Ecocardiograma sob Estresse Farmacológico em Pacientes Diabéticos

Pharmacological Stress Echocardiography in Diabetic Patients

Maria Celita de Almeida[2], Vitor Gomes Mota[1], Deborah Lucena Markman[1], Manuel Markman[2], Maria Alice Peregrino[2], Ândrea Chaves Markman[2], Brivaldo Markman-Filho[1,2]

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco[1], Recife, PE; Procardio Diagnósticos[2], Recife, PE - Brasil

Resumo

Fundamento: Diabete Melito eleva substancialmente o risco cardiovascular dos indivíduos acometidos.

Objetivo: Avaliar a importância da ecocardiografia sob estresse farmacológico (EEF) na estratificação de risco de diabéticos com suspeita de isquemia miocárdica.

Métodos: Coorte prospectiva. Os pacientes foram submetidos a EEF segundo os protocolos de dipiridamol (0,84 mg/kg com até 1,0 mg de atropina) ou dobutamina (5-40 ug/Kg/min associado a até 2,0 mg/atropina). Foram seguidos por meio de consulta aos prontuários médicos, contato telefônico ou entrevista com o médico assistente. O desfecho clínico considerado foi a combinação de morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio, angina instável e necessidade de revascularização cirúrgica ou percutânea.

Resultados: Foram avaliados 291 pacientes, 59,5% mulheres, média etária de 65 ± 9,6 anos. Os sintomas foram dor precordial atípica (60%), dor precordial típica em 12% e 24% assintomáticos. O tempo médio de seguimento foi 42 m (01-105). Ocorreram 66 eventos combinados, 51 dos quais com EEF positivo. Sensibilidade, especificidade, acurácia, Valor Preditivo Positivo (VPP) e Valor Preditivo Negativo (VPN) ante os desfechos foram: 75%, 93,3%, 89%, 77,3% e 92,4%, respectivamente. As variáveis EEF positiva para isquemia, sexo masculino, infarto agudo do miocárdio (IAM), revascularização miocárdica cirúrgica (RMC) e intervenção coronariana percutânea (ICP) prévios, hipertensão arterial sistêmica (HAS), uso de ácido acetilsalicílico (AAS) prévio e eletrocardiograma (ECG) alterado tiveram associação com a ocorrência de eventos na análise univariada. Na análise multivariada, apenas o resultado positivo do EEF foi preditor independente para os desfechos clínicos combinados (RR 25,26 IC 95% 13,62 - 46,81 p < 0,001).

Conclusão: O resultado positivo para isquemia miocárdica foi o único preditor independente para a ocorrência dos desfechos clínicos combinados. (Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2015;28(2):73-79)

Palavras-chave: Ecocardiografia sob estresse; Isquemia Miocárdica; Diabetes Mellitus.

Abstract

Background: *Diabetes Mellitus substantially increases cardiovascular risk in individuals affected.*

Objective: *To evaluate the importance of pharmacological stress echocardiography (PSE) in risk stratification of diabetic patients with suspected myocardial ischemia.*

Methods: *Prospective cohort study. The patients underwent PSE according to the protocols of dipyridamole (0.84 mg/kg with up to 1.0 mg of atropine) or dobutamine (5-40 ug/kg/min associated with up to 2.0 mg/atropine). They were monitored through reference to medical records, phone calls or interview with the assistant physician. The clinical outcome was the combination of cardiovascular death, acute myocardial infarction, unstable angina and need for surgical or percutaneous myocardial revascularization.*

Results: *We evaluated 291 patients, 59.5% women, mean age of 65 ± 9.6 years. The symptoms were atypical precordial chest pain (60%), typical precordial chest pain in 12%, and 24% asymptomatic. The median follow-up time was 42 m (01-105). There were 66 events combined, 51 of them with positive EPS. Sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value (PPV) and negative predictive Value (NPV) compared to the outcomes were: 75%, 93.3%, 89%, 77.3% and 92.4%, respectively. The PSE positive result for ischemia, male gender, previous acute myocardial infarction (AMI), coronary artery bypass grafting (CABG) and percutaneous coronary intervention (PCI), systemic arterial hypertension (SAH), prior use of acetylsalicylic acid (ASA) and abnormal electrocardiography (ECG) were associated with the occurrence of events in the univariate analysis. In the multivariate analysis, only the positive result of PSE was an independent predictor of combined clinical outcomes (RR 25.26, 95% CI, 13.62 - 46.81 p <0.001).*

Conclusion: *The positive result for myocardial ischemia was the only independent predictor for the occurrence of combined clinical outcomes. (Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2015;28(2):73-79)*

Keywords: *Stress echocardiography; Myocardial Ischemia; Diabetes Mellitus.*

Full texts in English - http://departamentos.cardiol.br/dic/publicacoes/revistadic/

Correspondência: Brivaldo Markman-Filho •
Av. Visconde de Jequitinhonha 2544/1902, CEP 51130-020, Recife, PE - Brasil
E-mail:brivaldomarkman@uol.com.br
Artigo recebido em: 09/11/2014; artigo revisado em: 14/01/2015; artigo aceito em 15/01/2015.

DOI: 10.5935/2318-8219.20150015

Introdução

Doença arterial coronária (DAC) é a principal causa de morbimortalidade em pacientes com diabete melito (DM). Aproximadamente 50% da mortalidade são relacionadas à DAC[1]. Após infarto agudo do miocárdio (IAM), apresentam pior desfecho quando comparadas aos não diabéticos[2]. Contudo, o diagnóstico não invasivo e estratificação de risco para DAC nesses pacientes é importante para a seleção e otimização da intervenção terapêutica, a qual pode melhorar a sobrevida e reduzir complicações nessa população[3,4]. O teste ergométrico (TE) é o método não invasivo mais amplamente utilizado para diagnóstico e avaliação funcional na DAC[5]. Entretanto, o valor desse teste é limitado nessa população, pelo frequente prejuízo na capacidade do exercício, especialmente em razão da alta prevalência de doença vascular periférica ou neuropatia periférica[6,7].

O ecocardiograma sob estresse farmacológico (EEF) tem demonstrado ser seguro e eficaz na avaliação de isquemia miocárdica, e vários autores têm utilizado esse método de imagem para estratificação de risco coronariano nesse subgrupo[8,9].

O objetivo deste estudo foi avaliar a importância da EEF na investigação de pacientes diabéticos com suspeita de isquemia miocárdica.

Material e métodos

Estudo observacional, prospectivo, realizado no período de março de 2003 a dezembro de 2011, em diabéticos que apresentavam algum impedimento à realização do TE, ou TE positivo por alteração do segmento ST sem manifestação clínica correspondente, ou TE inconclusivo e que foram submetidas a EEF para avaliação de isquemia miocárdica. O EEF foi realizado sem a suspensão de medicações.

O estudo recebeu aprovação do Comitê de Ética em pesquisa clínica do referido centro e os pacientes concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram excluídos do estudo os pacientes com janela ecocardiográfica inadequada, contraindicação conhecida ao dipiridamol ou dobutamina ou que se recusaram participar do estudo.

O protocolo utilizado consistiu na administração endovenosa de uma dose total de dipiridamol de 0,84 mg/kg acrescida de atropina[10], ou dobutamina em doses crescentes de 5 - 40 ug/Kg/min acrescida de atropina[11].

Antes do início do exame era realizado um eletrocardiograma convencional de 12 derivações (ECG). O ECG foi considerado anormal quando apresentava alterações do segmento ST e/ou onda T, sinais de hipertrofia ventricular esquerda, ondas Q patológicas ou distúrbios da condução intraventricular do estímulo (bloqueios de ramo). Durante o procedimento, a pressão arterial e as imagens ecocardiográficas foram registradas a cada estágio nos planos de corte tradicionais. Os critérios para a interrupção do teste foram: aparecimento de anormalidades de contração segmentar do ventrículo esquerdo (VE), dor precordial ao menos de moderada intensidade, arritmias ventriculares ou sintomas colaterais classificados como importantes pelo médico que realizava o exame. O equipamento utilizado foi o *Vivid 3 Pro – GE Medical Systems*, EUA. De acordo com as recomendações atuais, o VE foi dividido em 17 segmentos[12]. Uma pontuação de até quatro pontos foi dada para cada segmento, como se segue: 1 = normal; 2 = hipocinesia; 3 = acinesia; 4 = discinesia.

Calculou-se, então, o índice de movimentação parietal do VE (IMPVE), que se considerou como a soma dos pontos dos 17 segmentos do VE, dividida pelo número dos segmentos analisados. Valores maiores que 1 foram considerados anormais. Para cada paciente foram determinados os escores em repouso (pré) e no pico da infusão da droga. O teste foi considerado positivo para isquemia com o surgimento de uma alteração da contratilidade segmentar do VE (hipocinesia, acinesia ou discinesia), ou com a piora de uma alteração contrátil preexistente. Os exames foram avaliados *off-line* por dois examinadores independentes.

O seguimento se deu por meio de consulta aos prontuários médicos, entrevista telefônica ou entrevista com o médico assistente do pacientes.

Os eventos clínicos avaliados durante o seguimento foram: óbito de origem cardíaca, IAM, angina instável (AI) e revascularização miocárdica cirúrgica (CRM) ou intervenção coronariana percutânea (ICP).

A morte seria atribuída à origem cardíaca quando documentados: arritmias significantes, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) ou IAM[13]. O diagnóstico de DM, IAM e de AI seguiram os critérios diagnósticos definidos pelas diretrizes vigentes[14-16].

O acompanhamento clínico de cada paciente foi encerrado após a ocorrência de qualquer evento, sendo, portanto, considerado apenas o primeiro evento.

Análise estatística

Os resultados foram expressos em média, mediana e desvio padrão para as variáveis quantitativas, e as variáveis qualitativas foram expressas em frequências absolutas e relativas. As probabilidades acumuladas de eventos foram estimadas pelas curvas de Kaplan-Meier, e a presença de diferenças, pelo teste *logrank*. O modelo de risco proporcional de Cox foi utilizado para determinar as variáveis com valor prognóstico independente para ocorrência de eventos. Para o modelo foram consideradas todas as variáveis que na análise univariada evidenciaram valor $p < 0,20$. O nível de significância assumido foi de 0,05. Os dados foram analisados no *SPSS for Windows* v.12.0.

Resultados

Um total de 291 pacientes, 59,5% do sexo feminino, com média de idade de 65 ± 9,6 anos (37 - 83 anos), foi avaliado pela EEF. As características clínicas das pacientes encontram-se na Tabela 1. Chama a atenção o alto número de pacientes hipertensas e dislipidêmicas. Por outro lado, o número de eventos coronarianos caracterizados por história pregressa de IAM foi baixo, bem como de procedimentos de revascularização.

Tabela 1 – Distribuição amostral das características demográficas e clínicas

Características	N	%
Sexo Feminino	173	59,5
Idade ≥ 65 anos	148	50,9
Obesidade – IMC > 30	89	30,6
HAS	244	83,6
Antecedentes familiares de DAC	91	31,3
Tabagismo	13	4,5
Dislipidemia	187	64,3
ECG Alterado	119	40,9
Antecedentes de CRM	26	8,9
Antecedentes de IAM	26	8,9
Antecedentes de ICP	25	8,6
Antecedentes de Cine	15	5,2
Teste Ergométrico		
Não realizado	188	64,6
Positivo	82	28,2
Negativo	11	3,8
Inconclusivo	10	3,4
IMPVE Alterado	66	22,7

IMC: índice de massa corpórea; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DAC: doença arterial coronariana; ECG: eletrocardiograma; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; ICP: intervenção coronariana percutânea; IAM: infarto agudo do miocárdio; Cine: cinecoronariografia; IMPVE: índice de movimentação parietal do ventrículo esquerdo.

Dos 291 diabéticos, 60% apresentaram dor precordial atípica, 12%, dor típica (anginosa) e 24% eram assintomáticos em suas atividades habituais, dos quais 26% com TE caracterizado por alterações isquêmicas do segmento ST-T ou angina. Nessa amostra, 59,1% apresentavam Eletrocardiograma (ECG) basal normal e 40,9%, alterado. Esses pacientes foram reavaliados para análise de eventos cardíacos num período médio de 42 meses (mínimo de um mês e máximo de 105 meses). História de DAC, pela presença de IAM, CRM ou ICP prévios ou cinecoronariografia indicando presença de lesão obstrutiva de artéria coronária de, no mínimo, 50% da luz do vaso, existia em 77 pacientes.

Em relação às medicações, 38,1% estavam usando betabloqueador; 26%, bloqueador de cálcio; 13%, nitrato; 33%, inibidores da enzima conversora da angiotensina; 23%, bloqueadores do receptor do angiotensinogênio; 44%, aspirina e 43%, estatina.

Quanto ao protocolo do EEF, 71% foram analisados com dipiridamol e 29%, com dobutamina. A EEF evidenciou isquemia miocárdica em 66 (22,7%) pacientes. O resultado foi negativo em 225 (77,3%). Do total de 291 pacientes analisados, 68 (23,4%) apresentaram eventos cardíacos combinados durante o período de seguimento.

Quanto ao número de eventos, observou-se diferença significativa entre os testes positivos e negativos. Dos 66 eventos, 51 ocorreram com teste positivo e 15, com teste negativo. A probabilidade de ocorrências de eventos no período de seguimento com teste positivo foi de 77% (Gráfico 1).

Ocorreram 17 (5,8%) CRM; 41 (14,1%) ICP; 6 (2,1%) AI; 2 (0,7) IAM; 4 (1,4) mortes (Tabela 2). Desse modo, a sensibilidade, a especificidade, a acurácia, o valor preditivo positivo (VPP) e o valor preditivo negativo (VPN) do teste ante os desfechos clínicos foram, respectivamente: 75%, 93,3%, 89%, 77,3% e 92,4%.

Em relação à análise de sobrevida, de todas as variáveis clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas analisadas, a EEF positiva para isquemia, sexo masculino, IAM, CRM e ICP prévios, HAS, uso de AAS prévio e ECG alterado tiveram associação estatisticamente significante com a ocorrência de eventos (Tabela 3).

Com a regressão de Cox ao nível de significância de 5%, apenas a variável EEF se mostrou significante. Observou-se que pacientes com EEF positiva para isquemia tiveram aproximadamente 26 vezes mais chances de ter evento do que pacientes com EEF negativa (Tabela 4).

Discussão

Há muito é conhecido que o DM aumenta o risco de doença cardiovascular[17]. Aproximadamente 65% das mortes dos pacientes diabéticos tipo 2 são por doença cardiovascular ou acidente vascular cerebral[18]. Observa-se

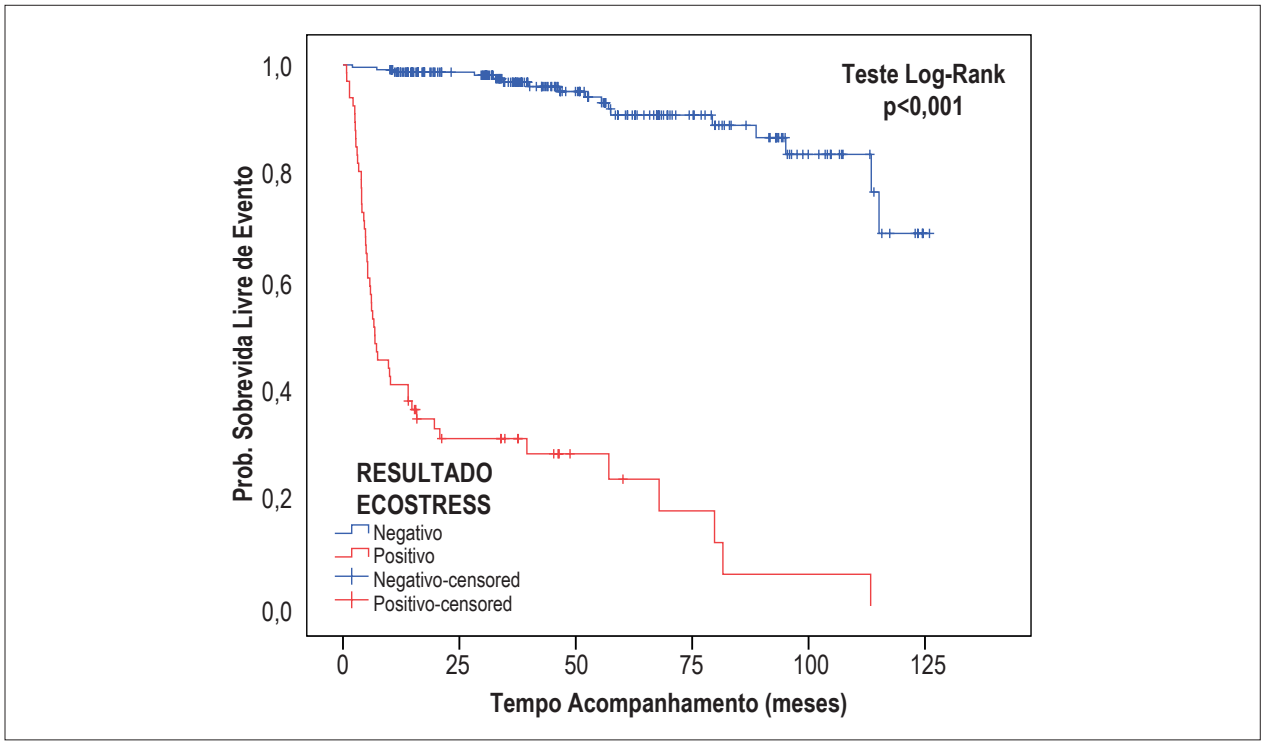

Gráfico 1 – *Curva de Sobrevida livre de evento segundo o resultado da ecocardiograma sob estresse farmacológico (EEF).*

Tabela 2 – Distribuição de frequência segundo Evolução

Evolução	N	%
Evento combinado	68	23,4
ICP	41	14,1
CRM	17	5,8
Angina	6	2,1
IAM	2	0,7
Morte Cardiovascular	4	1,4

IAM: infarto agudo do miocárdio; AI: angina instável; ICP: intervenção coronariana percutânea; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica.

um risco muito elevado entre diabéticos após serem acometidos por um primeiro evento cardiovascular, como um IAM[19]. A população dessa amostra reflete de maneira fidedigna a prática cardiológica diária, com um número elevado de pacientes apresentando além do diabetes, que, por si só, já eleva o risco de eventos, pelo menos mais um fator de risco, havendo então a necessidade de uma avaliação mais cuidadosa, independentemente de sintomas. De fato, nos pacientes sintomáticos, dor precordial atípica foi o sintoma dominante. Cintilografia miocárdica tem sido utilizada para avaliação prognóstica nesses pacientes[20]; entretanto, seu alto custo, utilização de radiação ionizante e tempo prolongado para realização do exame limitam sua utilização em larga escala. Embora variáveis importantes como IAM prévio, alteração do ECG, IMPVE alterado, todas elas bem identificadas como preditores de eventos no âmbito da cardiopatia isquêmica, tenham se associado significativamente com os desfechos clínicos, não se mostraram preditores independentes na análise multivariada, possivelmente pelo pequeno número da maioria dessas variáveis na amostra estudada.

O valor prognóstico da ecocardiografia sob estresse em pacientes com suspeita de DAC ou doença conhecida já está bem estabelecido[21,22]. Estudo avaliando prognóstico em pacientes com angina instável de baixo e moderado risco encontrou valores de sensibilidade, especificidade, acurácia, valores preditivos positivo e negativo semelhantes a essa série, embora estudando pacientes com risco mais elevado, porém avaliados em período de tempo menor quanto ao aparecimento dos desfechos[23]. Nessa série,

Tabela 3 – Resultados da análise Univariada de COX – Preditores para evento

Preditores	RR (IC 95%)	p-valor
Gênero Masculino	1,43 (0,89 – 2,29)	0,145
Idade ≥ 65 anos	1,28 (0,79 – 2,08)	0,309
Resultado positivo no EEF	26,18 (14,39 – 47,25)	< 0,001*
Cirurgia revascularização miocárdica prévia	1,58 (0,81 – 3,09)	0,182
Intervenção coronariana percutânea prévia	2,10 (1,12 – 3,93)	0,020*
Infarto do miocárdio prévio	1,69 (0,86 – 3,32)	0,125
Hipertrofia ventricular esquerda	1,24 (0,77 – 2,01)	0,377
Eletrocardiograma Alterado	1,73 (1,07 – 2,78)	0,026*
Hipertensão arterial sistêmica	2,67 (1,07 – 6,63)	0,035*
Antecedentes familiares para doença coronariana	1,24 (0,75 – 2,05)	0,396
Tabagismo	1,31 (0,52 – 3,26)	0,568
Dislipidemia	0,88 (0,54 – 1,45)	0,623
Uso de betabloqueador prévio	1,16 (0,71 – 1,87)	0,557
Uso de ácido acetilsalicílico	1,40 (0,87 – 2,26)	0,166*
Obesidade (índice de massa corpórea > 30)	0,92 (0,54 – 1,57)	0,760

*RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança; EEF: ecocardiograma sob estresse farmacológico; *: p<0,20.*

Tabela 4 – Resultados do ajuste do Modelo de Regressão de Cox

Preditores	RR (IC 95%)	p-valor
Gênero masculino	1,47 (0,87 – 2,48)	0,154
Resultado positivo no EEF	25,26 (13,62 – 46,81)	< 0,001
RM prévia	1,21 (0,72 – 2,89)	0,783
ICP prévia	1,22 (0,59 – 2,52)	0,601
IAM Prévio	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: risco relativo; IC: intervalo de confiança; EEF: ecocardiograma sob estresse farmacológico; RM: revascularização miocárdica; ICP: intervenção coronariana percutânea; IAM: infarto agudo do miocárdio; ECG: eletrocardiograma; HAS: hipertensão arterial sistêmica; AAS: ácido acetilsalicílico.

encontraram-se valores condizentes com a literatura em termos de sensibilidade e especificidade ante desfechos clínicos especificados[24]. Apenas 4% dos pacientes incluídos nessa amostra com exame negativo apresentaram eventos ao longo do período de seguimento, o que confirma o excelente valor preditivo negativo do método. Estudo com pacientes diabéticos avaliados pelo ecocardiograma sob estresse físico apresentou eventos em 7% dos exames negativos para isquemia ao longo do seguimento[25].

Série compreendendo 5.456 pacientes, aí incluídos 749 diabéticos, submetidos a EEF e acompanhados durante 31 meses, sendo avaliados mortalidade e/ou IAM, concluiu que o ecoestresse farmacológico foi igualmente eficaz como preditor de eventos cardíacos em diabéticos e não diabéticos independentemente da idade, embora um exame normal tivesse menor valor preditor para desfechos desfavoráveis em diabéticos, quando comparados aos não diabéticos[26]. Nesse estudo, corroborando o acima citado, o resultado do EEF positivo para isquemia miocárdica foi um preditor independente de desfechos clínicos combinados.

Limitação do estudo

Este estudo foi observacional e não houve interferência na conduta do médico assistente.

O viés pós-teste não pode ser afastado já que os resultados dos exames estavam disponíveis aos médicos assistentes. Testes positivos para isquemia podem ter influenciado na intensificação do tratamento clínico, assim como na decisão

pela revascularização do miocárdio, quer seja cirúrgica, quer seja percutânea. Tal fato pode ter diminuído a probabilidade de óbito e IAM nos pacientes de maior risco. Outro aspecto digno de registro foi a não suspensão das medicações antes do teste. Isso pode ter contribuído para uma menor taxa de exames alterados, mas o impacto no prognóstico não foi relevante, com base no bom prognóstico das pacientes com EEF negativa.

Conclusão

A presença de isquemia miocárdica detectada pelo EEF foi o único preditor independente de desfechos nesse grupo de pacientes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Almeida MC; Markman-Filho, B. Obtenção de dados: Almeida MC; Mota VG; Peregrino MA; Markman DL; Markman M; Markman AC; Markman-Filho B. Análise e interpretação dos dados: Almeida MC; Markman-Filho B. Análise estatística: Almeida MC; Markman-Filho B. Redação do manuscrito: Almeida MC; Markman-Filho B. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mota VG; Markman-Filho B. Atualização do banco de dados: Peregrino MA; Markman DL; Markman M; Markman AC.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

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, Sleigh P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with sinvastatin 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 CGS, 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 Bristish Society of Echocardiography. Heart 2005; 91(4): 427-36.
10. Picano E, Pingitore A, Conti U, Kozàkovà 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, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and nondiabetic subjets 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, Dijskman 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.