

## Doença Arterial Coronariana em Diabéticas do Tipo 2 Assintomáticas. Estudo Comparativo entre o Teste Ergométrico, o Teste Cardiopulmonar e a Cintilografia de Perfusão Miocárdica com Dipiridamol na Identificação de Isquemia

*Coronary Artery Disease in Asymptomatic Type-2 Diabetic Women. A Comparative Study between Exercise Test, Cardiopulmonary Exercise Test, and Dipyridamole Myocardial Perfusion Scintigraphy in the Identification of Ischemia*

Paola Emanuela Poggio Smanio, Antonio Carlos Carvalho, Antonio Sergio Tebexreni, Anneliese Thom, Filadelfo Rodrigues, Romeu Meneghelo, Luiz Mastrocolla, Alexandre Alves, Leopoldo Soares Piegas, Angelo Amato de Paola

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** A doença cardiovascular é a principal causa de morbi-mortalidade nos diabéticos. A isquemia do miocárdio é frequentemente assintomática levando ao diagnóstico tardio e pior prognóstico. Sabe-se que a mulher diabética tem risco de morte cardiovascular maior em relação ao sexo masculino.

**Objetivo:** Avaliar a prevalência de doença arterial coronariana (DAC) em diabéticas assintomáticas. Comparar os resultados do teste ergométrico (TE), do teste cardiopulmonar (TCP) e da cintilografia do miocárdio sob estímulo farmacológico com dipiridamol (CM) com os achados da cinecoronariografia (CINE) verificando o método de maior acurácia na identificação de DAC significativa.

**Métodos:** Foram avaliadas 104 diabéticas que realizaram TE, TCP e CM no período de dois meses da CINE. As cintilografias com MIBI-99mTc foram realizadas pela técnica de gated-SPECT. A análise estatística foi realizada pelos testes  $\chi^2$  de Pearson e t de Student, sendo realizada, ainda, análise de regressão logística.

**Resultados:** A prevalência de DAC no grupo estudado foi de 32,7%. No TE, o teste eficaz ( $p=0,045$ ), a incompetência cronotrópica ( $p=0,031$ ) e o tempo de esforço realizado ( $p=0,022$ ) apresentaram associação significativa com DAC. No TCP, o  $VO_{2pico}$  e a FC atingida apresentaram associação com DAC ( $p=0,004$  e  $p=0,025$ ). A maioria das variáveis da CM mostrou importante associação com DAC (todas com  $p=0,001$ ).

**Conclusão:** Os resultados obtidos sugerem elevada prevalência de DAC em pacientes diabéticas assintomáticas, devendo ser essa uma população investigada do ponto de vista cardiovascular. Dos métodos diagnósticos não-invasivos que foram empregados, o que mostrou ter maior poder de discriminação em relação às portadoras de DAC foi a CM com dipiridamol. (Arq Bras Cardiol 2007; 89(5):290-297)

**Palavras-chave:** Diabetes Melito Tipo 2, arteriosclerose coronariana, mulheres, teste de esforço, testes de função respiratória, cintilografia.

### Summary

**Background:** Cardiovascular disease is the leading cause of morbidity and mortality among diabetic individuals. Myocardial ischemia is frequently asymptomatic, thus leading to a late diagnosis and worse prognosis. Diabetic women are known to have a cardiovascular death risk higher than that in men.

**Objective:** To assess the prevalence of coronary artery disease (CAD) in asymptomatic diabetic women. To compare the results of exercise test (ET), cardiopulmonary exercise test (CPET), and dipyridamole myocardial perfusion scintigraphy (MPS) with the findings of coronary angiography (ANGI) in order of identify the most accurate method in the detection of significant CAD.

**Methods:** A total of 104 diabetic women were assessed with ET, CPET and MPS in the period within two months from the ANGI. MIBI-99mTc scintigraphy was performed using the gated-SPECT technique. Pearson's chi-square, Student's t tests were used for the statistical analysis and also the logistic regression analysis.

**Results:** The prevalence of CAD in the group studied was 32.7%. For the ET, an effective test ( $p=0.045$ ), the chronotropic incompetence ( $p=0.031$ ), and the exercise time performed ( $p=0.022$ ) showed a significant association with DAC. For CPET, peak  $VO_2$  and HR achieved were associated with CAD ( $p=0.004$  and  $p=0.025$ , respectively). Most of the MPS variables showed a significant association with CAD ( $p=0.001$ , for all).

**Conclusion:** The results obtained may suggest a high prevalence of CAD in diabetic women. Thus, this population should be investigated from the cardiovascular point of view even without cardiac symptom. Of the noninvasive diagnostic methods used, dipyridamole MPS was the one that showed the highest discrimination power in relation to diabetic women with CAD. (Arq Bras Cardiol 2007; 89(5):263-269)

**Key words:** Type 2 Diabetes Mellitus; coronary arteriosclerosis; women; exercise test; respiratory function tests; radionuclide imaging.

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

Correspondência: Paola Emanuela Poggio Smanio •

Rua João Lourenço, 763/94 - Vila Nova Conceição - 04508-031 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: paolaeps@cardiol.br, pgmsmanio@gmail.com

Artigo recebido em 18/6/07; revisado recebido em 31/07/07; aceito em 08/08/07.

## Introdução

A prevalência de diabetes (DM) vem aumentando rápida e continuamente nas últimas décadas, tomando proporções epidêmicas<sup>1</sup>. Paradoxalmente à redução da mortalidade por doença arterial coronariana (DAC), os diabéticos vêm apresentando significativa elevação da mortalidade<sup>1</sup>. A doença cardiovascular é a principal causa de morbidade e mortalidade, acometendo cerca de metade dos diabéticos<sup>1</sup>. Nesse grupo de pacientes a isquemia do miocárdio é, freqüentemente, silenciosa, levando a diagnóstico tardio e piorando o prognóstico<sup>1</sup>.

Desde a década de 1990, estudos<sup>2-4</sup> vêm demonstrando diferença na investigação de DAC, de acordo com o sexo do paciente, tentando atribuí-la à menor incidência e ao fato de os sintomas serem atípicos no sexo feminino. Porém, é conhecido que a mulher diabética tem risco de morte cardiovascular 7,5 vezes maior em relação à não-diabética<sup>3</sup>. Como a presença de eventos cardiovasculares (EC) pode ser modificada pela triagem apropriada, pela intervenção e pela terapêutica adequada, o diagnóstico precoce pode ser de grande benefício.

O presente estudo tem como objetivos avaliar a prevalência de DAC em mulheres diabéticas tipo 2, sem sintomas cardiovasculares, e ainda identificar qual o método diagnóstico de maior eficácia na identificação de DAC significativa no grupo já descrito, comparando o teste ergométrico (TE), o teste cardiopulmonar (TCP) e a cintilografia do miocárdio (CM) sob estímulo farmacológico com dipiridamol (dipi) com os achados da cinecoronariografia (CINE).

## Métodos

Inicialmente, foram incluídas 120 diabéticas tipo 2, com idade entre 40 e 80 anos, e tempo mínimo de DM de cinco anos. Excluíram-se portadoras de limitação funcional ou sintomas sugestivos de isquemia. As pacientes (P) foram convocadas (após aprovação do estudo pelo comitê de ética e pesquisa da instituição) por contato telefônico ou carta, sendo incluídas no estudo após entrevista inicial, avaliação clínica e assinatura do termo de consentimento. Após a entrevista foram excluídas 16 P (por sintomas sugestivos de isquemia ou por dificuldade de retorno para a realização dos exames). Permaneceram no estudo 104 P, sendo todas submetidas a dosagem de hemoglobina glicada (Hb<sub>1c</sub>), TE, TCP, CM e CINE, com intervalo máximo de dois meses e sem procedimentos de revascularização entre eles. Foram suspensos, conforme orientação prévia, os medicamentos que pudessem interferir na análise dos testes diagnósticos. Os exames foram avaliados por dois especialistas em cada área, sem nenhuma informação sobre o resultado dos demais exames.

**Dosagem de hemoglobina glicada** - Realizada no laboratório de nossa instituição, pela metodologia imunoturbidimétrica, automatizada. O kit utilizado foi da marca Roche, sendo considerados valores de normalidade aqueles entre 4,8 e 6,0 unidades.

**Cinecoronariografia** - As artérias coronárias foram analisadas visualmente, quanto ao grau de estenose e, ainda, pela análise quantitativa, sendo o percentual de lesão calculado

automaticamente por fórmula. Considerou-se como presença de DAC significativa obstruções  $\geq 50\%$ . A caracterização da circulação colateral (CC) foi valorizada apenas como justificativa para as discordâncias entre os métodos e a CINE e para ver a associação com alterações do segmento ST durante o dipi.

**Teste ergométrico** - O protocolo utilizado foi o já padronizado, modificado de Bruce<sup>5</sup>. As variáveis determinadas pelo TE e posteriormente comparadas à CINE foram: tempo de esforço realizado ( $\Delta t$ ), comportamento da pressão arterial (PA), análise do segmento ST, presença de dor precordial (DP) típica desencadeada pelo esforço, presença de incompetência cronotrópica (IC) ou de arritmias complexas desencadeadas pelo exercício.

O TE foi interpretado segundo a presença de alterações eletrocardiográficas e clínicas como sugestivo de isquemia na presença de infradesnivelamento do segmento ST (Infra ST)  $\geq 1,5$  mm em relação ao basal ou de DP sugestiva de isquemia ao esforço. Foi interpretado ainda como anormal (anl) no caso de arritmias complexas desencadeadas pelo esforço, comportamento anl da PA (queda ou comportamento em platô da PA sistólica) e da freqüência cardíaca (não elevação adequada da freqüência cardíaca ao esforço, na ausência de medicamentos). Considerou-se arritmia complexa a presença de extra-sístoles ventriculares pareadas, em salva ou taquicardia ventricular não-sustentada desencadeadas pelo exercício. Consideraram-se queda da PA e comportamento em platô, a presença de decréscimo da PA sistólica  $\geq 10$  mmHg ao esforço ou a manutenção dessa com o progredir do nível de esforço, respectivamente. A não-elevação adequada da freqüência cardíaca (FC) foi considerada anl e chamada de IC, sendo avaliada pela fórmula previamente descrita por Azarbal<sup>6</sup>.

**Teste cardiopulmonar** - Foram analisadas e comparadas ao resultado da CINE as variáveis: consumo máximo de oxigênio (VO<sub>2</sub>máx) ou consumo de oxigênio do pico do exercício realizado (VO<sub>2</sub>pico), limiar anaeróbico (LA), pulso de oxigênio (Pulso O<sub>2</sub>) e queda do pulso O<sub>2</sub> (QPO<sub>2</sub>) ao esforço máximo. As demais variáveis determinadas pelo TCP, como o comportamento da FC, o tempo de esforço realizado e a análise do segmento ST, seguiram os mesmos critérios descritos para o TE.

**Cintilografia de perfusão do miocárdio sob estímulo farmacológico com dipiridamol**

A CM com dipi e em condições basais foi realizada com MIBI-<sup>99m</sup>Tc segundo o protocolo padrão de dois dias. As imagens foram adquiridas pela técnica de *gated-SPECT*<sup>7</sup>. O dipiridamol foi infundido na dose de 0,56 mg/kg/min em 4 minutos (min). Administravam-se 20 millicuries (mCi) ou 740 megaBequeréis (MBq) de MIBI-<sup>99m</sup>Tc no segundo minuto após a infusão de dipi, considerado como o momento de hiperemia máxima. As imagens eram adquiridas 60 min após a injeção do radiofármaco. O ECG era realizado antes, durante e por 6 min após o término da infusão do dipi. Considerou-se dipi sugestivo de isquemia se infra ou intensificação de infra ST  $\geq 1,0$  mm; se supradesnivelamento do segmento ST  $\geq 1,0$  mm ou se manifestações clínicas sugestivas de isquemia<sup>8</sup>. Os efeitos adversos apresentados durante a administração

de dipiridamol eram revertidos prontamente com o uso de aminofilina endovenosa. A fase basal era realizada entre 24 e 72 horas após a etapa de dipi.

As imagens foram processadas pelo *software* dedicado QGS<sup>7,19</sup>. O *gated-SPECT* forneceu reprodução da contração das paredes cardíacas, índices de volumes sistólico e diastólico finais (VSF e VDF, respectivamente) e de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Os critérios da análise das imagens de perfusão foram avaliação qualitativa, da concentração do radiofármaco em 17 segmentos do miocárdio. De acordo com a homogeneidade ou não de captação nos segmentos do miocárdio, as CM foram julgadas como: normal, se concentração homogênea do indicador nas duas etapas; sugestiva de isquemia, se hipocaptação (hipo) reversível do indicador em um ou mais segmentos do miocárdio após o estresse; sugestiva de fibrose se hipo fixa em um ou mais segmentos nas duas etapas e sugestiva de isquemia; e fibrose, se hipo fixa e reversível em um ou mais segmentos nas duas etapas.

A análise da função sistólica do ventrículo esquerdo (VE) foi determinada pelas informações do *gated-SPECT*. As variáveis obtidas foram: contratilidade das paredes (normal ou anl); espessamento sistólico das paredes (normal ou anl) e dilatação nas fases estresse e basal. Analisou-se a presença de dilatação do VE, levando-se em consideração o VSF e o VDF padronizados na literatura. Consideraram-se como normais pelo *software* QGS valores de VSF iguais a 84+/- 26 ml e VDF iguais a 33+/-17 ml<sup>19</sup>. Analisou-se, ainda, a presença de aumento da cavidade na fase de estresse, comparativamente ao repouso (dilatação transitória do VE), utilizando-se a análise visual e o índice chamado de TID (*transient ischemic dilation*), com valores superiores a 1,22 traduzindo dilatação significativa<sup>10,11</sup>. Outras variáveis obtidas foram presença de captação pulmonar anl do radioisótopo<sup>12</sup>; FEVE nas fases após dipi e basal, sendo considerados valores normais para o *software* QGS às  $\geq 50\%$  e a presença de queda dos valores de FEVE na fase de estresse em relação à fase basal, sendo valorizadas quedas  $> 5\%$ .

**Análise estatística** - Os grupos de P foram comparados quanto às variáveis categóricas com a aplicação do teste de  $\chi^2$  de Pearson e quanto às variáveis numéricas pelo teste *t* de Student para amostras não-relacionadas. Utilizou-se a análise discriminante para diferenciar as portadoras de DAC significativa. Realizou-se, ainda, análise de regressão logística. Foram considerados significativos valores de  $p < 0,05$ . A concordância entre os observadores de cada método foi avaliada com o uso da estatística *kappa* (variáveis categóricas) e do coeficiente de correlação intraclass (variáveis numéricas).

## Resultados

Após análise estatística, observou-se que a prevalência de DAC significativa em diabéticas sem sintomas cardiovasculares foi igual a 32,7%. Das 104 P estudadas, 34 apresentaram lesão  $\geq 50\%$ .

**Cinecoronariografia** - Das 34 P portadoras de obstruções significativas pela análise da CINE quantitativa, 22 apresentavam

uma artéria; sete mostravam duas artérias, e cinco P exibiam três artérias acometidas. A artéria DA apresentava estenose em 13 P; a CD em 18 P; a CX em oito P; a Dg em três P; o ramo Mg em um P; e o ramo VP em duas P. Nenhuma apresentou acometimento do TCE.

**Variáveis clínicas** - Como pode ser observado na tabela 1, nenhuma característica clínica foi capaz de discriminar as portadoras de DAC, pela análise univariada. Pela análise multivariada de regressão logística (tab. 2), as variáveis preditoras de DAC foram tabagismo (0,002) e valores anormais de Hb<sub>1c</sub> (0,041).

**Métodos diagnósticos não-invasivos** - A concordância encontrada entre os observadores para a presença de isquemia no TE foi alta ( $\kappa = 0,787$ ). No TCP, a concordância entre os observadores também foi alta quanto à determinação do VO<sub>2</sub>máx ( $p = 0,974$ ), do LAV ( $p = 0,900$ ) e do pulso de O<sub>2</sub> ( $p = 0,867$ ). A concordância para atribuição de QPO<sub>2</sub> ao esforço foi baixa ( $\kappa = 0,426$ ). A concordância entre os observadores da CM em relação à presença de alterações da perfusão também foi elevada ( $\kappa = 0,810$ ). A concordância encontrada entre as análises qualitativa e quantitativa da CINE em relação à presença de DAC foi elevada ( $\kappa = 0,833$ ).

**Variáveis do teste ergométrico** - Os valores de sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), verossimilhança positiva (V+), verossimilhança negativa (V-) e acurácia (A) encontrados para o TE foram, respectivamente, 44,1%; 61,4%; 35,7%; 69,3%; 73%; 71,3% e 55,7%. De acordo com a tabela 3, as variáveis do TE que mostraram associação com DAC foram: teste eficaz ( $p = 0,045$ ), IC ( $p = 0,031$ ), tempo de esforço realizado ( $p = 0,022$ ) e FC máxima atingida ( $p = 0,027$ ).

**Variáveis do teste cardiopulmonar** - Como se pode verificar na tabela 4, as variáveis que apresentaram associação com DAC foram o VO<sub>2</sub> pico ( $p = 0,004$ ) e a frequência cardíaca máxima atingida ( $p = 0,025$ ). Os valores de S, E, VPP, VPN, V+, V- e A encontrados para o TCP em relação ao diagnóstico de DAC foram, respectivamente, 44,1%; 72,8%; 44,1%; 72,8%; 61,4%; 59,2% e 63,4%.

**Variáveis da cintilografia** - Das variáveis da CM com dipi (tab. 5), observou-se que em sua maioria houve associação com a presença de DAC. As presenças de isquemia e de fibrose apresentaram associação significativa ( $p = 0,001$  para ambas). Não se observou associação significativa entre a presença de CC e infradesnívelamento de ST durante a infusão de dipi ( $p = 0,467$ ). Das nove P com infradesnívelamento ST durante a infusão de dipi, quatro (44,4%) apresentavam CC importante. Não observamos, ainda, associação entre a presença de infra ST e a presença de DAC. ( $p = 0,053$ ). Os valores encontrados de S, E, VPP, VPN, V+, V- e A encontrados para a CM sob estímulo farmacológico com dipi no diagnóstico de DAC foram, respectivamente, 94%; 97%; 94%; 97%; 98%; 95,8% e 96,1%. Durante a infusão do dipi, não se observaram parafeitos graves como morte ou IM na população estudada. Observou-se que: 21 P (20,1%) apresentaram DP; 9 (8,6%), infradesnívelamento de ST; 14 (13,4%), cefaléia; 18 (17,3%), tonturas; quatro (3,8%), náuseas; duas (1,9%), arritmias ventriculares complexas; seis (5,7%), rubor facial; duas (1,9%), hipotensão; e quatro (3,8%), dispnéia.

## Artigo Original

Tabela 1 – Características clínico-epidemiológicas dos grupos Sem DAC e Com DAC na CINE. HAS: hipertensão arterial; Hb1Ac: hemoglobina glicada; anl: anormal; DP: desvio-padrão

	Sem DAC (70)	Com DAC (34)	p
Idade Média (DP)	59,18 (9,97)	59,79(8,79)	0,542
Hb1Ac-Média (DP)	6,76(2,19)	7,17(1,92)	0,345
HAS	70 (67,3%)	34 (32,7%)	---
Tabagismo	17(24%)	13(38%)	0,141
Dislipidemia	61(87%)	31(91%)	0,546
Obesidade	59(84%)	26(76%)	0,333
Sedentarismo	64(91%)	32(94%)	0,721
História familiar	45(64%)	21(62%)	0,802
Hb1Ac anl	37(53%)	21(62%)	0,391
Menopausa	56(80%)	24(70%)	0,130

Tabela 2 – Análise de regressão logística das características clínico-epidemiológicas. Hb1Ac anl: hemoglobina glicada anormal; OR: razão de chance

	Coefficiente	Erro-padrão	p	O.R.
Hb1Ac anl	1.236	0.604	0.041	3.443
Tabagismo	3.118	1.018	0.002	22.610
História familiar	0.896	0.634	0.158	2.449
Obesidade	-0.869	0.592	0.142	0.419

Tabela 3 – Variáveis do teste ergométrico nos grupos de pacientes com e sem DAC. PA anl: comportamento anormal da pressão arterial ao esforço; IC: incompetência cronotrópica; FC máxima: frequência cardíaca máxima atingida ao esforço; DP: desvio-padrão chance

	Sem DAC (70)	COM DAC (34)	p
Isquemia	27(38%)	15(44%)	0,589
Dor precordial	16(23%)	14(41%)	0,053
Eficaz	46(66%)	14(41%)	0,045
PA anl	35(50%)	15(44%)	0,573
Arritmia complexa	20(28%)	12(35%)	0,486
IC	37(53%)	26(76%)	0,031
Tempo de esforço realizado (DP)	7,53(2,56)	6,27(2,70)	0,022
FC máxima-média (DP)	142,07(20,38)	132,45(20,43)	0,027

## Discussão

A elevada prevalência de DAC (32,7%) encontrada no grupo estudado pode ser justificada pela característica da Instituição. Por ser um dos centros de referência na área de cardiologia do Estado de São Paulo, recebe grande número de portadores de múltiplos fatores de risco para DAC, tornando a população de alta probabilidade pré-teste (tab. 1).

Segundo o consenso<sup>1</sup>, publicado em 1998 pela Sociedade Americana de DM, a prevalência estimada de DAC para os portadores de DM é de 55%.

Na literatura não há trabalhos demonstrando a prevalência de DAC especificamente em mulheres portadoras de DM do tipo 2 sem sintomas cardiovasculares.

Nenhuma característica clínico-epidemiológica mostrou associação significativa com DAC no grupo estudado, pela análise univariada. Pela análise de regressão logística, entretanto, valores anormais de Hb<sub>1</sub>Ac e tabagismo foram fatores discriminantes de portadoras de DAC nessa população (tab. 2).

O primeiro desafio no diagnóstico de DAC nas diabéticas é

Tabela 4 – Variáveis do TCP nos grupos de pacientes com e sem DAC. QPO<sub>2</sub>: queda do pulso de oxigênio ao esforço; ECG: eletrocardiograma; VO<sub>2</sub> pico: consumo máximo de oxigênio no pico do esforço; LA: limiar anaeróbico; FC: frequência cardíaca

	Sem DAC (70)	Com DAC (34)	p
QPO <sub>2</sub>	26(37%)	8(23%)	0,360
Isquemia no ECG	19(27%)	15(44%)	0,292
VO <sub>2</sub> pico-média (DP)	16,41(4,57)	13,59(3,55)	0,004
Pulso de O <sub>2</sub> - média (DP)	8,24 (2,35)	8,00(2,06)	0,626
LA - média (DP)	11,75(3,61)	11,71(3,58)	0,953
Tempo de esforço-média (DP)	9,02(2,36)	8,54(2,94)	0,417
FC máxima - média (DP)	142,21(20,75)	130,85(20,19)	0,025

Tabela 5 – Variáveis da cintilografia nos grupos de pacientes com e sem DAC. VE: ventrículo esquerdo; ECG isquemia: ECG durante dipi sugestivo de isquemia; DP: desvio padrão; TID: dilatação transitória isquêmica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VSF: volume sistólico final; VDF: volume diastólico final; DP: desvio-padrão

	Sem DAC	Com DAC	p
Isquemia	2	28	0,001
Fibrose	3	13	0,001
Perfusão anormal	4	32	0,001
Dilatação VE	15	15	0,017
TID	4	11	0,001
Captação Pulmonar	0	4	0,003
Queda da FEVE	29	16	0,651
Espessamento anormal	10	26	0,001
Contratilidade anormal	18	25	0,001
ECG isquemia	3	6	0,053
Precordialgia na infusão	12	9	0,166
FEVE pós- dipi – média (DP)	0,59(0,13)	0,47(0,15)	0,001
FEVE basal – média (DP)	0,60 (0,12)	0,50(0,14)	0,001
VSF – média (DP)	38,51(29,15)	61,44(48,16)	0,001
VDF – média (DP)	83,34(34,72)	107,59(49,08)	0,001

determinar qual o melhor método para uma triagem inicial.

O ECG clássico em repouso adiciona pouca informação na identificação dos portadores de DAC, já que apenas exclui, ou sugere, a presença de EC agudo ou infarto do miocárdio (IM) prévio<sup>13</sup>. Com frequência, o ECG basal em mulheres apresenta alterações da repolarização ventricular (ADRV), tornando o seu valor no diagnóstico de DAC de pouca relevância<sup>13</sup>. Sabe-se que, na fase pré-climatério, a especificidade do ECG é ainda menor, por serem mais frequentes as ADRV relacionadas ao estrogênio, que é considerado responsável por vasoconstrição da rede coronariana resultando nas alterações mencionadas<sup>13</sup>. As ADRV são restritas ao segmento ST e à onda T, assemelhando-se às observadas durante a vigência de digitálicos que têm molécula estruturalmente semelhante ao estrogênio<sup>13</sup>. Das 104 P avaliadas, 39 (37,5%) apresentavam

ADRV no ECG basal.

O TE é amplamente utilizado como método de escolha na investigação inicial de DAC. Segundo a literatura, apresenta valores de sensibilidade (S) e de especificidade (E) menores no sexo feminino em relação ao masculino, em torno de 61% e 69%, respectivamente<sup>5,8</sup>. No presente estudo, como citado anteriormente, encontramos valores inferiores.

As diabéticas, com frequência, são ainda portadoras de insuficiência vascular periférica<sup>1</sup>. No grupo estudado, 43 P (42%) apresentaram TE ineficaz, o que talvez seja um dos motivos da baixa S encontrada. Outro inconveniente encontrado é o grande número de testes considerados “falsamente” sugestivos de isquemia pelas ADRV. Henzlava e cols.<sup>13</sup> compararam três grupos de mulheres que realizaram a CM após esforço. Apesar das CM serem normais, aquelas

que faziam reposição hormonal apresentaram 39% de TE compatíveis com isquemia, comparativamente a 22% do grupo na fase pré-menopausa e 17% do grupo pós-menopausa, ambos sem uso de estrógeno. Das 39 P (37,5%) que apresentavam ECG basal com ADRV, no grupo estudado, 10 (33,3%) apresentaram TE sugestivo de isquemia na ausência de DAC significativa, o que, provavelmente, tornou a E baixa.

O tempo de esforço realizado ( $\Delta t$ ) pode refletir, indiretamente, a capacidade funcional das pacientes<sup>5,8</sup>. No grupo estudado, apesar da limitação de membros inferiores e do baixo  $\Delta t$ , observou-se associação significativa entre o  $\Delta t$  e a presença de DAC ( $p=0,022$ ). A FC atingida também mostrou associação com DAC. No grupo de P com DAC a FC foi, em média, igual a 132,45 min, e nas P sem DAC, igual a 142,07 min, com  $p=0,027$  (tab. 3).

Sabe-se que a FC aumenta linearmente durante o exercício dinâmico de acordo com o incremento da carga de trabalho e do consumo de  $O_2$ . No sexo feminino observa-se, em geral, maior elevação da FC em relação ao masculino<sup>5</sup> e sabe-se que seu aumento inadequado pode ser um sinal importante de DAC. Azarbal e cols.<sup>6</sup> verificaram que a IC é um importante preditor de mortalidade e que deveria ser incorporada aos algoritmos de estratificação de risco pelo TE. Entretanto, os autores descreveram que, no seu estudo, a CM foi melhor preditor de mortalidade e de EC em relação à presença de IC. No presente estudo, observou-se associação significativa entre IC e DAC ( $p=0,031$ ). Das 34 P com DAC importante, 26 (73,5%) apresentaram critérios de IC.

Como dito anteriormente, o TCP pode fornecer informações valiosas a respeito da capacidade funcional. Nesse estudo, tentou-se avaliar o valor do TCP no diagnóstico de DAC em diabéticas assintomáticas. Em razão do menor custo em relação à CM e pela possibilidade da associação das variáveis do ECG e clínicas obtidas ao esforço com os parâmetros funcionais, talvez o TCP fosse um método diagnóstico não-invasivo de custo-efetividade superior ao TE e à CM com dipi.

São poucos os estudos publicados verificando a utilidade do TCP para a investigação de DAC<sup>14,15</sup>. Klainman e cols.<sup>14</sup> demonstraram que as variáveis ventilatórias estão reduzidas no esforço quando se comparam P hípidas com portadoras de DAC. No presente estudo, observou-se que o  $VO_{2pico}$  e a FC atingida ao esforço mostraram associação com a presença de DAC ( $p=0,004$  e  $p=0,025$ ). O valor de S encontrados para o TCP no diagnóstico de DAC também foi baixo, igual a 44,1%. Já o valor de E foi superior ao do TE (72,8%). Das 34 pacientes com DAC na CINE, apenas 15 apresentavam TCP sugestivo de isquemia. Entretanto, das 70 pacientes sem DAC significativa, 51 apresentaram o TCP não sugestivo de isquemia ao esforço.

A identificação da gravidade e da extensão dos defeitos de perfusão permite estabelecer o grau de repercussão funcional de uma obstrução coronária. Como nem sempre uma lesão anatômica da artéria coronária produz alterações isquêmicas, há situações em que uma investigação conjunta anatômica e funcional seria a conduta mais adequada.

Além da importância na estratificação de risco e no manuseio clínico, a CM é considerada importante método

não-invasivo que adiciona acurácia diagnóstica ao TE para ambos os sexos<sup>16,17</sup>. Sua elevada E é particularmente útil para identificar mulheres com TE considerado “falsamente positivo”<sup>8</sup>. Os valores médios de S e E da CM com tálio-201 pela técnica plana são de 84% e 87%, respectivamente, e pela técnica de SPECT a média de S eleva-se para 88%, sem diminuir a E (87%). Com os avanços da metodologia, os valores de S e E mostraram incremento. Smano e cols. encontraram pela técnica de *gated-SPECT* valores de S e E iguais a 95% e 94,1%, respectivamente<sup>18</sup>.

Até o presente momento, encontra-se na literatura pequeno número de estudos sobre a CM em mulheres. Taillefer e cols.<sup>19</sup> compararam tálio-201 e MIBI-<sup>99m</sup>Tc em 115 mulheres, observando ausência de diferença significativa na S entre os dois fármacos<sup>19</sup>. Porém, houve grande incremento da E com a técnica de *gated-SPECT* (92% x 67%, respectivamente).

Estudos anteriores<sup>20,21</sup> verificaram valor comparável para os estímulos com dipi e adenosina, em relação às imagens após o exercício. Verani e cols.<sup>20</sup> comprovou a superioridade da CM com dipi em relação ao TE submáximo no diagnóstico de DAC. Em razão da baixa capacidade funcional verificada no grupo estudado (43% de TE ineficazes), fez-se importante investigação por método que não exigisse esforço intenso e com alto poder diagnóstico, como CM com dipi.

Poucos estudos<sup>20,25</sup> verificam o valor da CM em diabéticos assintomáticos. Para tal finalidade, o estudo multicêntrico DIAD (*Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics*) envolveu P de 14 centros americanos e canadenses<sup>26</sup>, verificando 22% de isquemia nos diabéticos tipo 2 assintomáticos. Rajagopalan e cols.<sup>25</sup> verificaram em 1.427 diabéticos assintomáticos, 826 P (58%) de isquemia. Prior e cols.<sup>24</sup> e Lerner e cols.<sup>27</sup> identificaram defeitos de perfusão em 37% dos 133 diabéticos (ambos os sexos) assintomáticos que realizaram CM, sendo desses 30% reversíveis, sugerindo isquemia.

Nesse estudo, os valores de S e E da CM no diagnóstico de DAC foram elevados (94% e 97%), sendo semelhantes aos descritos em literatura<sup>16</sup>. A maioria das variáveis da CM apresentou associação com DAC (tab. 5). Das 34 P portadoras de lesão significativa pela CINE, apenas duas (1,9%) não foram identificadas pela CM, ambas com perfusão e contratilidade preservados. Provavelmente, as lesões não eram funcionalmente importantes. Das 70 pacientes sem DAC na CINE, 68 apresentaram CM normal.

As informações funcionais também trazem importantes contribuições no diagnóstico e no prognóstico de DAC<sup>16,28</sup>. Nesse estudo verificamos que os valores de FEVE basal e após dipi mostraram associação com DAC ( $p=0,001$ ; para ambas). Porém, a queda da FEVE após dipi em relação à basal não mostrou associação significativa com DAC ( $p=0,651$ ).

Estudo de Yamagishi e cols.<sup>28</sup> demonstraram que a queda dos valores de FEVE após estresse promove incremento na S para detecção de doença multiarterial. Pode-se tentar explicar essa discordância da literatura pelas alterações de microcirculação comum em diabéticos e que podem causar isquemia subendocárdica e queda da FEVE durante o estímulo farmacológico na ausência de lesão obstrutiva anatomicamente grave.

As alterações de espessamento sistólico e da contratilidade

também mostraram importante associação com DAC ( $p = 0,001$ ). Verificou-se, ainda, que as presenças de dilatação de VE e de captação pulmonar do MIBI na fase de estresse também apresentaram associação com DAC ( $p = 0,017$  e  $p=0,003$ ). Nos portadores de disfunção de VE em repouso ou induzida pelo estresse, pode ocorrer extravasamento do radiofármaco para o espaço intersticial pulmonar, em razão do aumento da pressão diastólica final<sup>12</sup>. Adicionalmente, com o tempo circulatório prolongado, ocorre aumento da atividade radioativa nos campos pulmonares. Embora esse fenômeno seja mais freqüente na CM com tálcio-201, o mesmo pode ser observado com Mibi-<sup>99m</sup>Tc.

Outra variável analisada foi dilatação transitória ventricular esquerda (TID) após a infusão de dipiridamol. A presença de TID após a fase de estresse, em geral, está relacionada à falência de VE, guardando forte associação à DAC com disfunção isquêmica induzida pelo estresse, elemento de valor preditivo inquestionável na determinação de sobrevida<sup>11</sup>. Hansen e cols.<sup>12</sup> verificaram em 1.129 P importante associação entre a presença de TID após a infusão de dipi e DAC<sup>12</sup>, atribuindo essa dilatação da cavidade ventricular a uma hipoperfusão subendocárdica difusa. No grupo estudado observou-se associação significativa entre a presença de TID e DAC ( $p=0,001$ ).

Analisando-se variáveis clínicas e eletrocardiográficas durante a infusão de dipi, observou-se que DP e alterações do ECG não mostraram associação significativa com DAC ( $p=0,166$  e  $0,053$ , respectivamente). O infradesnívelamento de ST durante a infusão de dipi pode ser secundário ao fenômeno de "roubo de fluxo"<sup>20</sup>. Porém, nesse grupo não se observou também associação entre infradesnívelamento de ST e CC importante na CINE ( $p=0,467$ ).

O método mostrou-se seguro e com parafeitos apresentados semelhantes aos descritos em literatura<sup>21</sup>.

### Limitações do estudo e implicações clínicas

Como limitação do estudo, consideramos a análise qualitativa das imagens da perfusão. A interpretação pela análise quantitativa por escores descritos na literatura não é usualmente empregada em nosso serviço, bem como na maioria dos serviços de medicina nuclear clínica. Portanto, não faria sentido realizarmos a investigação de DAC por

meio de metodologia que não seja empregada na prática clínica diária.

Finalmente, entendemos que esse estudo é de grande valor no manuseio clínico das diabéticas. Sabendo-se que o risco cardiovascular é alto nos portadores de DM e que mulheres têm manifestações clínicas de difícil caracterização, a avaliação cardiovascular preventiva faz-se justificada no grupo estudado. A presença de ADRV no ECG basal torna as provas de esforço de menor acurácia na identificação de DAC. Aliada à baixa capacidade funcional freqüente nas portadoras de DM, o valor dos métodos que dependem da realização de exercício vigoroso são limitados. Entretanto, não é custo-efetivo realizar investigação anatômica em todas as diabéticas.

Por conseqüência do exposto, infere-se que a realização de técnica segura e de elevado poder diagnóstico e prognóstico, tal como a CM associada ao estímulo farmacológico com dipiridamol, pode ser o método de escolha na avaliação inicial das diabéticas mesmo na ausência de sintomas cardiovasculares.

Como conclusão primária, verificou-se, por meio dos resultados obtidos, que a prevalência de DAC em diabéticas sem sintomas cardiovasculares é elevada (32,7%), devendo essa população ser investigada do ponto de vista cardiovascular. Concluiu-se, ainda, que o método diagnóstico não-invasivo que mostrou maior poder de discriminar as portadoras de DAC foi a CM sob estímulo farmacológico com dipi, devendo ser esse o método de escolha para esse grupo de pacientes.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Paola Emanuela Poggio Smanio pela Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP

### 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 (9): 1551-9.
2. Heller GV, Fossati AT. Detection of coronary artery disease in women. In: Zaret B, Beller G. (eds.). *Nuclear cardiology: state of the art and future directions*. 2nd ed. Philadelphia: Mosby; 2005.
3. 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 [correction]. *J Nucl Cardiol*. 2003; 10 (1): 95-101.
4. 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 (7): 559-66.
5. Bruce RA. Exercise testing of patients with coronary heart disease: principles and normal standards for evaluation. *Ann Clin Res*. 1971; 3 (6): 323-32.
6. Azarbal B, Hayes SW, Lewin HC, Hachamovitch R, Cohen I, Berman DS. The incremental prognostic value of percentage of heart rate reserve achieved over myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in the prediction of cardiac death and all-cause mortality: superiority over 85% of maximal age-predicted heart rate. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44 (2): 423-30.
7. Germano G, Erel J, Lewin H, Kavanagh PB, Berman DS. Automatic quantitation of regional myocardial wall motion and thickening from gated technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30 (5): 1360-7.
8. Gibbons R, Balady CJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA Guidelines for exercise testing: (Committee on Exercise Testing). *Circulation*. 1997; 96: 345-54.

9. Nichols K, Santana CA, Folks R, Krawczynska E, Cooke CD, Faber TL, et al. Comparison between ECTb and QGS for assessment of left ventricular function from gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol.* 2002; 9 (3): 285-9.
10. Kinoshita N, Sugihara H, Adachi Y, Nakamura T, Azuma A, Kohno Y, et al. Assessment of transient left ventricular dilatation on rest and exercise on Tc-99m tetrofosmin myocardial SPECT. *Clin Nucl Med.* 2002; 27 (1): 34-9.
11. Weiss AT, Berman DS, Lew AS, Nielsen J, Potkin B, Swan HJ, et al. Transient ischemic dilation of the left ventricle on stress thallium-201 scintigraphy: a marker of severe and extensive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1987; 9 (4): 752-9.
12. Hansen CL, Cen P, Sanchez B, Robinson R. Comparison of pulmonary uptake with transient cavity dilation after dipyridamole Tl-201 perfusion imaging. *J Nucl Cardiol.* 2002; 9 (1): 47-51.
13. Henzlova MJ, Croft LB, Diamond JA. Effect of hormone replacement therapy on the electrocardiographic response to exercise. *J Nucl Cardiol.* 2002; 9 (4): 385-7.
14. Klainman E, Kusniec J, Stern J, Fink G, Farbstein H. Contribution of cardiopulmonary indices in the assessment of patients with silent and symptomatic ischemia during exercise testing. *Int J Cardiol.* 1996; 53 (3): 257-63.
15. Meyer K, Samek L, Pinchas A, Baier M, Betz P, Roskamm H. Relationship between ventilatory threshold and onset of ischaemia in ECG during stress testing. *Eur Heart J.* 1995; 16 (5): 623-30.
16. Klocke FJ, Baird MC, 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 (11): 1404-18.
17. Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. *N Engl J Med.* 1996; 334 (20): 1311-5.
18. 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 (7): 1687-92.
19. Taillefer R, DePuey EG, Udelson JE, Beller GA, Latour Y, Reeves F. Comparative diagnostic accuracy of Tl-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 (1): 69-77.
20. Verani MS. Pharmacologic stress myocardial perfusion imaging. *Curr Probl Cardiol.* 1993; 18 (8): 481-525.
21. 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 (1): 3-17.
22. De Lorenzo A, Lima RS, Siqueira-Filho AG, Pantoja MR. Prevalence and prognostic value of perfusion defects detected by stress technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes mellitus and no known coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2002; 90 (8): 827-32.
23. Di Carli MF, Hachamovitch R. Should we screen for occult coronary artery disease among asymptomatic patients with diabetes? *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45 (1): 50-3.
24. Prior JO, Monbaron D, Koehli M, Calcagni ML, Ruiz J, Bischof DA. Prevalence of symptomatic and silent stress-induced perfusion defects in diabetic patients with suspected coronary artery disease referred for myocardial perfusion scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005; 32 (1): 60-9.