescente de obesidade e de sedentarismo nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, considerada

revisão

PAOLA SMANIO

Medicina Nuclear do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, e Grupo de Cardiologia do Laboratório Fleury, São Paulo, SP.

Recebido em 03/01/07

Aceito em 08/01/07

de maior relevância entre os fatores de risco para diabetes, leva a supor que diabetes continuará sendo um dos maiores problemas clínicos e de saúde pública (2).

Para exemplificar a magnitude deste problema, estima-se que aproximadamente 20% da população adulta americana de meia-idade e 35% da população idosa tenha algum grau de alteração na tolerância à glicose, considerada de alto risco para eventos cardiovasculares e com alta mortalidade (2).

Paradoxalmente à redução da mortalidade por doença arterial coronariana (DAC) observada na população em geral, os pacientes diabéticos vêm apresentando significativa elevação da mortalidade, principalmente nas últimas décadas (2,3). A doença cardiovascular é a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com diabetes tipos 1 e 2, acometendo cerca de metade de todos os diabéticos. Sua prevalência total tem sido estimada em aproximadamente 55% dos pacientes diabéticos, comparada a 2–4% da população geral (2,4,5). Os diabéticos tipo 2 apresentam, com frequência, outros fatores de risco associados, como a hipertensão arterial sistêmica, a dislipidemia e outros componentes da síndrome metabólica, que aumentam ainda mais o risco do desenvolvimento de DAC (4).

O diabetes, tanto o tipo 1 quanto o tipo 2, é considerado um dos fatores de risco cardiovascular mais significativo para o desenvolvimento de DAC. Comparados aos não-diabéticos, os diabéticos têm lesões mais extensas, menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VE), mais eventos cardíacos e maior frequência de isquemia silenciosa, com mais infartos do miocárdio sem sintomas (1,4). Ainda, os pacientes com diabetes apresentam alterações da microcirculação e disfunção endotelial que contribuem para a ocorrência de alterações da perfusão tecidual (7). Estudos apontam para o fato de que 25% dos portadores do diabetes tipo 2 já apresentam DAC no momento do diagnóstico (2-8). Um fato bastante relevante é o de que, nesta população, a isquemia do miocárdio é frequentemente silenciosa, levando ao diagnóstico tardio e piorando ainda mais o prognóstico, fato especialmente importante nas mulheres (9).

Na população feminina, alguns dados são bastante importantes. A DAC é a causa mais importante de óbito nas mulheres americanas, sendo responsável por mais de 250.000 mortes/ano, o que representa 1/3 da mortalidade anual. No Brasil (estado de São Paulo), os dados epidemiológicos existentes são escassos, porém sabe-se que ela também é a principal responsável pela mortalidade no sexo feminino (6) (tabela 1).

Como a presença de eventos cardiovasculares pode ser modificada por uma triagem apropriada, pela intervenção e pela terapêutica otimizada, o diagnóstico precoce pode ser de grande benefício, em particular no grupo de pacientes diabéticas do sexo feminino (10,11).

DOENÇA VASCULAR PERIFÉRICA

A presença de doença vascular periférica (DVP) é associada a um prognóstico cardiovascular pior no grupo dos diabéticos, sendo considerada fator de risco independente para mortalidade nos pacientes com DAC de gravidade similar (1,4,12). Um fato de grande importância é o de que, nos pacientes com comprometimento vascular periférico, a limitação para a atividade física pode mascarar o surgimento da dor precordial (13,14). Como exemplo, cita-se o estudo de Pollock e cols. (2000), que avaliaram 30 diabéticos com DVP sem história de coronariopatia conhecida e evidenciaram isquemia ou infarto do miocárdio em 57% dos pacientes (15). Devido à limitação funcional, muitas vezes presente, com frequência os pacientes diabéticos com DVP não atingem um nível adequado de exercício, tornando os métodos diagnósticos, que disto dependem, de pouca utilidade na identificação de DAC. Nesses casos, torna-se necessária a associação de métodos de imagens para o diagnóstico (9,16).

DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA SEGUNDO O SEXO

A detecção de DAC em mulheres é crítica, pois 40% de todos os eventos coronarianos no sexo feminino levam ao óbito (17-19). Além disso, 67% das mortes súbitas de origem coronariana ocorrem em mulheres que não apresentavam qualquer manifestação prévia (20,21). Por outro lado, apenas 50% daquelas com sintomas sugestivos de angina apresentavam lesão obstrutiva significativa na cinecoronariografia (22,23). Esses dados ilustram o fato de que, na população feminina, o diagnóstico de DAC pode ser um grande desafio, necessitando a correta escolha do teste para este fim.

Desde a década de 1990, estudos têm demonstrado que existe diferença na abordagem da investigação de DAC de acordo com o sexo do paciente (24). Apontou-se algumas justificativas para este, tais como um certo grau de negligência na investigação de DAC nas mulheres por uma suposta menor incidência destes eventos nessa população (conceito prevalente por

Tabela 1. Mortalidade geral segundo causas e sexo no estado de São Paulo no ano de 2001. Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo. SEADE 2001(6).

Causas (Capítulo do CID)	Masculino	Feminino	Ignorado	Total
I. Doenças infecciosas e parasitárias	6.768	3.949	0	10.717
II. Neoplasias (tumores)	19.769	16.335	0	36.104
III. Doenças hematológicas e transtornos imunitários	491	463	0	954
IV. Doenças endócrinas nutricionais e metabólicas	4.818	6.066	0	10.884
V. Transtornos mentais e comportamentais	1.360	446	0	1.806
VI. Doenças do sistema nervoso	1.828	1.654	0	3.482
VII. Doenças do olho e anexos	5	1	0	6
VIII. Doenças do ouvido e da apófise mastóide	14	17	0	31
IX. Doenças do aparelho circulatório	37.473	33.356	0	70.829
X. Doenças do aparelho respiratório	13.603	10.789	0	24.392
XI. Doenças do aparelho digestivo	8.587	4.381	0	12.968
XII. Doenças da pele e do tecido subcutâneo	190	259	0	449
XIII. Doenças do sistema osteomuscular e tecido conjuntivo	239	426	0	665
XIV. Doenças do aparelho geniturinário	2.082	1.900	0	3.982
XV. Gravidez, parto e puerpério	0	237	0	237
XVI. Afecções originadas no período perinatal	3.314	2.596	2	5.912
XVII. Deformidades e anomalias cromossômicas	1.174	1.115	4	2.293
XVIII. Sintomas e sinais clínicos e alterações laboratoriais	8.749	6.049	4	14.802
XX. Causas externas de morbidade e mortalidade	28.911	4.636	13	33.560
Total	139.375	94.675	23	234.073

muitas décadas), assim como pelo fato de os sintomas serem, com frequência, atípicos no sexo feminino (5,25). Como exemplo, em uma avaliação realizada em Framingham, apenas 17% das mulheres com dor precordial tiveram eventos cardíacos em 14 anos de acompanhamento, quando comparadas a 44% dos homens (21). Hoje sabe-se que as mulheres também são suscetíveis ao desenvolvimento de DAC, porém 10 a 15 anos mais tardiamente do que a população masculina (10,23). Interessante salientar que, na maioria dos estudos epidemiológicos, nota-se que, apesar de homens e mulheres apresentarem os mesmos fatores de risco para DAC, os fatores tabagismo, obesidade e principalmente diabetes são considerados de maior influência (efeito maior) no sexo feminino do que no masculino (10,11,21).

Já é conhecido que mulher diabética tem risco de morte cardiovascular 7,5 vezes maior em relação à mulher não-diabética (5,19). O risco para o aparecimento da DAC, bem como de suas complicações, é de 25% para as mulheres de 40 anos, passando a 50% após os 70 anos (10). E, uma vez evidenciada, o prognóstico é pior ao se comparar com o do sexo masculino (29). Ainda, após ter ocorrido o infarto do miocárdio, a mortalidade no sexo feminino é maior no primeiro ano, em relação ao masculino, 38% e 25%, respectivamente (5,19). Devido à relevância do assunto, a Sociedade Americana de Cardiologia Nuclear

(ASNC), fundada em 1993 e responsável pelas padronizações e elaboração de consensos na área de cardiologia nuclear, publicou recentemente o consenso “Estratégia para investigação de doença arterial coronariana em mulheres” (10).

Um estudo realizado com regressão multivariada em 39.572 pacientes de meia-idade e de ambos os sexos constatou que o diabetes foi o fator de risco mais associado à mortalidade de origem cardiovascular, e que esta associação era maior em mulheres do que em homens (18,23).

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS NA IDENTIFICAÇÃO DE ISQUEMIA SUGESTIVA DE OBSTRUÇÃO CORONARIANA EM MULHERES DIABÉTICAS SEM SINTOMAS CARDIOVASCULARES

Muitos são os métodos diagnósticos que podem ser empregados na avaliação das pacientes do sexo feminino, portadoras de diabetes e sem sintomas cardiovasculares (11,25): eletrocardiograma (ECG), teste ergométrico, teste cardiopulmonar, ecocardiograma, cintilografia do miocárdio, tomografia computadorizada, tomografia por emissão de pósitrons e cinecoronariografia. Apresentaremos o papel do eletrocardiograma, do teste ergométrico, da cintilografia de perfusão do miocárdio e da cinecoronariografia.

ECG clássico de doze derivações em repouso

Este exame adiciona pouca informação, já que exclui apenas evento agudo na vigência de dor precordial ou infarto do miocárdio prévio (26). No sexo feminino, está bem documentada a associação entre a presença de alterações inespecíficas do eletrocardiograma em repouso e a baixa prevalência de lesão coronariana significativa (27).

Sabe-se que na fase pré-climatério, a especificidade do ECG é ainda menor, por serem mais frequentes as alterações da repolarização ventricular (ADRV) relacionadas ao estrógeno. Este hormônio é considerado o responsável pela vasoconstricção da rede coronariana resultando nas alterações mencionadas. As ADRV são restritas ao segmento ST e à onda T, assemelhando-se às observadas durante a vigência de compostos digitálicos que têm molécula estruturalmente semelhante ao estrógeno (27). O ECG de repouso é considerado um método de pequena relevância na investigação de coronariopatia na população diabética (1,4).

Teste ergométrico

Desde que foi introduzido no Brasil, em 1972, o teste de esforço experimentou extraordinário crescimento em sua aplicação (13,14). Como importante método de diagnóstico, passou a ser utilizado para evidenciar anormalidades cardiovasculares desencadeadas com o esforço físico, ausentes em repouso (14,28). Desde então, é um dos exames não-invasivos mais solicitados para avaliar pacientes com suspeita ou com doença cardiovascular conhecida. Por seu baixo custo, sua fácil execução e alta reprodutibilidade, e concebendo a realidade social de nosso país, é considerado o método de escolha para a investigação inicial de doença arterial coronariana (6).

O conceito básico da eletrocardiografia de esforço foi a descoberta de que o exercício físico por vezes produzia depressão do segmento ST nos portadores de isquemia do miocárdio (14). O primeiro trabalho abordando este tema foi publicado por Máster, Oppenheimer (1929), utilizando uma escada de dois degraus. A este trabalho é creditada a descrição do primeiro protocolo para o teste de esforço (28).

É considerado como método de aplicação diagnóstica limitada em pacientes do sexo feminino, pela menor acurácia na detecção de doença arterial coronariana (20,30). Algumas razões para este fato merecem destaque: uma parcela grande das pacientes diabéticas é portadora de doença vascular periférica, possuindo capacidade funcional limitada frente ao exercício (10). Como resultado, um grande número das

pacientes encaminhadas para investigação de DAC não consegue realizar a quantidade adequada de exercício, e acaba tendo elevação da frequência cardíaca inferior à necessária, tornando o teste ergométrico ineficaz (31,32). Outro inconveniente descrito para o teste ergométrico no sexo feminino é o grande número de resultados considerados “falso-positivos”. Isto ocorre pela grande frequência das alterações da repolarização ventricular já no ECG de repouso (18,27,32).

Trabalho publicado por Henzlova e cols. comparou três grupos de mulheres que realizaram a cintilografia do miocárdio associada ao teste ergométrico. Apesar de as cintilografias serem normais, aquelas mulheres que faziam reposição hormonal apresentaram 39% de testes ergométricos compatíveis com isquemia, comparativamente a 22% do grupo de pacientes na fase pré-menopausa e 17% do grupo pós-menopausa, ambos sem hormonioterapia. Das 39 pacientes (37,5%) que apresentavam ECG basal sugestivos de ADRV, no grupo estudado, 10 (33,3%) apresentaram teste ergométrico considerado sugestivo de isquemia na ausência de DAC, o que provavelmente tornou baixa a especificidade do teste no grupo estudado (27).

Por fim, ressalta-se que, segundo as diretrizes do Colégio Americano de Cardiologia e da Associação Americana de Cardiologia (ACC/AHA), o teste ergométrico seria o de primeira escolha para pacientes com ECG normal em repouso e para aquelas possivelmente aptas a realizar nível adequado de esforço (14).

Cintilografia de perfusão do miocárdio

O grande número de aplicações clínicas da cintilografia de perfusão do miocárdio é fundamentado na possível identificação e verificação do grau de repercussão funcional de uma eventual obstrução coronariana por meio de análises qualitativas da gravidade e da extensão dos defeitos da perfusão (21).

A primeira imagem cintilográfica da perfusão do miocárdio foi adquirida por Carr e cols. (1964), usando como indicador radioativo o Cesium-131. Desde então, a cintilografia vem se tornando cada vez mais uma importante ferramenta para avaliar a perfusão do miocárdio, além de trazer informações a respeito da função ventricular esquerda (9). Muitas técnicas de detecção utilizam modalidades de estresse, físico ou farmacológico, no sentido de promover alterações de fluxo, elétricas ou funcionais, ausentes em condição de repouso, e que permitam sugerir etiologia obstrutiva vascular para a anormalidade funcional. Normalmente, em condição de esforço máximo ou mesmo sob estímulo de vasodilatação (dipiridamol ou adenosina), podem-se obter respostas de aumento de fluxo da ordem

de 2,7 a 3,2 vezes (33,34). Um dos primeiros sinais detectados na cascata de alterações decorrentes da isquemia é a heterogeneidade de fluxo, aspecto passível de detecção, primariamente pela cintilografia de perfusão miocárdica. Isso não significa que todos os pacientes irão, necessariamente, apresentar primeiro uma heterogeneidade de fluxo para, apenas posteriormente, mostrar alterações segmentares de contratilidade ou mesmo alterações elétricas ao ECG (26). Entretanto, isso sugere que alterações precoces de fluxo miocárdico podem constituir um dos sinais mais sensíveis e precoces de obstrução significativa da coronariana do ponto de vista funcional (33).

Sua ampla utilização é decorrente do fato de melhorar a sensibilidade e a especificidade do teste de esforço na detecção de DAC (35), especialmente quando se consideram as limitações do teste ergométrico nas mulheres, como comentado acima. Em particular, o alto valor preditivo negativo é muito útil para identificar ou afastar qual mulher tem teste ergométrico, de fato, “falsamente positivo” para a presença de isquemia, não necessitando de posterior investigação da anatomia da coronária pela cinecoronariografia (10).

Devido aos importantes avanços técnicos da medicina nuclear, da radioquímica e da computação, o valor diagnóstico dos estudos da perfusão do miocárdio aumentou exponencialmente na última década. Com o advento das isonitilas, complexos catiônicos marcados com tecnécio-99m, que apresentam uma dosimetria favorável e uma energia maior em relação ao tálio-201, as imagens de perfusão mostraram um visível aumento da acurácia, principalmente verificado no sexo feminino (9). Com a sincronização da cintilografia tomográfica com o eletrocardiograma (gated-SPECT), houve uma melhora da sensibilidade e da especificidade do método. Pela técnica de gated-SPECT, as informações da função ventricular esquerda associam-se ao estudo da perfusão. Com isso, verificou-se uma diminuição dos estudos com resultados questionáveis tanto para a normalidade quanto para a anormalidade. Neste sentido, o principal benefício foi observado na população do sexo feminino, considerando-se a redução dos artefatos de atenuação na parede anterior do ventrículo esquerdo, ocasionados por tecido mamário (37).

Apesar das vantagens potenciais da metodologia nas mulheres, até o presente momento há um limitado número de estudos envolvendo a cintilografia do miocárdio no sexo feminino (19,37). O sexo não parece ser motivo de diferença estatística para os pacientes submetidos ao estudo de perfusão com finali-

dade de estratificação de risco pré-operatório. Na avaliação comparativa entre o esforço físico e o estresse farmacológico, a acurácia diagnóstica é semelhante em relação ao resultado das imagens, mas, em geral, com pequena inclusão de pacientes do sexo feminino nos estudos (37,38). Estudos que empregam a cintilografia na avaliação de isquemia em diabéticos mostram alta prevalência, incluindo as pacientes sem sintomas cardiovasculares (9,25). Já é conhecido, também, que os resultados da cintilografia sugestivos de isquemia são considerados preditores independentes de eventos cardíacos em diabéticos (7). A presença e a extensão dos defeitos de perfusão são achados de grande significância nas mulheres diabéticas, associando-se à mortalidade cardiovascular três a sete vezes maior em relação aos homens diabéticos (7). A cintilografia do miocárdio sob estresse farmacológico vem sendo cada vez mais empregada na prática clínica diária (38,41). O uso de um agente farmacológico que informe a distribuição regional da perfusão miocárdica é modalidade bem estabelecida para a avaliação de DAC. Desde a década de 70, vários grupos de investigadores têm demonstrado a possibilidade de investigar, de forma não-invasiva, as obstruções coronarianas mediante o estudo da perfusão do miocárdio, no momento de máxima vasodilatação coronariana induzida farmacologicamente. Várias drogas foram utilizadas com este intuito, tais como isoproterenol, adenosina, nitroglicerina e dipiridamol (9).

O dipiridamol, utilizado em cardiologia desde 1959 por sua propriedade vasodilatadora da coronária, passou a ser amplamente utilizado no diagnóstico de doença coronariana (40-42). Entre outras indicações, é empregado como alternativa ao teste ergométrico nas provas de imagens, em pacientes com limitação física ou na vigência de drogas que impeçam a elevação adequada da frequência cardíaca ou, como no caso das pacientes diabéticas, com limitação da capacidade funcional por doença vascular periférica.

Diferentemente do mecanismo de desequilíbrio oferta-consumo, que leva a cintilografia do miocárdio a mostrar hipoperfusão sugestiva de isquemia após o teste ergométrico, a cintilografia associada ao dipiridamol não traduz aumento expressivo da demanda de oxigênio do miocárdio e sim heterogeneidade de distribuição do fluxo sanguíneo em função do grau variável da dilatação dos vasos de resistência (40). O uso do estresse farmacológico é empregado nos pacientes que possivelmente não alcançarão a frequência cardíaca necessária.

Em relação aos para-efeitos associados às provas de estresse farmacológico com dipiridamol, sabe-se que é considerado método seguro. Em uma população de

73.806 pacientes que realizaram o método pelo Estudo Multicêntrico da Segurança de Dipiridamol, envolvendo 59 centros em 19 países, ocorreram sete mortes cardíacas, 13 mortes não-cardíacas, seis episódios de taquicardia ventricular sustentada, nove acidentes vasculares cerebrais e 9 episódios de broncoespasmo (42).

Com sensibilidade e especificidade já bem estabelecidas e, sendo considerado procedimento de baixo risco de para-efeitos indesejados, a cintilografia do miocárdio associada ao estresse farmacológico é responsável atualmente por 40% dos estudos da perfusão do miocárdio na maioria dos serviços de medicina nuclear em cardiologia (41). De acordo com as diretrizes da AHA/ACC/ASNC, a cintilografia do miocárdio associada ao estímulo farmacológico é o método de escolha para pacientes com alterações registradas no ECG basal ou pacientes incapazes de realizar nível adequado de esforço por limitações físicas e/ou funcionais (21).

Cinecoronariografia

A cinecoronariografia é um método diagnóstico invasivo que traz informações sobre a anatomia das artérias coronarianas. Constitui, até hoje, o procedimento que define a localização exata, as características morfológicas e a gravidade das obstruções; portanto, fornece informações que vão definir de forma marcante a conduta terapêutica (26). No entanto, tratando-se de um procedimento de risco definido e de alto custo real, deve ser empregado quando, de fato, há evidências de comprometimento coronariano significativo.

Entre os métodos diagnósticos não-invasivos descritos anteriormente, cabe determinar qual seria capaz de realizar a melhor triagem para a cinecoronariografia, isto é, qual o método em que o resultado sugestivo de isquemia tem maior associação com a presença de lesões coronarianas obstrutivas significativas pela cinecoronariografia. Tebexreni e cols. (2004) demonstraram alta prevalência de isquemia e doença arterial coronariana documentada pela cinecoronariografia nas pacientes diabéticas, tanto sintomáticas como assintomáticas (39).

Cabe, ainda, avaliar que critérios apresentados nos métodos descritos seriam capazes de discriminar as pacientes do sexo feminino, sem sintomas cardiovasculares, portadoras de diabetes, com indicação para realizar a cinecoronariografia.

CONCLUSÕES

Pelo acima exposto, gostaríamos de salientar a elevada prevalência de doença arterial coronariana nas pacientes do sexo feminino portadoras de diabetes,

mesmo na ausência de sintomas cardiovasculares. Ainda não há consenso sobre qual o momento em que se deve dar início à investigação, nem qual a estratégia diagnóstica mais custo-efetiva, porém aquelas que independem de bom nível de exercício são reconhecidas como as mais indicadas.

REFERÊNCIAS

1. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10-11 February 1998, Miami, Florida. American Diabetes Association. **Diabetes Care** 1998;21:1551-9.
2. ADA Clinical Practice Recommendations. **Diabetes Care** 2003;26(suppl 1):S1-156.
3. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM. Diabetes mellitus, impaired fasting glucose, atherosclerotic risk factors, and prevalence of coronary heart disease. **Am J Cardiol** 2000;86:897-902.
4. American Diabetes Association. **Consensus Development Conference on the Diagnosis of Coronary Artery Disease in People with Diabetes**. 1998. p. 1551.
5. Kannel WB. The Framingham Study: historical insight on the impact of cardiovascular risk factors in men versus women. **J Gen Intern Med** 2002;17:27-37.
6. Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo. SEADE. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br>>. Acessado em 2001.
7. Di Carli MF, Hachamovitch R. Should we screen for occult coronary artery disease among asymptomatic patients with diabetes? **J Am Coll Cardiol** 2005;45:50-3.
8. Sociedade Brasileira de Diabetes. Consenso Brasileiro de Diabetes, 2002. **Diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito do tipo 2**. Rio de Janeiro: Diagraphic, 2003.
9. Langer A, Freeman MR, Josse RG, Steiner G, Armstrong PW. Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus. **Am J Cardiol** 1991;67:1073-8.
10. Mieres JH, Shaw LJ, Hendel RC, Miller DD, Bonow RO, Berman DS, et al. American Society of Nuclear Cardiology consensus statement: Task Force on Women and Coronary Artery Disease — the role of myocardial perfusion imaging in the clinical evaluation of coronary artery disease in women. **J Nucl Cardiol** 2003;10:95-101.
11. Pan WH, Cedres LB, Liu K, Dyer A, Schoenberger JA, Shekelle RB, et al. Relationship of clinical diabetes and asymptomatic hyperglycemia to risk of coronary heart disease mortality in men and women. **Am J Epidemiol** 1986;123:504-16.
12. American Heart Association. **American Heart Association: 2000 Heart and Stroke Statistical Update**. Dallas, TX, 1999.
13. Andrade J, Brito FS, Vilas-Boas F, Castro I, Oliveira JA, Guimarães JI, et al. II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico. **Arq Bras Cardiol** 2002;78:1-42.
14. Schlant RC, Blomqvist CG, Brandenburg RO, DeBusk R, Ellestad MH, Fletcher GF, et al. Guidelines for exercise testing. A report of the Joint American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Exercise Testing). **Circulation** 1986;74:653A-67.
15. Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, Chaitman BL, Fleg JL, Fletcher B, et al. AHA Science Advisory. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription: An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association; Position paper endorsed by the American College of Sports Medicine. **Circulation** 2000;101:828-33.

16. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). **Circulation** 2003;108:1404-18.
17. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobus N, Fabunmi RP, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. American Heart Association Scientific Statement. **Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol** 2004;24:e29-50.
18. Shaw LJ, Heller GV, Travin MI, Lauer M, Marwick T, Hachamovitch R, et al. Cost analysis of diagnostic testing for coronary artery disease in women with stable chest pain. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. **J Nucl Cardiol** 1999;6:559-69.
19. Shaw LJ, Miller DD, Romeis JC, Kargl D, Younis LT, Chaitman BR. Gender differences in the noninvasive evaluation and management of patients with suspected coronary artery disease. **Ann Intern Med** 1994;120:559-66.
20. Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. **N Engl J Med** 1996;334:1311-5.
21. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. **Am Heart J** 1986;111:383-90.
22. Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. **Am Heart J** 1998;136:205-12.
23. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, King K, Limacher M, Oparil S, et al. Guide to Preventive Cardiology for Women. AHA/ACC Scientific Statement Consensus panel statement. **Circulation** 1999;99:2480-4.
24. Fisher LD, Kennedy JW, Chaitman BR, Ryan TJ, McCabe C, Weiner D, et al. Diagnostic quantification of CASS (coronary artery surgery study) clinical and exercise test results in determining presence and extent of coronary artery disease. A multivariate approach. **Circulation** 1981;63:987-1000.
25. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. **Diabetes Care** 2004;27:1954-61.
26. San Roman JA, Vilacosta I, Castillo JA, Rollan MJ, Hernandez M, Peral V, et al. Selection of the optimal stress test for the diagnosis of coronary artery disease. **Heart** 1998;80:370-6.
27. Henzlova MJ, Croft LB, Diamond JA. Effect of hormone replacement therapy on the electrocardiographic response to exercise. **J Nucl Cardiol** 2002;9:385-7.
28. Mastrocolla LE. Consenso nacional de ergometria. **Arq Bras Cardiol** 1995;2:211.
29. Barolsky SM, Gilbert CA, Faruqi A, Nutter DO, Schlant RC. Differences in electrocardiographic response to exercise of women and men: a non-Bayesian factor. **Circulation** 1979;60:1021-7.
30. Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. **Am J Cardiol** 1999;83:660-6.
31. Hlatky MA, Pryor DB, Harrell Jr. FE, Califf RM, Mark DB, Rosati RA. Factors affecting sensitivity and specificity of exercise electrocardiography. Multivariable analysis. **Am J Med** 1984;77:64-71.
32. Robert AR, Melin JA, Detry JM. Logistic discriminant analysis improves diagnostic accuracy of exercise testing for coronary artery disease in women. **Circulation** 1991;83:1202-9.
33. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. **Am J Cardiol** 1974;34:48-55.
34. Leppo JA. Dipyridamole-thallium imaging: the lazy man's stress test. **J Nucl Med** 1989;30:281-7.
35. Daou D, Delahaye N, Vilain D, Lebtahi R, Faraggi M, Le GD. Identification of extensive coronary artery disease: incremental value of exercise TI-201 SPECT to clinical and stress test variables. **J Nucl Cardiol** 2002;9:161-8.
36. Smanio PE, Watson DD, Segalla DL, Vinson EL, Smith WH, Beller GA. Value of gating of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomographic imaging. **J Am Coll Cardiol** 1997;30:1687-92.
37. Taillefer R, DePuey EG, Udelson JE, Beller GA, Latour Y, Reeves F. Comparative diagnostic accuracy of TI-201 and Tc-99m sestamibi SPECT imaging (perfusion and ECG-gated SPECT) in detecting coronary artery disease in women. **J Am Coll Cardiol** 1997;29:69-77.
38. Borges-Neto S, Mahmarian JJ, Jain A, Roberts R, Verani MS. Quantitative thallium-201 single photon emission computed tomography after oral dipyridamole for assessing the presence, anatomic location and severity of coronary artery disease. **J Am Coll Cardiol** 1988;11:962-9.
39. Tebexreni AS, Smanio PE. Myocardial scintigraphy for the assessment of perfusion in diabetic patients. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2004;48:329-30.
40. Becker LC. Conditions for vasodilator-induced coronary steal in experimental myocardial ischemia. **Circulation** 1978;57:1103-10.
41. Mahmarian JJ, Verani MS. Myocardial perfusion imaging during pharmacologic stress testing. **Cardiol Clin** 1994;12:223-45.
42. Lette J, Tatum JL, Fraser S, Miller DD, Waters DD, Heller G, et al. Safety of dipyridamole testing in 73,806 patients: the Multicenter Dipyridamole Safety Study. **J Nucl Cardiol** 1995;2:3-17.

Endereço para correspondência:

Paola Smanio
 Seção de Medicina Nuclear
 Av. Dante Pazzanese 500
 04012-000 São Paulo, SP
 E-mail: pgmsmanio@gmail.com /
 paola.smanio@fleury.com.br