

Ecocardiograma bajo Estrés Farmacológico en Pacientes Diabéticos

Maria Celita de Almeida², Vitor Gomes Mota¹, Deborah Lucena Markman¹, Manuel Markman², Maria Alice Peregrino², Ândrea Chaves Markman², Brivaldo Markman-Filho^{1,2}

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco¹, Recife, PE; Procardio Diagnósticos², Recife, PE - Brasil

Resumen

Fundamento: Diabetes mellitus eleva substancialmente el riesgo cardiovascular de los individuos afectados.

Objetivo: Evaluar la importancia de la ecocardiografía bajo estrés farmacológico (EEF) en la estratificación de riesgo de diabéticos con sospecha de isquemia miocárdica.

Métodos: Cohorte prospectiva. Los pacientes fueron sometidos a EEF según los protocolos de dipiridamol (0,84 mg/Kg. con hasta 1,0 mg de atropina) o dobutamina (5-40 ug/Kg./min asociado a hasta 2,0 mg/atropina). Fueron seguidos por medio de consulta a las historias clínicas, contacto telefónico o entrevista con el médico asistente. El desenlace clínico considerado fue la combinación de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio, angina inestable y necesidad de revascularización quirúrgica o percutánea.

Resultados: Fueron evaluados 291 pacientes, 59,5% mujeres, media etárea de $65 \pm 9,6$ años. Los síntomas fueron dolor precordial atípico (60%), dolor precordial típico en 12% y 24% asintomáticos. El tiempo medio de seguimiento fue 42 m (01-105). Ocurrieron 66 eventos combinados, 51 de los cuales con EEF positivo. Sensibilidad, especificidad, precisión, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) ante los desenlaces fueron: 75%, 93,3%, 89%, 77,3% y 92,4%, respectivamente. Las variables EEF positiva para isquemia, sexo masculino, infarto agudo de miocardio (IAM), revascularización miocárdica quirúrgica (RMQ) e intervención coronaria percutánea (ICP) previos, hipertensión arterial sistémica (HAS), uso de ácido acetilsalicílico (AAS) previo y electrocardiograma (ECG) alterado tuvieron asociación con la ocurrencia de eventos en el análisis univariado. En el análisis multivariado, apenas el resultado positivo del EEF fue predictor independiente para los desenlaces clínicos combinados (RR 25,26 IC 95% 13,62 - 46,81 $p < 0,001$).

Conclusión: El resultado positivo para isquemia miocárdica fue el único predictor independiente para la ocurrencia de los desenlaces clínicos combinados. (Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2015;28(2):73-79)

Palabras clave: Ecocardiografía bajo estrés; Isquemia Miocárdica; Diabetes Mellitus.

Introducción

La enfermedad arterial coronaria (EAC) es la principal causa de morbimortalidad en pacientes con diabetes mellitus (DM). Aproximadamente 50% de la mortalidad está relacionada a la EAC¹. Después de infarto agudo de miocardio (IAM), presentan peor desenlace cuando son comparadas a los no diabéticos². Con todo, el diagnóstico no invasivo y estratificación de riesgo para EAC en esos pacientes es importante para la selección y optimización de la intervención terapéutica, la cual puede mejorar la sobrevida y reducir complicaciones en esa población^{3,4}. El test ergométrico (TE) es el método no invasivo más ampliamente utilizado para diagnóstico y evaluación funcional en la EAC⁵. Entre tanto, el valor de ese test es limitado en esa población, por el frecuente perjuicio en la capacidad del ejercicio,

especialmente en razón de la alta prevalencia de enfermedad vascular periférica o neuropatía periférica^{6,7}.

El ecocardiograma bajo estrés farmacológico (EEF) ha demostrado ser seguro y eficaz en la evaluación de isquemia miocárdica, y varios autores han utilizado ese método de imagen para estratificación de riesgo coronario en ese subgrupo^{8,9}.

El objetivo de este estudio fue evaluar la importancia de la EEF en la investigación de pacientes diabéticos con sospecha de isquemia miocárdica.

Material y métodos

Estudio observacional, prospectivo, realizado en el período de marzo de 2003 a diciembre de 2011, en diabéticos que presentaban algún impedimento para la realización del TE, o TE positivo por alteración del segmento ST sin manifestación clínica correspondiente, o TE inconclusivo y que fueron sometidos a EEF para evaluación de isquemia miocárdica. El EEF fue realizado sin la suspensión de medicaciones.

El estudio recibió aprobación del Comité de Ética en investigación clínica del referido centro y los pacientes

Correspondencia: Brivaldo Markman-Filho •

Av. Visconde de Jequitinhonha 2544/1902, CEP 51130-020, Recife, PE - Brasil

E-mail: brivaldomarkman@uol.com.br

Artículo recibido el: 9/11/2014; artículo revisado el: 14/1/2015; artículo

aceptado el 15/1/2015.

DOI: 10.5935/2318-8219.20150015

concordaron y firmaron el término de consentimiento libre y aclarado.

Fueron excluidos del estudio los pacientes con ventana ecocardiográfica inadecuada, contraindicación conocida al dipiridamol o dobutamina o que se negaron a participar del estudio.

El protocolo utilizado consistió en la administración endovenosa de una dosis total de dipiridamol de 0,84 mg/Kg. acrecida de atropina¹⁰, o dobutamina en dosis crecientes de 5-40 ug/Kg./min acrecida de atropina¹¹.

Antes del inicio del examen era realizado un electrocardiograma convencional de 12 derivaciones (ECG). El ECG fue considerado anormal cuando presentaba alteraciones del segmento ST y/o onda T, señales de hipertrofia ventricular izquierda, ondas Q patológicas o trastornos de la conducción intraventricular del estímulo (bloqueos de rama). Durante el procedimiento, la presión arterial y las imágenes ecocardiográficas fueron registradas en cada nivel en los planos de corte tradicionales. Los criterios para la interrupción del test fueron: aparición de anomalías de contracción segmentaria del ventrículo izquierdo (VI), dolor precordial al menos de moderada intensidad, arritmias ventriculares o síntomas colaterales clasificados como importantes por el médico que realizaba el examen. El equipo utilizado fue el *Vivid 3 Pro – GE Medical Systems*, EUA. De acuerdo con las recomendaciones actuales, el VI fue dividido en 17 segmentos¹². Una puntuación de hasta cuatro puntos fue dada para cada segmento, como sigue: 1 = normal; 2 = hipocinesia; 3 = acinesia; 4 = discinesia.

Se calculó, entonces, el índice de movimiento parietal del VI (IMPVI), que se consideró como la suma de los puntos de los 17 segmentos del VI, dividida por el número de los segmentos analizados. Valores mayores que 1 fueron considerados anormales. Para cada paciente fueron determinados los scores en reposo (pre) y en el pico de la infusión de la droga. El test fue considerado positivo para isquemia con el surgimiento de una alteración de la contractilidad segmentar del VI (hipocinesia, acinesia o discinesia), o con el empeoramiento de una alteración contráctil preexistente. Los exámenes fueron evaluados *off-line* por dos examinadores independientes.

El seguimiento se hizo por medio de consulta a las historias clínicas, entrevista telefónica o entrevista con el médico asistente del paciente.

Los eventos clínicos evaluados durante el seguimiento fueron: óbito de origen cardíaca, IAM, Angina Inestable (AI) y revascularización miocárdica quirúrgica (RMQ) o intervención coronaria percutánea (ICP).

La muerte sería atribuida al origen cardíaco cuando fueran documentados: arritmias significantes, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o IAM¹³. El diagnóstico de DM, IAM y de AI siguieron los criterios diagnósticos definidos por las directrices vigentes¹⁴⁻¹⁶.

El control clínico de cada paciente fue terminado después de la ocurrencia de cualquier evento, siendo, por lo tanto, considerado apenas el primer evento.

Análisis estadístico

Los resultados fueron expresados en media, mediana y desviación estándar para las variables cuantitativas, y las variables cualitativas fueron expresadas en frecuencias absolutas y relativas. Las probabilidades acumuladas de eventos fueron estimadas por las curvas de Kaplan-Meier, y la presencia de diferencias, por el test *logrank*. El modelo de riesgo proporcional de Cox fue utilizado para determinar las variables con valor pronóstico independiente para ocurrencia de eventos. Para el modelo fueron consideradas todas las variables que en el análisis univariado evidenciaron valor $p < 0,20$. El nivel de significación asumido fue de 0,05. Los datos fueron analizados en el *SPSS for Windows v.12.0*.

Resultados

Un total de 291 pacientes, 59,5% del sexo femenino, con media de edad de $65 \pm 9,6$ años (37 - 83 años), fue evaluado por la EEF. Las características clínicas de las pacientes se encuentran en la Tabla 1. Llama la atención el alto número de pacientes hipertensas y dislipidémicas. Por otro lado, el número de eventos coronarios caracterizados por historia previa de IAM fue bajo, así como de procedimientos de revascularización.

De los 291 diabéticos, 60% presentaron dolor precordial atípico, 12%, dolor típico (anginosa) y 24% eran asintomáticos en sus actividades habituales, de los cuales 26% con TE caracterizado por alteraciones isquémicas del segmento ST-T o angina. En esa muestra, 59,1% presentaban electrocardiograma (ECG) basal normal y 40,9%, alterado. Esos pacientes fueron reevaluados para análisis de eventos cardíacos en un período medio de 42 meses (mínimo de un mes y máximo de 105 meses). Historia de EAC, por la presencia de IAM, RMQ o ICP previos o cinecoronariografía indicando presencia de lesión obstructiva de arteria coronaria de, como mínimo, 50% de la luz del vaso, existía en 77 pacientes.

En relación a las medicaciones, 38,1% estaban usando betabloqueante; 26%, bloqueador de calcio; 13%, nitrato; 33%, inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina; 23%, bloqueadores del receptor del angiotensinógeno; 44%, aspirina y 43%, estatina.

Respecto al protocolo del EEF, 71% fueron analizados con dipiridamol y 29%, con dobutamina. La EEF evidenció isquemia miocárdica en 66 (22,7%) pacientes. El resultado fue negativo en 225 (77,3%). Del total de 291 pacientes analizados, 68 (23,4%) presentaron eventos cardíacos combinados durante el período de seguimiento.

Respecto al número de eventos, se observó diferencia significativa entre los tests positivos y negativos. De los 66 eventos, 51 ocurrieron con test positivo y 15, con test negativo. La probabilidad de ocurrencias de eventos en el período de seguimiento con test positivo fue de 77% (Gráfico 1).

Ocurrieron 17 (5,8%) RMQ; 41 (14,1%) ICP; 6 (2,1%) AI; 2 (0,7) IAM; 4 (1,4) muertes (Tabla 2). De ese modo, la sensibilidad, la especificidad, la precisión, el valor

Tabla 1 – Distribución en la muestra de las características demográficas y clínicas

| Características | N | % |
|--------------------------------|-----|------|
| Sexo Femenino | 173 | 59,5 |
| Edad ≥ 65 años | 148 | 50,9 |
| Obesidad – IMC>30 | 89 | 30,6 |
| HAS | 244 | 83,6 |
| Antecedentes familiares de EAC | 91 | 31,3 |
| Tabaquismo | 13 | 4,5 |
| Dislipidemia | 187 | 64,3 |
| ECG Alterado | 119 | 40,9 |
| Antecedentes de RMQ | 26 | 8,9 |
| Antecedentes de IAM | 26 | 8,9 |
| Antecedentes de ICP | 25 | 8,6 |
| Antecedentes de Cine | 15 | 5,2 |
| Test Ergométrico | | |
| No realizado | 188 | 64,6 |
| Positivo | 82 | 28,2 |
| Negativo | 11 | 3,8 |
| Inconclusivo | 10 | 3,4 |
| IMPVI Alterado | 66 | 22,7 |

IMC: índice de masa corporal; HAS: hipertensión arterial sistémica; EAC: enfermedad arterial coronaria; ECG: electrocardiograma; RMQ: revascularización miocárdica quirúrgica; ICP: intervención coronaria percutánea; IAM: infarto agudo de miocardio; Cine: cinecoronariografía; IMPVI: índice de movimiento parietal del ventrículo izquierdo.

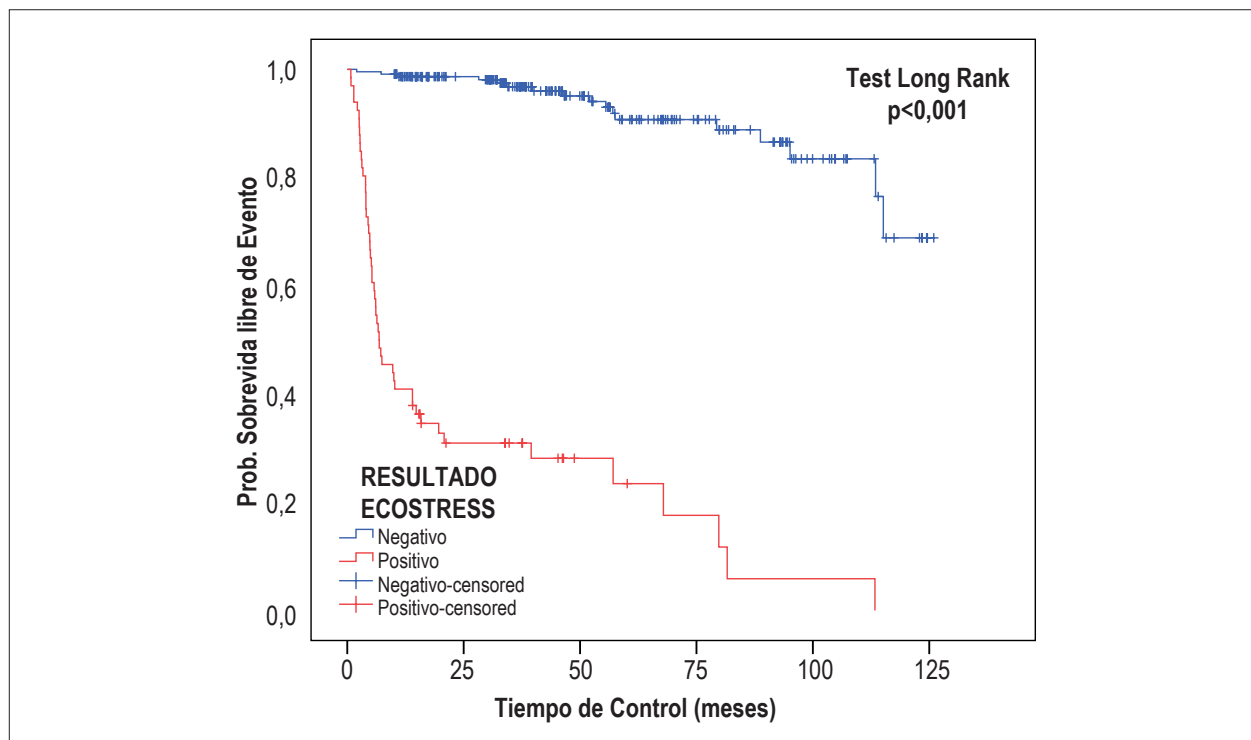


Gráfico 1 – Curva de Sobrevida libre de evento según el resultado de la ecocardiograma bajo estrés farmacológico (EEF).

Tabla 2 – Distribución de frecuencia según Evolución

| Evolución | N | % |
|-----------------------|----|------|
| Evento combinado | 68 | 23,4 |
| ICP | 41 | 14,1 |
| RMQ | 17 | 5,8 |
| Angina | 6 | 2,1 |
| IAM | 2 | 0,7 |
| Muerte Cardiovascular | 4 | 1,4 |

IAM: infarto agudo de miocardio; AI: angina inestable; ICP: intervención coronaria percutánea; RMQ: revascularización miocárdica quirúrgica.

Tabla 3 – Resultados del análisis Univariado de Cox – Predictores para evento

| Predictores | RR (IC 95%) | p-valor |
|---|-----------------------|----------|
| Género Masculino | 1,43 (0,89 – 2,29) | 0,145 |
| Edad ≥ 65 años | 1,28 (0,79 – 2,08) | 0,309 |
| Resultado positivo en el EEF | 26,18 (14,39 – 47,25) | < 0,001* |
| Cirugía revascularización miocárdica previa | 1,58 (0,81 – 3,09) | 0,182 |
| Intervención coronaria percutánea previa | 2,10 (1,12 – 3,93) | 0,020* |
| Infarto de miocardio previo | 1,69 (0,86 – 3,32) | 0,125 |
| Hipertrofia ventricular izquierda | 1,24 (0,77 – 2,01) | 0,377 |
| Electrocardiograma Alterado | 1,73 (1,07 – 2,78) | 0,026* |
| Hipertensión arterial sistémica | 2,67 (1,07 – 6,63) | 0,035* |
| Antecedentes familiares para enfermedad coronaria | 1,24 (0,75 – 2,05) | 0,396 |
| Tabaquismo | 1,31 (0,52 – 3,26) | 0,568 |
| Dislipidemia | 0,88 (0,54 – 1,45) | 0,623 |
| Uso de betabloqueante previo | 1,16 (0,71 – 1,87) | 0,557 |
| Uso de ácido acetilsalicílico | 1,40 (0,87 – 2,26) | 0,166* |
| Obesidad (índice de masa corporal > 30) | 0,92 (0,54 – 1,57) | 0,760 |

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; EEF: ecocardiograma bajo estrés farmacológico; *: p<0,20.

Tabla 4 – Resultados del ajuste del Modelo de Regresión de Cox

| Predictores | RR (IC 95%) | p-valor |
|------------------------------|-----------------------|---------|
| Género masculino | 1,47 (0,87 – 2,48) | 0,154 |
| Resultado positivo en el EEF | 25,26 (13,62 – 46,81) | < 0,001 |
| RMQ previa | 1,21 (0,72 – 2,89) | 0,783 |
| ICP previa | 1,22 (0,59 – 2,52) | 0,601 |
| IAM Previo | 0,82 (0,36 – 1,88) | 0,633 |
| ECG alterado | 1,45 (0,85 – 2,48) | 0,174 |
| HAS | 1,76 (0,69 – 4,48) | 0,238 |
| Uso de AAS | 0,80 (0,45 – 1,43) | 0,454 |

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; EEF: ecocardiograma bajo estrés farmacológico; RMQ: revascularización miocárdica quirúrgica; ICP: intervención coronaria percutánea; IAM: infarto agudo de miocardio; ECG: electrocardiograma; HAS: hipertensión arterial sistémica; AAS: ácido acetilsalicílico.

predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) del test ante los desenlaces clínicos fueron, respectivamente: 75%, 93,3%, 89%, 77,3% y 92,4%.

En relación al análisis de sobrevida, de todas las variables clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas analizadas, la EEF positiva para isquemia, sexo masculino, IAM, RM y ICP previos, HAS, uso de AAS previo y ECG alterado tuvieron asociación estadísticamente significativa con la ocurrencia de eventos (Tabla 3).

Con la regresión de Cox al nivel de significación de 5%, apenas la variable EEF se mostró significante. Se observó que pacientes con EEF positiva para isquemia tuvieron aproximadamente 26 veces más posibilidades de tener evento que pacientes con EEF negativa (Tabla 4).

Discusión

Hace mucho es conocido que el DM aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular¹⁷. Aproximadamente 65% de las muertes de los pacientes diabéticos tipo 2 son por enfermedad cardiovascular o accidente cerebro vascular¹⁸. Se observa un riesgo muy elevado entre diabéticos después de ser afectados por un primer evento cardiovascular, como un IAM¹⁹. La población de esa muestra refleja de manera fidedigna la práctica cardiológica diaria, con un número elevado de pacientes presentando además de la diabetes, que, por sí sola, ya eleva el riesgo de eventos, por lo menos un factor de riesgo más, habiendo entonces la necesidad de una evaluación más cuidadosa, independientemente de síntomas. De hecho, en los pacientes sintomáticos, dolor precordial atípico fue el síntoma dominante. Cámara gamma miocárdica ha sido utilizada para evaluación pronóstica en esos pacientes²⁰; entre tanto, su alto costo, utilización de radiación ionizante y tiempo prolongado para realización del examen limitan su utilización en gran escala. Aunque variables importantes como IAM previo, alteración del ECG, IMPVI alterado, todas ellas bien identificadas como predictores de eventos en el ámbito de la cardiopatía isquémica, se hayan asociado significativamente con los desenlaces clínicos, no se mostraron predictores independientes en el análisis multivariado, posiblemente por el pequeño número de la mayoría de esas variables en la muestra estudiada.

El valor pronóstico de la ecocardiografía bajo estrés en pacientes con sospecha de EAC o enfermedad conocida ya está bien establecido^{21,22}. Estudio evaluando pronóstico en pacientes con angina inestable de bajo y moderado riesgo encontró valores de sensibilidad, especificidad, precisión, valores predictivos positivo y negativo semejantes a esa serie, aunque estudiando pacientes con riesgo más elevado, sin embargo evaluados en período de tiempo menor respecto a la aparición de los desenlaces²³. En esa serie, se encontraron valores concordantes con la literatura en términos de sensibilidad y especificidad ante desenlaces clínicos especificados²⁴. Apenas 4% de los pacientes incluidos en esa muestra con examen negativo presentaron eventos a lo largo del período de seguimiento,

lo que confirma el excelente valor predictivo negativo del método. Estudio con pacientes diabéticos evaluados por el ecocardiograma bajo estrés físico presentó eventos en 7% de los exámenes negativos para isquemia a lo largo del seguimiento²⁵.

Serie comprendiendo 5.456 pacientes, incluidos 749 diabéticos, sometidos a EEF y controlados durante 31 meses, siendo evaluados mortalidad y/o IAM, concluyó que el ecoestrés farmacológico fue igualmente eficaz como predictor de eventos cardíacos en diabéticos y no diabéticos independientemente de la edad, aunque un examen normal tuviese menor valor predictor para desenlaces desfavorables en diabéticos, cuando eran comparados a los no diabéticos²⁶. En ese estudio, corroborando lo arriba citado, el resultado del EEF positivo para isquemia miocárdica fue un predictor independiente de desenlaces clínicos combinados.

Limitación del estudio

Este estudio fue observacional y no hubo interferencia en la conducta del médico asistente.

El sesgo post-test no puede ser apartado ya que los resultados de los exámenes estaban disponibles para los médicos asistentes. Tests positivos para isquemia pueden haber influenciado en la intensificación del tratamiento clínico, así como en la decisión por la revascularización del miocardio, ya sea quirúrgica, o percutánea. Tal hecho puede haber disminuido la probabilidad de óbito y IAM en los pacientes de mayor riesgo. Otro aspecto digno de registro fue la no suspensión de las medicaciones antes del test. Eso puede haber contribuido para una menor tasa de exámenes alterados, pero el impacto en el pronóstico no fue relevante, con base en el buen pronóstico de las pacientes con EEF negativa.

Conclusión

La presencia de isquemia miocárdica detectada por el EEF fue el único predictor independiente de desenlaces en ese grupo de pacientes.

Contribución de los autores

Concepción y diseño de la investigación: Almeida MC, Markman-Filho B; Obtención de datos: Almeida MC, Mota VG, Peregrino MA, Markman DL, Markman M, Markman AC, Markman-Filho B; Análisis e interpretación de los datos: Almeida MC, Markman-Filho B; Análisis estadístico: Almeida MC, Markman-Filho B; Redacción del manuscrito: Almeida MC, Markman-Filho B; Revisión crítica del manuscrito respecto al contenido intelectual importante: Mota VG, Markman-Filho B; Actualización del banco de datos: Peregrino MA; Markman DL, Markman M, Markman AC.

Potencial conflicto de interés

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de financiamiento

El presente estudio no tuvo fuentes de financiamiento externas.

Vinculación académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

1. Ford ES, DeStefano F. Risk factors for mortality from all causes and from coronary heart disease among persons with diabetes: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol*. 1991;133(12):1220-30.
2. Eberly LE, Cohen JD, Prineas R, Yang L. The Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Impact of incident diabetes and incident nonfatal cardiovascular disease on 18-year mortality: the multiple risk factor intervention trial experience. *Diabetes Care*. 2003; 26(3):848-54.
3. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003; 361(9374):2005-16.
4. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2000. *Diabetes Care*. 2000; 23(Suppl 1): S1-116.
5. Meneghelo RS, Araújo CCS, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra SM, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. *Arq Bras Cardiol*. 2010 (5 Supl.1): 1-26.
6. Akbari CM, LoGerfo FW. Diabetes and peripheral vascular disease. *J Vasc Surg*. 1999; 30(2):373-84.
7. May O, Arildsen H, Damsgaard EM, Mickley H. Cardiovascular autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus: prevalence and estimated risk of coronary heart disease in the general population. *J Intern Med*. 2000; 248(6):483-91.
8. Picano E, Bedetti G, Varga A, Cseh E. The comparable diagnostic accuracies of dobutamine-stress and dipyridamole-stress echocardiographies: a meta-analysis. *Coron Artery Dis*. 2000;11(2):151-9.
9. Senior R, Monaghan M, Becher H, Mayet J, Nihoyannopoulos P. Stress echocardiography for the diagnosis of patients with suspected or known coronary artery disease: a critical appraisal. Supported by the British Society of Echocardiography. *Heart* 2005; 91(4): 427-36.
10. Picano E, Pingitore A, Conti U, Kozàková M, Boem A, Cabani E, et al. Enhanced sensitivity for detection of coronary disease by addition of atropine to dipyridamole echocardiography. *Eur Heart J*. 1993;14(9):1216-22.
11. McNeill AJ, Fioretti PM, El-Said ESM, Salustri A, Forster T, Roelandt JRTC. Enhanced sensitivity for detection of coronary disease by addition of atropine to dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol*. 1992;70(1):41-6.
12. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the cardiac imaging committee of the council on clinical cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002; 105(4): 539-42.
13. Cortigiani L, Dodi C, Paolini EA, Bernardi D, Bruno G, Nannini E. Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in women with chest pain and unknown artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(7):1975-81.
14. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2010; 33 (Suppl1): S62-S69.
15. Piegas LS, Feitosa G, Mattos LA, Nicolau JC, Rossi Neto JM, Timerman A, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(6 supl.2):e179-e264.
16. Nicolau JC, Timerman A, Piegas LS, Marin-Neto JA, Rassi A. Jr. Guidelines for unstable angina and non-st-segment elevation myocardial infarction of the Brazilian Society of Cardiology (II Edition, 2007). *Arq Bras Cardiol*. 2007; 89(4):89-e131.
17. Milicevic Z, Raz I, Beattie SD, Campaigne BN, Sarwat S, Gromniak E, et al. Natural history of cardiovascular disease in patients with diabetes: role of hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2008; 31 (Suppl 2): S155-S160.
18. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia* 2001; 44 (Suppl 2): S14-S21.
19. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998; 339(4):229-34.
20. Wiersma JJ, Verberne HJ, ten Holt WL, Radder IM, Dijkman LM, van Eck-Smit BL, et al. Prognostic value of myocardial perfusion scintigraphy in type 2 diabetic patients with mild, stable angina pectoris. *J Nucl Cardiol*. 2009; 16(4):524-32.
21. Marwick T. Stress echocardiography. *Heart*. 2003; 89(1):113-8.
22. Armstrong W, Zoghbi WA. Stress echocardiography: current methodology and clinical applications. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(11):1739-47.
23. Markman Filho B, Almeida MC, Markman M, Chaves A, Moretti MA, Ramires JAF, et al. Stratifying risk in Unstable Angina with Dobutamine Stress Echocardiography. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 87(3):259-64.
24. Almeida MC, Markman Filho B. Valor prognóstico da ecocardiografia sob Estresse com Dipiridamol em Mulheres. *Arq Bras Cardiol*. 2011; 96(1): 31-7.
25. Oliveira JLM, Barreto-Filho JAS, Oliveira CRP, Santana TA, Anjos-Andrade FD, Alves EO, et al. Prognostic value of exercise echocardiography in diabetic patients. *Cardiovasc Ultrasound*. 2009; 7:24.
26. Cortigiani L, Bigi R, Sicari R, Landi P, Bovenzi F, Picano E. Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in diabetic and nondiabetic patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(3):605-10.

