

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

Mestrado

**AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA CARDIOPATIA ISQUÊMICA E
VALOR PROGNÓSTICO DE CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE CARDIOPATIA
ISQUÊMICA EM PACIENTES COM DIABETE MELITO TIPO 2**

André Fernando Pinto Rodrigues Neto

Orientadora: Prof. Dra. Mirela Jobim de Azevedo

Co-orientador: Prof. Dr. Jorge Luiz Gross

Porto Alegre, maio de 2000.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho não seria possível sem a contribuição de várias pessoas.

Gostaria de agradecer à professora Mirela Jobim de Azevedo pelo estímulo, cobrança e dedicação incansável. Sinto-me honrado de ter trabalhado com uma pessoa que é um exemplo de professora, médica e pesquisadora. Tenho certeza de que ela contribuiu para minha formação profissional e pessoal.

Agradeço à minha esposa, Dra. Grace Castro Silva, pela paciência, amor e estímulo infindáveis, sem os quais não teria sido possível esta realização profissional.

Aos meus pais, Fernando e Marilu, que sempre acreditaram nas minhas capacidades pessoais e profissionais. Foram símbolos de confiança e apoio em qualquer ocasião.

Aos meus irmãos, Kleber e Vitor, à minha avó, Nilse, e minhas tias Glória, Lucia e Cristina, pelos apoios e créditos, que sempre são notados.

Aos meus sogros Paulo e Erenita, e meu cunhado, Fernando, que sempre me estimularam e se interessaram pela minha realização profissional.

Ao Prof. Dr. Jorge Luiz Gross, exemplo de realização profissional, pela ajuda, orientação e participação.

Ao Dr. Eduardo Copstein, pela ajuda logística, companheirismo e participação ativa no trabalho em questão.

À Dra. Sandra Pinho Silveiro, pelo apoio logístico e participação ativa no projeto.

Ao Dr. Roberto Ludwig, pelo apoio logístico, principalmente na realização das cintilografias.

Aos doutores Nadine Clausel e Gabriel Grossman, pela boa vontade de se colocarem à disposição para qualquer eventualidade.

Aos doutores Maria Cristina Boelter e Fernando Gerchman pela ajuda e colaboração nos exames de fundo-de-olho e eletrocardiograma, respectivamente.

À Dra. Maristela Beck, pela ajuda e por ter sido precursora em um trabalho tão exigente.

Às acadêmicas Lissandra da Silva Pedroso, Maria Emilia Bolognesi Ferronato e Andréia da Silva Nunes, pela boa vontade e paciência, com constante interesse de manter um trabalho bem feito.

À auxiliar de enfermagem Eliane, que sempre se mostrou disposta a ajudar, pela participação ativa na coleta de sangue dos pacientes.

À minha secretária Tina, que demonstrou sempre boa vontade e interesse em ajudar.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	7
LISTA DE QUADROS E FIGURAS	8
LISTA DE TABELAS	9
SUMÁRIO	11
ABSTRACT	13
INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	15
1. Comprometimento Cardíaco no Diabetes Melito.....	15
2. Dados Epidemiológicos da Cardiopatia Isquêmica no Diabetes Melito Tipo 2.....	16
3. Patogênese da Aterosclerose no Diabetes Melito.....	17
4. Fatores de Risco para a Cardiopatia Isquêmica no Diabetes Melito.....	18
4.1. Fatores de risco convencionais.....	19
4.1.1. Hipertensão Arterial.....	19
4.1.2. Anormalidades nas lipoproteínas.....	20
4.2. Fatores de risco específicos para o estado de diabetes.....	22
4.2.1. Duração do diabetes.....	22
4.2.2. Nível do controle glicêmico.....	23
4.2.3. Resistência insulínica.....	24
4.2.4. Nefropatia diabética.....	25

5. Critérios diagnósticos para CI em pacientes com DM.....	25
6. Justificativa do estudo.....	26
OBJETIVOS DO ESTUDO.....	28
MÉTODOS.....	29
1. Delineamento experimental.....	29
I. Avaliação de fatores de risco para eventos cardíacos em pacientes DM2.....	29
II. Análise do valor prognóstico de critérios diagnósticos de CI no desenvolvimento de eventos cardíacos em pacientes com DM2.....	30
2. Pacientes.....	31
3. Logística.....	33
4. Avaliação clínico-laboratorial.....	36
Fundoscopia.....	36
Avaliação de Neuropatia Periférica.....	36
Avaliação de Neuropatia Autônoma.....	36
Avaliação de Nefropatia Diabética.....	37
Avaliação de Doença Vascular Periférica.....	37
Avaliação da Presença de Acidente Vascular Cerebral.....	37
Avaliação Cardíaca Específica.....	38
1. Questionário cardiovascular.....	38
2. Eletrocardiograma de repouso.....	38
3. Cintilografia Miocárdica.....	38
4. Medida da Pressão Arterial.....	40
Avaliação Bioquímica Básica.....	40
Excreção urinária de albumina.....	41

5. Análise estatística.....	41
6. Aspectos éticos.....	43
RESULTADOS.....	44
I. Avaliação de fatores de risco para eventos cardíacos em pacientes DM 2 com e sem cardiopatia isquêmica.....	44
1. Descrição dos pacientes DM 2 estudados.....	44
2. Causas de morte e eventos cardíacos.....	45
3. Características iniciais dos pacientes que desenvolveram e não desenvolveram eventos cardíacos.....	48
4. Fatores de risco para eventos cardíacos.....	48
II. Análise do valor prognóstico de testes diagnósticos de cardiopatia isquêmica em pacientes com DM2.....	57
SUMÁRIO DOS RESULTADOS.....	67
I. Avaliação de fatores associados a eventos cardíacos em pacientes DM 2 com e sem cardiopatia isquêmica (CI).....	67
II. Análise do valor prognóstico de critérios diagnósticos de CI no desenvolvimento de eventos cardíacos em pacientes com DM 2.....	68
DISCUSSÃO.....	69
I. Fatores de Risco para Eventos Cardíacos em pacientes com DM2.....	69
II. Análise do valor prognóstico de testes diagnósticos de CI no desenvolvimento de eventos cardíacos em pacientes com DM2.....	75
III. Comentários finais.....	82
CONCLUSÕES.....	83
BIBLIOGRAFIA.....	84

ANEXOS.....106

LISTA DE ABREVIATURAS

CI.....	Cardiopatia isquêmica
DM.....	Diabetes Mellitus
DM2.....	Diabetes Mellitus tipo 2
EAP.....	Edema agudo de pulmão
ECCG.....	Eletrocardiograma
EUA.....	Excreção urinária de albumina
HAS.....	Hipertensão arterial sistêmica
HCPA.....	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HDL.....	”High density lipoprotein”
HPLC.....	”High performance liquid chromatography”
IAM.....	Infarto agudo do miocárdio
IC.....	Intervalo de confiança
IM.....	Infarto do miocárdio
IMC.....	Índice de massa corporal
LDL.....	”Low density lipoprotein”
MRFIT.....	”Multiple Risk Factors Intervention Trial”
PAD.....	Pressão arterial diastólica
PAM.....	Pressão arterial média
PAS.....	Pressão arterial sistólica
QCV.....	Questionário cardiovascular

RR.....Risco relativo
SPECT.....”Single Photon Emission Computed Tomography”

LISTA DE FIGURAS

QUADRO I – Risco relativo de doença cardiovascular (morbimortalidade) de pacientes diabéticos em comparação com indivíduos não-diabéticos.....	27
FIGURA 1 – Delineamento do estudo.....	33
FIGURA 2 – Incidência cumulativa de eventos cardíacos de acordo com a presença de CI no início do estudo.....	47
FIGURA 3 – Incidência cumulativa de eventos cardíacos em pacientes DM2 de acordo com o QCV no início do estudo.....	59
FIGURA 4 – Incidência cumulativa de eventos cardíacos em pacientes DM2 de acordo com o ECG no início do estudo.....	60
FIGURA 5 – Incidência cumulativa de eventos cardíacos em pacientes DM2 de acordo com QCV e ECG no início do estudo.....	61
FIGURA 6 – Incidência cumulativa de eventos cardíacos em pacientes DM2 de acordo com a cintilografia miocárdica no início do estudo.....	62

LISTA DE TABELAS

TABELA I – Características clínicas iniciais dos 93 pacientes DM2	49
TABELA II - Características laboratoriais iniciais dos 93 pacientes DM2.....	50
TABELA III – Complicações crônicas do DM no início do estudo nos 93 pacientes DM2	51
TABELA IV - Complicações macroangiopáticas do DM no início do estudo nos 93 pacientes DM2.....	52
TABELA V – Frequência de eventos cardíacos ao final do estudo nos 93 pacientes DM2.....	53
TABELA VI - Características clínicas iniciais dos 93 pacientes DM2 com e sem evento cardíaco ao final do estudo.....	54
TABELA VII - Características laboratoriais iniciais dos 93 pacientes DM2 com e sem evento cardíaco ao final do estudo.....	55
TABELA VIII – Análise multivariada de regressão de Cox – variável dependente: evento cardíaco.....	56
TABELA IX – Incidência de eventos cardíacos em um período de 6 anos de acompanhamento em 93 pacientes DM2, de acordo com o resultado de testes diagnósticos para cardiopatia isquêmica.....	63
TABELA X - Características clínicas iniciais dos 93 pacientes DM2, de acordo com a presença de questionário cardiovascular ou eletrocardiograma positivo.....	64

TABELA XI - Características laboratoriais iniciais dos 93 pacientes DM2, de acordo com a presença de questionário cardiovascular ou eletrocardiograma positivo.....	65
TABELA XII - Análise multivariada de regressão de Cox – variável dependente: evento cardíaco	66
TABELA XIII - Características clínicas iniciais dos pacientes DM2 incluídos e não incluídos no estudo.....	107
TABELA XIV - Características laboratoriais iniciais dos pacientes DM2 incluídos e não incluídos no estudo.....	108
TABELA XV – Complicações crônicas iniciais relacionadas ao DM dos pacientes DM2 incluídos e não incluídos no estudo.....	109

SUMÁRIO

O diabetes melito (DM) está associado a um aumento de 2 a 3 vezes na prevalência de doença cardiovascular, sendo a cardiopatia isquêmica (CI) a principal causa de morte em pacientes com DM tipo 2 (DM2). Em pacientes com DM2, a avaliação dos fatores de risco e a análise completa dos métodos diagnósticos capazes de alterar o prognóstico cardiovascular não estão estabelecidos de forma definitiva. O objetivo deste estudo foi avaliar os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de eventos cardiovasculares em pacientes com DM e avaliar o valor preditivo de testes diagnósticos para CI no desenvolvimento destes eventos. Por um período de 6 anos ($3,4 \pm 1,3$ anos; 8 a 73 meses), foi realizado um estudo de coorte, onde foram avaliados 93 pacientes (idade de $59,3 \pm 8,2$ anos) com DM2 (duração do diabetes de $11,9 \pm 6,5$ anos). Os testes diagnósticos para CI foram: questionário cardiovascular da OMS (QCV), eletrocardiograma (ECG) de repouso (código Minnesota) e cintilografia miocárdica (estresse e repouso). Foram considerados desfechos no estudo os seguintes eventos cardiovasculares: infarto do miocárdio (presença de ECG e enzimas compatíveis com ou sem presença de dor precordial típica), surgimento de nova onda Q no ECG de repouso, surgimento de nova área de perfusão fixa na cintilografia miocárdica com dipiridamol, procedimentos de revascularização miocárdica, insuficiência cardíaca ou edema agudo pulmonar, morte súbita. Para avaliar a ocorrência ou o aparecimento de eventos cardiovasculares, foram utilizadas curvas de risco de Kaplan-Meier (“Kaplan-Meier Hazard curves”) e análise de regressão de riscos proporcionais de Cox, uni e multivariada (fatores de risco ou preditivos). Aproximadamente metade da amostra foi constituída por homens. Os valores iniciais de glico-hemoglobina foram de 9,6

$\pm 2,7$, e 55 pacientes (59,1%) apresentaram níveis de colesterol total > 200 mg/dl. A HAS estava presente em 64,5% dos pacientes. Em relação às complicações crônicas microangiopáticas do DM no início do período de acompanhamento, 63,4% da amostra era portadora de nefropatia, e retinopatia e neuropatia diabéticas foram observadas em mais da metade dos pacientes avaliados. Cardiopatia isquêmica foi diagnosticada (QCV e/ou ECG de repouso e/ou cintilografia miocárdica positivos) em 44% dos pacientes (n=41). Um quarto da amostra desenvolveu eventos cardiovasculares (incidência de 7,55 por 100 pacientes/ano). A presença de CI inicial conferiu um risco de 2,52 (IC=1,03-6,14; P=0,04) para o desenvolvimento de eventos cardíacos. Na análise multivariada de regressão de Cox, a glicose de jejum e a presença de HAS foram consideradas fatores de risco para eventos cardiovasculares (RR=1,01 e P=0,04; e RR=3,46 e P= 0,04, respectivamente). A presença de QCV e/ou de ECG positivos, como teste diagnóstico combinado para CI, forneceu o maior risco para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares (RR= 2,85; IC=1,2 a 6,75; P=0,016) quando comparado a QCV, ECG, e cintilografia miocárdica positivos analisados isoladamente. Em conclusão, uma avaliação simples realizada através de QCV e ECG de repouso permite prever o desenvolvimento de eventos cardíacos em pacientes com DM2. Estes pacientes deverão ser submetidos a uma intervenção agressiva sobre os fatores de risco cardiovasculares.

ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) is associated with cardiac disease in a two to three times fold, and coronary heart disease is the leading cause of death in diabetic patients. In type 2 DM patients, evaluation of cardiac risk factors and complete analysis of diagnostic methods capable of changing cardiovascular prognosis profile are not completely established. The objective of this study was to evaluate risk factors and the predictive value of coronary heart disease diagnostic methods related to cardiac events in type 2 diabetic patients. In a forty-one-month (3.4 years) follow-up period, 93 type 2 DM (diabetes duration 11.9 ± 6.5 years) patients (age 59.3 ± 8.2 years) were prospectively studied. Ischemic heart disease was diagnosed by: Cardiovascular Questionnaire (CVQ), Electrocardiogram (EKG) and/or Perfusion Scintigraphy (PS). Outcomes were the following cardiovascular events: myocardial infarction (compatible EKG and enzymes, with or without chest pain), new Q wave (s) on the EKG, new misperfusion areas on the scintigraphy, revascularization procedures, heart failure or pulmonary edema, and sudden death. To evaluate frequency and development of cardiac events, Kaplan-Meier Hazard Curves and Cox Proportional Hazards Model (risk and predictive factors) were carried out. Male patients constituted half of the sample. Initial values of HbA1c were 9.6 ± 2.7 , and 55 patients (59.1%) had total cholesterol levels greater than 200 mg/dl. Hypertension was present in 64.5% of the total number of patients. In relation to chronic complications of DM, 63.4% of the sample were albuminuric people, and retinopathy and neuropathy were found in more than half of the patients studied. Coronary disease was diagnosed (CVQ and/or EKG and/or PS) in 44% of patients (n=41). One fourth of the total number of patients (25.8%) has developed cardiac events (7.55/100 patients/year). The presence of initial cardiac ischemic disease diagnosis resulted in a relative risk of 2.52 (CI=1.03-6.14; P=0.04). In Cox regression model, fasting blood glucose and hypertension were considered risk factors for cardiac events (RR=1.01, P=0.04 and RR=3.46, P=0.04, respectively). Baseline abnormalities in CVQ and/or in EKG

showed a relative risk of 2.85 for the development of cardiac events (CI=1.2-6.75; P=0.016), unlike isolated CVQ, EKG or PS. The relative risk for cardiac events was greater in baseline altered CVQ and EKG when compared to each of the diagnostic methods alone (CI=1.20-6.75; P=0.03). In conclusion, a simple evaluation, with altered CVQ or EKG allows the clinician to predict the development of cardiac events in type 2 diabetic patients. Thus, it should inspire more aggressive management of cardiac risk factors in such patients.

INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

1. Comprometimento Cardíaco no Diabete Melito

O Diabete Melito (DM) pode determinar alterações estruturais e funcionais do coração que levam à Cardiopatia Isquêmica (CI) e à cardiomiopatia^[1].

Há evidências clínicas e experimentais que indicam que os pacientes diabéticos podem apresentar cardiomiopatia, independente da presença de isquemia miocárdica^[2, 3]. A presença de insuficiência cardíaca congestiva é cerca de duas vezes mais freqüente em pacientes com DM em geral e nos pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM)^[3, 4]. Alterações do desempenho da função do miocárdio, especialmente da função diastólica, foram descritas em pacientes diabéticos em diversas situações, principalmente associadas a alterações da homeostase pressórica^[2, 5]. Pacientes diabéticos normotensos e normoalbuminúricos não apresentam alterações da função ventricular^[6]. Estas observações sugerem que a função miocárdica dos pacientes diabéticos é particularmente sensível a fatores que induzem sobrecarga (hipertensão arterial) ou isquemia miocárdica. Os mecanismos relacionados ao desenvolvimento da cardiomiopatia diabética ainda não estão completamente estabelecidos, podendo estar relacionados a alterações estruturais por um maior acúmulo de tecido fibroso, formação de microaneurismas e proliferação de capilares no miocárdio e alterações da função metabólica da célula miocárdica^[7, 8]

No entanto, o principal comprometimento cardíaco no DM resulta da doença aterosclerótica das coronárias. A CI é a principal complicação cardiovascular do DM constituindo-se na principal causa de morte em pacientes com DM tipo 2 (DM2)^[9-20]. A CI

assintomática é mais freqüente nos pacientes diabéticos [16, 17, 19, 20] . A identificação destes pacientes seria benéfica, uma vez que o seu prognóstico, em relação à doença cardiovascular, é o mesmo daqueles que apresentam formas sintomáticas de isquemia coronariana [21].

2. Dados Epidemiológicos da Cardiopatia Isquêmica no Diabete Melito Tipo 2

O DM está associado a um aumento de 2 a 3 vezes na prevalência de doença cardiovascular, mesmo se ajustando para outros fatores de risco como hipertensão, hábito de fumar, hipercolesterolemia e hipertrofia de ventrículo esquerdo [13, 14, 16, 17, 22]. O Quadro I resume o risco relativo de doença cardiovascular conferido pela presença de DM em diferentes estudos prospectivos. Estudos de autópsia demonstraram que a doença aterosclerótica em pacientes diabéticos compromete um maior número de artérias e é mais extensa ao longo de um mesmo vaso [23, 24]. Estudos angiográficos realizados mais recentemente confirmaram que pacientes diabéticos com CI estabelecida têm mais freqüentemente lesão de múltiplos vasos coronarianos do que indivíduos não-diabéticos [14, 25-27].

As manifestações clínicas da doença coronariana resultam de uma diminuição do fluxo sangüíneo por um estreitamento das lesões ateroscleróticas e/ou trombose. O estado diabético pode influenciar independentemente estes dois componentes patogênicos da obstrução do fluxo sangüíneo. Os pacientes diabéticos, de uma maneira geral, apresentam mais complicações durante e após um episódio de IAM [28]. Recentemente foi também demonstrado que a mortalidade no ano subsequente ao primeiro IAM é significativamente maior nos pacientes com DM [29]. Pacientes diabéticos com áreas de IAM semelhantes a

indivíduos não-diabéticos têm mais edema agudo de pulmão, insuficiência cardíaca congestiva e choque cardiogênico [30, 31]. As arritmias, o reinfarto e a ruptura de miocárdio são também mais comuns nestes pacientes [31-33]. Além disto, a resposta dos pacientes diabéticos às intervenções terapêuticas é menos satisfatória do que nos indivíduos não-diabéticos [30, 34-38]. Haffner e colaboradores compararam a incidência em 7 anos de IAM em pacientes com e sem DM2. Os autores demonstraram que os pacientes diabéticos têm um risco de IAM igual ao dos indivíduos não-diabéticos com episódio prévio de infarto [16].

3. Patogênese da Aterosclerose no Diabete Melito

A aterosclerose pode ser considerada como uma resposta à injúria à parede do vaso e, portanto, um processo imuno-inflamatório que evolui de acordo com uma predisposição genética e presença de fatores de agressão (fatores de risco) ao endotélio. Não há evidências de que o tipo ou a composição da placa aterosclerótica sejam diferentes nos pacientes diabéticos. No entanto, o processo de formação da placa aterosclerótica é grosseiramente acelerado nestes indivíduos [14, 39].

O início e a progressão do processo aterosclerótico envolve uma complexa cascata de eventos relacionados com as células endoteliais e musculares lisas; elementos formadores do sangue, particularmente monócitos e plaquetas e linfócitos T; liberação de citocinas (interleucina 1- β , fator de necrose tumoral- α , fator de crescimento de plaquetas, lipoproteínas plasmáticas, preferencialmente a LDL (“low-density lipoprotein”), elementos do tecido conjuntivo da camada íntima e, por fim, fatores mecânicos do fluxo sanguíneo [40, 41].

O desenvolvimento acelerado do processo aterosclerótico nos pacientes diabéticos depende da presença de fatores de risco convencionais e de fatores de risco especificamente relacionados ao estado de DM, além de peculiaridades da resposta vascular aos agentes agressores do endotélio ^[14, 17].

Estudo recente em artérias de membros inferiores de pacientes submetidos à amputação demonstrou um aumento da expressão do fator de necrose tumoral- α , avaliado por imuno-histoquímica, em pacientes diabéticos em relação a indivíduos não-diabéticos ^[42]. Estes dados sugerem que o processo imuno-inflamatório seja mais intenso e proeminente em pacientes diabéticos.

4. Fatores de Risco para a Cardiopatia Isquêmica no Diabete Melito

Além dos fatores de risco específicos do DM, os pacientes diabéticos apresentam mais freqüentemente uma agregação de diversos fatores de risco para a doença aterosclerótica, como a hipertensão arterial, dislipidemia, anormalidades da coagulação, da função plaquetária e do endotélio ^[14-17]. Quando comparados aos indivíduos não-doentes, os pacientes diabéticos são particularmente suscetíveis aos fatores de risco, e a presença de um ou mais destes fatores aumenta a incidência de doença coronariana, ^[43].

4.1. Fatores de risco convencionais

Os fatores de risco convencionais, tais como hipertensão arterial, dislipidemia, e anormalidades da coagulação e função plaquetária podem explicar cerca de 25% do excesso de mortalidade que ocorre em pacientes com DM2 ^[44]. No estudo MRFIT, 347.978 homens foram acompanhados em média por 12 anos. Entre estes havia 5.163 homens diabéticos. O risco absoluto de morte por doença cardiovascular foi cerca de 3 vezes maior nos pacientes diabéticos quando comparados com indivíduos não-diabéticos. Os autores observaram que a pressão arterial sistólica, colesterol e hábito de fumar foram fatores de risco significativos para mortalidade cardiovascular em pacientes com e sem DM. No entanto, para cada fator de risco presente, os pacientes diabéticos apresentaram um risco absoluto de morte por doença cardiovascular maior do que os indivíduos não-diabéticos. Este achado é corroborado por outros autores ^[14-16, 18-20].

4.1.1. Hipertensão Arterial

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) e DM frequentemente coexistem. Cerca de 50% dos pacientes diabéticos já apresentam HAS ao diagnóstico ^[20, 45]. A hipertensão é um fator de risco importante para doença macrovascular em pacientes diabéticos e não-diabéticos ^[45, 46]. A HAS acelera o processo aterosclerótico induzindo lesão vascular endotelial com agregação de plaquetas, estímulo de macrófagos, liberação de fatores de crescimento que estimulam a proliferação de músculo liso ^[46] e a deposição de lipídios ^[47]. A HAS pode também favorecer a formação de fissuras na placa aterosclerótica ^[48]. Estes efeitos estão aumentados em pacientes com DM. Além destes efeitos nas artérias

coronárias, a HAS eleva a tensão na parede do ventrículo esquerdo levando à hipertrofia miocárdica [49]. Pacientes diabéticos são particularmente suscetíveis ao desenvolvimento de hipertrofia miocárdica devido a participação de outros fatores não-hemodinâmicos como atividade do sistema nervoso simpático e renina-angiotensina [50], atividade de hormônios que estimulam o crescimento (insulina) [51], e níveis glicêmicos, entre outros. A hipertrofia miocárdica é um processo heterogêneo onde há aumento do volume das células miocárdicas e não-miocárdicas, sem haver um aumento proporcional da circulação capilar [52]. O aumento da massa ventricular leva a um aumento da distância de difusão e requer um maior suprimento de oxigênio, conseqüentemente agravando a isquemia miocárdica. A hipertrofia de VE é, por si só, um fator de risco independente para morte súbita, arritmias ventriculares, isquemia miocárdica e insuficiência cardíaca [53].

4.1.2. Anormalidades nas lipoproteínas

Existe abundância de evidências clínicas, epidemiológicas e experimentais relacionando os níveis de colesterol total e colesterol LDL com o desenvolvimento de eventos cardiovasculares [20, 54-58]. Os pacientes diabéticos são particularmente suscetíveis ao efeito aterogênico do aumento do colesterol, mas, de uma maneira geral, não apresentam alterações quantitativas significativas nos níveis de colesterol [13, 59, 60]. No entanto, o estado de DM pode favorecer o aumento da quantidade de partículas de LDL menores e mais densas, que têm um potencial aterogênico maior porque são mais facilmente captadas pelos macrófagos e células endoteliais [61, 62] e oxidadas, tornando-as mais citotóxicas, e, conseqüentemente, estimulando mais intensamente as diversas etapas do processo aterosclerótico. Entretanto, estas alterações qualitativas das lipoproteínas do tipo LDL

ocorrem principalmente na presença de hipertrigliceridemia, não se constituindo um fator de risco independente para a CI [63, 64]. O papel dos triglicerídeos como um fator de risco independente para CI foi constatado em vários estudos em pacientes não-diabéticos e diabéticos [41, 65-67]. A hipertrigliceridemia, a principal alteração dos lipídios em pacientes diabéticos, está relacionada a um aumento da produção hepática das partículas VLDL, determinado pela resistência insulínica [13, 67, 68]. Outro fator que favorece a hipertrigliceridemia pós-prandial é a diminuição da atividade da enzima lipase lipoprotéica, cuja principal função é estimular a hidrólise das partículas de quilomicra e VLDL [69]. A elevação dos níveis plasmáticos de partículas ricas em triglicerídeos favorece a transferência de moléculas de triglicerídeos para as lipoproteínas LDL e HDL [70]. O aumento do conteúdo de triglicerídeos nestas partículas modifica o seu metabolismo, favorecendo o aumento de partículas LDL com características mais aterogênicas e aumentando a depuração de partículas do tipo HDL [70, 71]. Valores baixos de colesterol-HDL representam um fator de risco independente para doença arterial coronariana [70-72]. Além disso, recentemente foi demonstrado que o uso de genfibrozil em pacientes cuja principal alteração no perfil lipídico era HDL baixo, sem aumento significativo de colesterol-LDL, foi capaz de reduzir eventos cardiovasculares, fatais ou não [73].

Além de acelerar o processo aterosclerótico, os níveis elevados de triglicerídeos podem favorecer a trombogênese [74]. Eles ativam os fatores VII e XII e aumentam os níveis do fator inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1) [75-77]. Estas alterações associam-se a um aumento da agregação plaquetária, podendo contribuir para o estado pró-coagulante do DM.

O aumento da glicosilação não-enzimática de lipoproteínas pode ocorrer em pacientes diabéticos persistentemente hiperglicêmicos [78]. A glicosilação da apoproteína

B^[79] diminui a capacidade de reconhecimento e de captação hepática do LDL sérico e conseqüentemente aumenta a sua meia-vida. A glicosilação do HDL, por sua vez, aumenta a sua depuração e contribui para diminuir os níveis séricos desta lipoproteína^[78]. A lipoproteína (a) diminui a fibrinólise e favorece um estado de pró-coagulação, estimulando, assim, o processo aterotrombótico^[79]. Ela é considerada um fator de risco independente para doença aterosclerótica, e a elevação de seus níveis tem sido descrita em pacientes diabéticos^[79].

4.2. Fatores de risco específicos para o estado de diabete

4.2.1. Duração do diabete

A mortalidade por doença cardiovascular está aumentada em pacientes com DM tipo 2 já ao diagnóstico, quando comparada aos pacientes não diabéticos^[4, 16, 19, 20, 22]. À medida que aumenta a duração do DM, há um aumento progressivo da taxa de mortalidade cardiovascular^[14, 20, 80, 81]. Estas conclusões baseiam-se em estudos que compararam a diferença entre a mortalidade da população diabética e a não-diabética, e o excesso de mortalidade foi calculado por um método aditivo^[82]. No entanto, alguns autores não observaram o efeito da duração do DM sobre a incidência de CI^[83]. Estes autores utilizaram cálculos da relação (risco relativo) entre a mortalidade dos pacientes diabéticos e não-diabéticos. Do ponto de vista de saúde pública, efeitos analisados através de um método aditivo são preferíveis aos analisados através de um método multiplicativo (relação, risco relativo)^[84].

4.2.2. Nível do controle glicêmico

O papel do grau do controle glicêmico e o desenvolvimento de doença aterosclerótica não está completamente definido. Esta relação tem sido analisada através de dois tipos de enfoque: estudos que visam obter uma melhora do controle metabólico e estudos observacionais.

Estudos observacionais evidenciaram uma relação entre o grau de controle glicêmico e o desenvolvimento de eventos cardiovasculares em pacientes com DM tipo 2 [15, 19, 85-88]. Estudos de grande porte concluíram que os efeitos da hiperglicemia crônica estão associados a maior mortalidade geral e cardiovascular [16, 17, 85-88]. Durante um episódio de IAM, os pacientes diabéticos não apresentam o mesmo nível de resposta à terapia do que os indivíduos não-diabéticos [28, 30, 35]. Além disso, após o infarto, os pacientes portadores de DM têm pior prognóstico [29, 31, 34, 38]. O controle glicêmico durante o episódio de IAM é capaz de modificar o prognóstico pós-infarto nos pacientes com DM. O tratamento intensificado com uso de insulina endovenosa, seguido por terapia com múltiplas doses de insulina, reduz em 11% a mortalidade cardiovascular por um período médio de 3,4 anos pós-IAM [89].

O recentemente publicado UKPDS foi um ensaio clínico multicêntrico, controlado, randomizado, onde foram estudados cerca de 4000 pacientes DM2, recém-diagnosticados, por um período médio de 11 anos. Foram avaliados os efeitos de uma terapia intensificada para o controle glicêmico sobre o desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares relacionadas ao DM. Este estudo não conseguiu demonstrar uma relação inequívoca entre o grau de controle glicêmico e a redução de óbitos por causas cardíacas (P=0,052). Entretanto, os autores enfatizaram que o estudo não teve poder estatístico

suficiente para excluir um efeito benéfico nos desfechos fatais ^[88]. Além disso, no trabalho publicado subsequente (UKPDS 34), os autores evidenciaram uma diminuição na mortalidade geral de 36% (P=0,011), quando comparados os dois grupos - pacientes intensamente tratados (metformina) e terapia convencional para o DM ^[15]. De fato, no UKPDS 23, onde foram avaliados os fatores de risco presentes no início do estudo, a hiperglicemia foi um fator de risco independente para doença arterial coronariana ^[90].

4.2.3. Resistência insulínica

A síndrome da resistência insulínica foi descrita pela primeira vez em 1988 por Reaven ^[51]. Baseado em observações experimentais e clínicas, o autor postulou que a resistência à ação da insulina ao nível dos tecidos periféricos, adiposo, hepático e muscular, e o conseqüente hiperinsulinismo, favoreceriam o desenvolvimento de dislipidemia e hipertensão arterial. Estas alterações ocorreriam anos antes do surgimento do quadro de DM. A presença de HAS e dislipidemia seriam fatores de risco para aterosclerose. Portanto, a aceleração do processo aterosclerótico ocorreria antes do aparecimento da hiperglicemia franca. Posteriormente, vários autores expandiram as características clínicas associadas à síndrome da resistência insulínica ^[91-93]. A presença de microalbuminúria ^[93], a alteração na função endotelial ^[94] e na homeostase da coagulação sanguínea ^[95], o aumento da proporção de partículas de LDL denso estão presentes em pacientes com resistência insulínica ^[96]. Os mecanismos através dos quais a resistência insulínica aceleraria a aterosclerose ainda não estão completamente esclarecidos. Embora a insulina tenha um papel aterogênico “in vitro”^[97], acredita-se que a doença vascular seja decorrente da agregação de vários fatores de risco e/ou esteja associada a uma maior suscetibilidade genética dos vasos.

4.2.4. Nefropatia diabética

A presença de um aumento da excreção urinária de albumina é um poderoso fator de risco para mortalidade por doença cardiovascular em pacientes com DM tipo 2 [14, 98-101]. Vários fatores podem explicar esta associação. A presença de um aumento da excreção urinária de albumina está associada a um agrupamento de fatores de risco como dislipidemia, aumento dos níveis pressóricos, alterações da função endotelial e dos fatores de coagulação^[102-104]. Os pacientes diabéticos apresentam uma diminuição progressiva da taxa de filtração glomerular^[105]. Além disto, os pacientes portadores de nefropatia diabética apresentam uma agregação familiar e um aumento da história familiar de hipertensão arterial^[106, 107]. Portanto, estes pacientes constituem um grupo particularmente suscetível a apresentar doença cardiovascular.

5. Critérios diagnósticos para CI em pacientes com DM

Os critérios diagnósticos para CI usualmente utilizados em pacientes diabéticos merecem especial atenção, considerando que as manifestações clínicas destes doentes podem ser bastante distintas das observadas em indivíduos não-diabéticos. Historicamente os pesquisadores têm usado métodos diagnósticos que não foram validados de forma plenamente satisfatória, para aplicação específica a pacientes diabéticos^[108, 109]. Até o presente momento, as análises de critérios diagnósticos para CI no DM ocorreram em estudos transversais^[7, 8, 23, 25, 28, 42, 110], ou são referentes a subgrupos de pacientes, em pesquisas desenvolvidas para responder a objetivos específicos^[2, 6, 57, 58]. O consenso da Associação Americana de Diabetes sobre o diagnóstico de doença arterial coronariana em

pacientes diabéticos leva em consideração estes e outros estudos semelhantes, mas não é referido nenhum estudo prospectivo que tenha o objetivo específico de avaliar o prognóstico cardiovascular a partir de testes diagnósticos para CI ^[14]. Os testes diagnósticos mais freqüentemente utilizados atualmente incluem ECG de repouso, ergometria, cintilografia miocárdica, ecocardiografia de estresse e cateterismo cardíaco. A aplicação de um deles ou a combinação de dois ou mais testes para o diagnóstico de CI tem dependido mais da intuição clínica do médico assistente e/ou da experiência do serviço em que o exame é realizado. O consenso da Associação Americana de Diabetes propõe um algoritmo que leva em consideração a probabilidade pré-teste de cada paciente (riscos associados), e evolui de um simples acompanhamento de rotina – passando por ergometria e exames de imagem – até o encaminhamento para cateterismo e avaliação com cardiologista ^[14].

6. Justificativa do Estudo

No paciente com DM, a cardiopatia isquêmica tem elevada prevalência e está relacionada a alta morbimortalidade. Fatores de risco convencionais associados e fatores de risco específicos dos pacientes com DM justificam estas observações. Antes e após o diagnóstico de CI, o paciente diabético tem um pior prognóstico, quando comparado à população não-diabética. Neste sentido, a avaliação de fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de CI, assim como a análise de testes utilizados para seu diagnóstico, que possam vir a modificar o manejo e o prognóstico destes pacientes, é de grande relevância.

Quadro I. Risco relativo de doença cardiovascular (morbimortalidade) de pacientes diabéticos em comparação com indivíduos não-diabéticos.

Estudo	Anos de seguimento	Idade	Número de pacientes diabéticos	Número de pacientes não-diabéticos	Risco relativo
Framingham, 1979 ⁶⁰	20	45-74	-	-	M=1,7 F=2,7
Bedford, 1982 ⁸³	10	Ampla variação	114	189	M=1,9 F=10,9
Rancho-Bernardo, 1983 ¹¹¹	7	40-79	343	2.104	M=2,5 F=3,4
Chicago, 1986 ¹⁹	9	35-64	547	18.703	M=4,0 F=5,9
Gothemburg, 1989 ¹¹²	7	51-59	232	6.665	M=4,1
Nurses Health Study, 1991 ¹¹³	8	30-55	1.483	114.694	F=6,9
Paris Prospective Study, 1991 ¹¹⁴	15	44-55	218	5.413	M=1,5
Framingham, 1991 ¹¹⁵	10	45-84	3.476	-	M=2,3 F=2,9
Pima, 1992 ¹¹⁶	10	>15	1.266	3.865	M=32,1
Finnish, 1992 ¹¹⁷	5	65-84	187	216	M=1,6
MRFIT, 1993 ²²	12	35-57	5.163	342.815	M=3,2

M: masculino; F: feminino

OBJETIVOS DO ESTUDO

- 1.** Analisar prospectivamente os fatores associados ao desenvolvimento de eventos cardíacos em uma coorte de pacientes com DM2.

- 2.** Analisar prospectivamente o valor preditivo para eventos cardíacos dos testes diagnósticos para cardiopatia isquêmica na mesma coorte.

MÉTODOS

1. Delineamento experimental

Foi realizado um estudo de coorte observacional, em 93 pacientes com DM2 que ingressaram no projeto a partir de abril de 1992. Foram avaliados os fatores associados a eventos cardíacos em pacientes DM2 e analisado o valor prognóstico de critérios diagnósticos para cardiopatia isquêmica (CI) no desenvolvimento de eventos cardíacos.

I. Avaliação de fatores de risco para eventos cardíacos em pacientes DM2

No estudo dos fatores associados a eventos cardíacos, foram analisados todos os 93 pacientes. Foram considerados eventos cardíacos: infarto do miocárdio, procedimentos de revascularização do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva ou edema agudo de pulmão e morte súbita ou relacionada à CI. Infarto do miocárdio (IM) foi definido através de ECG de repouso (provável IM pelo código Minnesota 1.1-2 ou 7.1) ou pela cintilografia miocárdica (área de hipoperfusão fixa no repouso e após stress farmacológico) ou ainda por diagnóstico realizado em unidade de tratamento intensivo, com alterações eletrocardiográficas e de enzimas compatíveis. Os procedimentos de revascularização do miocárdio incluíram angioplastia coronariana transluminal percutânea ou cirurgia de revascularização coronariana. Insuficiência cardíaca congestiva foi diagnosticada quando o paciente apresentasse classe IV da classificação funcional da New York Heart Association [118], acompanhada de radiografia de tórax compatível (cardiomegalia). Edema agudo de pulmão foi caracterizado por quadro clínico de insuficiência ventricular esquerda aguda e radiografia de tórax compatível. Morte súbita foi definida como morte que ocorre em um

período de até 6 horas do início de sintomas (parada cardíaca testemunhada) ou dentro de 24 horas após a hora em que o indivíduo foi visto em seu estado normal de saúde.

Morte relacionada à CI foi considerada aquela que ocorreu por complicações de infarto do miocárdio: precoces (fibrilação ventricular; ruptura de músculo, septo ou parede do ventrículo) ou tardias (trombo mural com embolização periférica e acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca congestiva, expansão de área de infarto e dilatação ventricular). As variáveis em estudo foram: idade, sexo, duração conhecida de DM, tabagismo, colesterol, triglicerídeos, colesterol-HDL, glico-hemoglobina, pressão arterial, história familiar de CI, índice de massa corporal (IMC), e diagnóstico de CI prévio. Foram considerados portadores de CI inicial pacientes com alterações no eletrocardiograma de repouso (ECG; códigos classificação Minnesota 1.1-2; 7.1; 1.3; 4.1-4; 5.1-3), e/ou no questionário cardiovascular (Questionário Rose – provável IAM e/ou possível isquemia), e/ou na cintilografia miocárdica (hipoperfusão fixa ou variável, compatível com o diagnóstico de CI).

II. Análise do valor prognóstico de critérios diagnósticos de CI no desenvolvimento de eventos cardíacos em pacientes com DM2

Na avaliação do valor prognóstico para o desenvolvimento de eventos cardíacos dos testes diagnósticos para CI realizados no início do estudo, foram avaliados 93 pacientes com DM2. A capacidade de cada um dos testes utilizados (questionário cardiovascular, ECG e cintilografia miocárdica) foi testada, assim como a combinação daqueles que apresentaram melhores resultados. Os eventos cardíacos considerados como desfechos foram os mesmos descritos acima. Com o objetivo de confirmar seu valor como preditor de eventos cardíacos, o teste de melhor valor prognóstico foi analisado junto com possíveis

fatores de confusão (análise multivariada). As variáveis em estudo foram: idade, sexo, duração conhecida de DM, tabagismo, colesterol, triglicerídeos, colesterol-HDL, glicohemoglobina, pressão arterial, história familiar de cardiopatia isquêmica, IMC, e diagnóstico de CI prévio (questionário cardiovascular e/ou ECG e/ou cintilografia miocárdica).

2. Pacientes

Foram estudados 93 pacientes com diagnóstico de DM2, de acordo com os seguintes critérios: início da doença após os 30 anos de idade, ausência de tendência à cetoacidose diabética; complicações crônicas do DM podendo estar presentes na ocasião do diagnóstico, necessidade ou não de insulina para o tratamento, e, geralmente, forte história familiar de DM. Estes pacientes faziam parte de uma amostra de 120 doentes selecionada de uma população de 212 indivíduos com DM2, pertencentes a um estudo transversal realizado no ambulatório do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no período de abril de 1992 a maio de 1996 ^[110]. Na ocasião, foram incluídos aqueles com maior probabilidade de serem portadores de CI: todos os pacientes microalbuminúricos (n=39) e macroalbuminúricos (n=53). Da população inicial de 212 indivíduos, também foram selecionados para o estudo indivíduos normoalbuminúricos (n=28), totalizando a amostra de 120 pacientes. Foram excluídos os pacientes com angina instável, infarto recente, doença neurológica que afetasse o nível de consciência, doença pulmonar obstrutiva crônica severa, alcoolismo e o uso de aminofilina e/ ou dipiridamol. Os cento e vinte pacientes foram submetidos à avaliação cardiológica específica (Questionário Cardiovascular, eletrocardiograma de repouso e cintilografia miocárdica), com o objetivo de estudar fatores associados à presença de CI em pacientes com DM2.

Da população de 120 pacientes inicialmente avaliada entre 1992 e 96, foi possível localizar 99 pacientes (Figura 1). Dos 99 indivíduos localizados, seis foram excluídos (perdas): quatro não conseguiram realizar a avaliação mínima - dois pacientes eram do interior do estado, e dois não fizeram os exames por não entenderem as orientações ou perderem o horário marcado pelos laboratórios, em mais de uma ocasião. Dois indivíduos se recusaram a participar do estudo. Foram portanto estudados 93 pacientes, 41 portadores de CI inicial.

Foram comparadas as características clínicas e laboratoriais dos pacientes incluídos e não incluídos no estudo (ANEXO1).

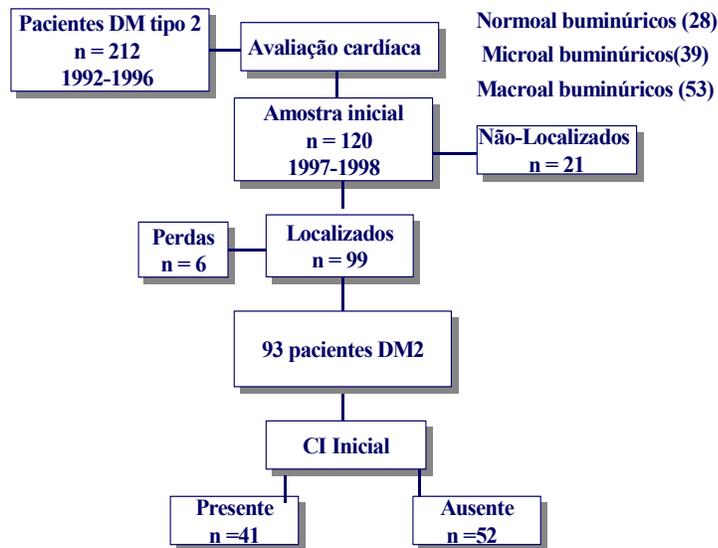


Figura1. Delineamento do estudo (CI: cardiopatia isquêmica).

3. Logística

Os pacientes da amostra estudada vêm sendo atendidos no Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e foram chamados ou encaminhados por colaboradores para avaliação pelo pesquisador responsável. Em relação aos pacientes que não estavam mais consultando no ambulatório, foi tentada localização por telegrama, telefonema ou visita domiciliar. Para os pacientes que faleceram fora do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, foi estabelecido o diagnóstico da causa do óbito

através de análise de prontuário médico, contato com médico assistente ou pelo atestado de óbito.

Os pacientes submeteram-se a uma avaliação clínica e laboratorial completa (ANEXO 2). Foram obtidas informações quanto à idade, duração conhecida do DM, tipo de tratamento para o DM e exposição ao fumo, definida como fumante ativo o que faz uso de um ou mais cigarros/dia e ex-fumante como aquele indivíduo que parou de fumar por um período superior a seis meses. Foi pesquisada a história familiar de primeiro grau de DM, hipertensão arterial sistêmica (HAS), CI e nefropatia diabética e questionada a presença de sintomas relacionados à neuropatia periférica.

No exame clínico, a aferição do peso e altura realizou-se em balança antropométrica, com o paciente sem sapatos e com roupas leves para cálculo do IMC, de acordo com a fórmula: peso (kg) / altura² (m). Nesta avaliação, realizaram-se também fundoscopia, exame neurológico periférico e palpação de pulsos das extremidades.

Além disto, foi realizada uma avaliação cardiológica específica que constou dos itens a seguir.

1. Questionário cardiovascular (QCV; questionário ROSE – ANEXO 3).
2. Eletrocardiograma de repouso (Avaliação pelo Código Minnesota; ANEXO 4).
3. Cintilografia miocárdica com dipiridamol (SPECT).
4. Medida da pressão arterial.
5. Angiografia coronariana, nos pacientes com indicação clínica e laboratorial (ANEXO 5).

Consultas e exames foram agendados no sentido de reduzir ao mínimo o número de visitas ao hospital.

Consulta 1. Avaliação clínica com realização de fundoscopia, medida da pressão arterial, coleta de amostra casual de urina para dosagem de albuminúria e exame comum de urina com bacteriológico. Orientação para coleta de urina de 24 horas (h) com tempo marcado a ser trazida em próxima consulta. Os pacientes foram orientados verbalmente e receberam instruções por escrito para que anotassem o horário exato (horas e minutos) da primeira micção da manhã (amostra desprezada: início da coleta) e para coletar toda a urina das próximas micções, até a primeira urina do dia subsequente, anotando novamente o horário (amostra incluída: término da coleta). Para a análise dos dados, foi utilizado o valor da excreção urinária de albumina (EUA) da urina de 24 h com tempo marcado, e calculado em $\mu\text{g}/\text{min}$. A coleta de urina de 24 h foi considerada adequada quando as medidas de creatinina urinária, na mesma amostra, foram entre 700 e 1500 mg nos pacientes do sexo feminino, e entre 1000 e 1800 mg, nos pacientes do sexo masculino ^[119]. Receberam, também por escrito, orientação quanto à necessidade de suspensão de medicamentos conforme indicado para realização de coletas de sangue na consulta seguinte e realização de testes cardíacos para pesquisa de neuropatia autonômica. Foi preenchida a ficha clínica constante no ANEXO 2.

Consulta 2. Comparecimento pela manhã em jejum, coletas para dosagens de glicose, glicohemoglobina, frutossamina, colesterol total e HDL, triglicerídeos, uréia, creatinina, hemograma e dosagens urinárias de albumina glicose uréia e creatinina. Realização de cintilografia miocárdica (SPECT). Realização de ECG de repouso e testes cardíacos autonômicos.

Consultas seguintes. Foram marcadas de acordo com os resultados da avaliação anterior.

4. Avaliação clínico-laboratorial

Fundoscopia

O fundo-de-olho foi realizado pelo pesquisador responsável e confirmado por um mesmo oftalmologista. A fundoscopia direta foi efetuada sob midríase e o resultado definido como normal ou alterado (achados compatíveis de retinopatia não-proliferativa – graus leve, moderado e grave -, ou proliferativa) ^[120].

Avaliação de Neuropatia Periférica (ANEXO 6)

A presença de neuropatia periférica foi aferida através de avaliação dos reflexos tendinosos profundos, da sensibilidade vibratória e térmica, “pin-prick” e monofilamento, deambulação nos calcanhares e presença de sintomas compatíveis.

Avaliação de Neuropatia Autônoma

Foram realizados 5 testes cardíacos autonômicos, conforme descrito por Ewing ^[121], e interpretados de acordo com critérios de normalidade padronizados no Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre ^[122]: dois com medida de pressão [(resposta da pressão arterial ao ortostatismo e à força manual sustentada (“hand-grip”)], e três com medidas de frequência cardíaca (resposta da frequência à respiração profunda, ao ortostatismo e à manobra de Valsalva). Foi considerado como portador de neuropatia autonômica o paciente que apresentou 2 ou mais testes alterados.

Avaliação de Nefropatia Diabética

Os pacientes foram classificados como normo, micro ou macroalbuminúricos de acordo com a classificação por amostra de urina casual ^[123] e pela coleta de urina de 24 h, com tempo marcado. Em caso de discordância entre urina de um dia inteiro e amostra casual, foi realizada nova coleta de 24 horas. Para a amostra de urina de 24 h, foram adotados os valores de referência da Associação Americana de Diabetes – normoalbuminúria: EUA < 20 mcg/min; microalbuminúria: 20-200 mcg/min; macroalbuminúria: > 200 mcg/min^[124]. Para a amostra casual, foram os seguintes valores de referência: normoalbuminúria < 17 mg/L; microalbuminúria = 17-174mg/L; macroalbuminúria > 174 mg/L^[123]. Na avaliação inicial de nefropatia diabética (1992), alguns pacientes não tiveram dosada a albuminúria por terem diagnóstico de nefropatia clínica, através da dosagem de proteínas totais em urina de 24 h (>500mg/24 h), em pelo menos 2 ocasiões com concomitância de urina estéril.

Avaliação de Doença Vascular Periférica

Realizada através do questionamento da presença de claudicação intermitente através do questionário cardiovascular (ANEXO 3) e pela palpação dos pulsos periféricos de membros inferiores (tibial posterior e pedioso)^[125].

Avaliação da Presença de Acidente Vascular Cerebral

Foi definida por história passada de episódio isquêmico cerebral e/ou seqüelas compatíveis.

Avaliação Cardíaca Específica

1. Questionário cardiovascular

O questionário Rose ^[108] foi aplicado sempre pelo pesquisador responsável na primeira consulta (ANEXO 3).

2. Eletrocardiograma de repouso

O ECG foi codificado segundo os critérios do Código Minnesota  em sinais de provável infarto agudo do miocárdio: códigos 1.1-2 (presença de onda Q) ou 7.1 (bloqueio completo de ramo esquerdo) *e/ ou possível isquemia*: códigos 1.3 (onda Q pequena), 4.1-4 (anormalidades no segmento ST), 5.1-3 (anormalidades da onda T) - (ANEXO 4). A análise foi realizada por médico treinado, que desconhecia os resultados dos demais itens de avaliação cardiológica. Considerou-se como portador de ECG positivo aquele indivíduo com provável infarto agudo do miocárdio e/ou possível isquemia de acordo com os critérios do Código Minnesota.

3. Cintilografia Miocárdica ^{99m}Tc-MIBI - dipiridamol

A cintilografia miocárdica foi realizada utilizando-se o ^{99m}Tc-MIBI como radiotraçador. O Tecnécio-99m 2-methoxybutylisonitrile (^{99m}Tc-MIBI), é um radiofármaco muito utilizado na atualidade, sendo amplamente validado na literatura. Ele apresenta algumas vantagens sobre o ²⁰¹Tálio: meia-vida curta (6 h vs. 72 h), que permite o emprego de doses maiores (20- 30 mCi vs. 2 a 3 mCi)^[126] e que resultam em imagens de melhor qualidade. A sensibilidade dos dois métodos avaliada em vários estudos é semelhante e em torno de 80 a 95% ^[126, 127].

Devido à elevada frequência de co-morbidades em pacientes com DM, especialmente de membros inferiores que impossibilitam o exame com o exercício, foi empregado o dipiridamol para obter-se o estresse miocárdico. O dipiridamol (DIP) é um

fármaco seguro e confiável para a realização de cintilografia miocárdica, e o método já está amplamente validado na literatura, com sensibilidade e especificidade semelhantes ao estresse por exercício^[126-130]. Os riscos do teste com o dipiridamol são os mesmos do exercício, e precauções com os pacientes com angina estável e infarto recente devem ser tomadas^[127]. Os níveis elevados de dipiridamol podem levar ao broncoespasmo, sendo contra-indicado em pacientes com asma e doença pulmonar obstrutiva crônica severa. A maior contra-indicação é a alergia ao dipiridamol que ocorre em 1 a cada 10.000 pacientes^[127]. O dipiridamol é infundido pela via intravenosa (0,56 mg/kg) por 4 minutos, e 3 minutos após é realizado a injeção de 30 mCi de ^{99m}Tc-MIBI.

Método SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography). Foi utilizada gama câmara GE-Starcam - SIGMA-410 sendo os dados obtidos 1 hora após a infusão de dipiridamol. Realizaram-se cortes tomográficos bidimensionais, obtendo-se 32 a 64 imagens, que foram processadas por um programa de computador específico. O exame em repouso foi realizado 1 dia após o exame com dipiridamol. O teste foi considerado positivo para cardiopatia isquêmica se as imagens exibiam defeitos de captação do radioisótopo pelo músculo cardíaco. Quando esta alteração aparecia apenas sob o efeito do dipiridamol, o paciente era considerado como portador de isquemia miocárdica (hipoperfusão variável). A presença de “hipoperfusão fixa” (tanto ao estímulo com o dipiridamol como no repouso) foi considerada como devida a infarto do miocárdico prévio e/ou isquemia severa. Os exames foram realizados por um mesmo médico-nuclearista (RL) que procedeu à interpretação comparativa com as cintilografias prévias.

Na avaliação cintilográfica do miocárdio, o método utilizado na avaliação basal dos pacientes foi o planar, com gamma-câmara (Ohio – Nuclear VP 450). Os resultados obtidos com a técnica planar e a técnica SPECT no Serviço de Medicina Nuclear do HCPA

mostram uma concordância de 83% entre os dois protocolos de imagem, conforme demonstrado em 23 pacientes com DM2 (a maioria destes pacientes pertencentes ao presente estudo) ^[110].

4. Medida da Pressão Arterial

No dia da consulta 1, foram realizadas duas medidas da pressão arterial com esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, em intervalo de 1 minuto, com o paciente sentado após 5 minutos de repouso, utilizando manguito de tamanho adequado ao diâmetro do braço, nas fases I e V de Korotkoff, sendo as leituras feitas o mais próximo da marcação de 2 mm na escala ^[131]. Para cálculos, foi utilizado o valor médio. A pressão arterial média (PAM) foi calculada através da fórmula: [pressão arterial diastólica (PAD) x 2 + pressão arterial sistólica (PAS)] / 3.

O paciente foi considerado hipertenso de acordo com a definição do o “VI Joint National Committee of Hypertension” ^[131], isto é, medida da pressão sistólica maior ou igual a 140 mmHg ou a diastólica maior ou igual a 90 mmHg em 2 ocasiões em paciente não previamente hipertenso, ou história de hipertensão arterial em tratamento farmacológico independente dos níveis pressóricos atuais.

Avaliação Bioquímica Básica

Realizou-se pela rotina do laboratório de Patologia Clínica do HCPA (bioquímica, hematologia, uroanálise e microbiologia).

A glicose sérica foi medida pelo método enzimático colorimétrico glicose-peroxidase - Kit biodiagnóstica, a glico-hemoglobina por cromatografia de alta pressão (HPLC) em aparelho Merck-Hitachi 9000 e a frutossamina pelo método colorimétrico

através de redução de NBT - Kit Labtest ^[132-134]. No estudo inicial, a glico-hemoglobina foi medida por cromatografia de troca iônica em microcolunas (Labtest[®]) – valores normais até 8%. Os dados referentes ao início do estudo são relativos a esta técnica. Quando necessário comparar dados iniciais com valores finais de glico-hemoglobina, os resultados iniciais foram transformados de acordo com a fórmula: microcoluna = 1,09 x HPLC + 1,95 ^[135]. A creatinina sérica foi medida através do método de Jaffé, uréia pelo método cinético U.V., e colesterol total, HDL-colesterol e triglicerídeos pelo método enzimático colorimétrico (precipitação) ^[136-138]. O LDL-colesterol foi calculado pela fórmula de Friedwald. Foram excluídos do cálculo pacientes cujos valores de triglicerídeos foram ≥ 400 mg/dl.

Excreção urinária de albumina (EUA)

Foi realizada pela técnica de imunoturbidimetria utilizando-se Kit comercial (MICROALB, AMES; coeficiente de variação intra-ensaio de 4,7% e inter-ensaio de 5,5%) ^[139, 140]. As análises foram realizadas em urina estéril em amostra casual e em urina de 24 horas com tempo marcado.

5. Análise estatística

A comparação entre variáveis contínuas com distribuição normal foi realizada pelo teste t de Student para amostras emparelhadas e não-emparelhadas. Para variáveis de distribuição não-normal ou com variância não-homogêneas, foram utilizados os testes de Wilcoxon ou teste U de Mann-Whitney, conforme indicado. Os resultados foram descritos como média e desvio-padrão e variação (valores mínimo e máximo), como mediana e variação, ou como percentual ou número de pacientes com a característica analisada. A comparação entre percentagens foi feita utilizando o teste de comparação entre proporções,

teste de Qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Foram utilizados testes bicaudais e o nível de significância adotado foi de 5%.

Para a análise dos fatores associados à incidência de eventos cardíacos foram utilizadas curvas de risco cumulativo de Kaplan-Meier (“cumulative hazard”). A comparação entre as curvas foi realizada através do teste de “Log-rank. Além disto, foi realizada análise de regressão de riscos proporcionais de Cox pelo método retrógrado de Wald (“backward Wald”), univariada e multivariada. O tempo foi medido em meses, sendo o intervalo utilizado, na análise, o período decorrido entre a primeira e a segunda cintilografia miocárdica, ou entre a primeira cintilografia e a data do evento cardíaco ou da morte. Os critérios de entrada das variáveis nos modelos foram: nível de significância menor do que 10 % em análise univariada, ou quando a variável apresentou relevância clínica ou biológica, independente dos outros critérios. As variáveis permaneceram no modelo quando o valor de P foi $< 0,10$.

Foi calculada a incidência densidade de eventos cardíacos (número de eventos por cada 100 pacientes /ano) dividindo o número de eventos ao final do período de acompanhamento pelo tempo médio de acompanhamento.

Para a análise dos dados, foi utilizado o programa estatístico “Statistical Package for Social Sciences - Professional Statistics TM” 7.5 e Epi-Info 6.0.

6. Aspectos éticos

Este estudo está dentro da categoria atual de classificação em pesquisa – “todo projeto envolve risco” – considerando, principalmente que ele envolveu exames laboratoriais com coleta de amostra sanguínea e exposição à radiação, além dos riscos da cintilografia miocárdica (angina e infarto do miocárdio). Todos os pacientes foram orientados verbalmente e por escrito, e foi obtido consentimento informado de todos os participantes (ANEXO 7). O protocolo de estudo foi aprovado pela Comissão Científica e pela Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

RESULTADOS

I. Avaliação de fatores de risco para eventos cardíacos em pacientes DM2 com e sem cardiopatia isquêmica

1. Descrição dos pacientes DM2 estudados

No presente estudo, 93 pacientes com DM2 foram acompanhados por um tempo médio de $3,4 \pm 1,3$ anos ($41,0 \pm 15,2$; 8 a 73 meses) desde a avaliação inicial.

As características clínicas iniciais dos 93 pacientes estão descritas na Tabela I. A idade média do grupo foi de 59,3 anos e o tempo conhecido de DM foi de 11,9 anos. Aproximadamente metade da amostra foi constituída por homens. Vinte pacientes (21,5%) fumavam. Os obesos representaram 31,2% da amostra e a HAS estava presente em 64,5% dos pacientes.

Os índices de controle glicêmico, os dados relativos ao perfil lipídico e os valores de creatinina sérica estão expressos na Tabela II. Cinquenta e cinco pacientes (59,1%) apresentaram níveis de colesterol total > 200 mg/dl; 21 pacientes (22,6%) tinham HDL colesterol < 35 mg/dl e o LDL calculado foi > 130 mg/dl em 47 pacientes (50,5%).

Em relação às complicações crônicas microangiopáticas do DM no início do período de acompanhamento, 63,4% dos pacientes eram portadores de nefropatia. Retinopatia e neuropatia diabéticas foram observadas em mais da metade dos pacientes avaliados (Tabela III).

Na Tabela IV, estão descritas as complicações macroangiopáticas dos pacientes no

início do estudo. Cardiopatia isquêmica foi diagnosticada em 44% dos pacientes (n=41). Vinte e oito pacientes foram considerados portadores de doença vascular periférica, e 7 haviam tido algum episódio de acidente vascular cerebral (AVC) .

2. Causas de morte e eventos cardíacos

Dos 93 pacientes estudados, 6 pacientes faleceram de causas cardíacas (relacionadas aos desfechos), e 5 faleceram por outros motivos. As causas cardíacas foram: 3 casos por morte súbita, 2 por edema agudo de pulmão e 1 óbito por IAM. As causas de morte não-cardíacas foram: 1 caso de sepse, 1 choque hipovolêmico, 1 acidente vascular cerebral isquêmico, 1 morte por carcinoma de próstata metastático e 1 morte por acidente automobilístico.

Foram observados 25 eventos cardíacos (IAM, procedimentos de revascularização miocárdica, insuficiência cardíaca congestiva ou edema agudo de pulmão, morte súbita ou morte relacionada à cardiopatia isquêmica) em 24 pacientes com DM 2 (25,8% dos pacientes) ao final do período de acompanhamento. Isto representou uma incidência de eventos cardíacos em 6 anos de 7,55 por 100 pacientes/ano. A frequência destes eventos está descrita na Tabela V. Um paciente com diagnóstico de CI no período inicial sofreu 2 eventos cardíacos: edema agudo de pulmão e morte súbita (o evento mais severo foi considerado para fins estatísticos).

No início do estudo, 41 (44,2%) pacientes DM2 tiveram o diagnóstico de CI, realizado através de questionário cardiovascular ou ECG de repouso ou cintilografia miocárdica positivos. Estes pacientes foram acompanhados por $3,6 \pm 1,2$ anos (0,7 a 5,4 anos). Seis pacientes foram ao óbito: 4 de causas cardíacas – 3 casos de morte súbita e 1

edema agudo de pulmão - e 2, não relacionadas a CI – 1 foi vítima de atropelamento e outra paciente faleceu por choque hipovolêmico. Dos 41 pacientes portadores de CI no início do estudo, 16 (39%) desenvolveram eventos cardíacos. O infarto do miocárdio foi diagnosticado em 8 casos. Nos oito restantes, 4 pacientes desenvolveram insuficiência cardíaca congestiva e 4 pacientes tiveram morte súbita. Foram observados 2 eventos cardíacos em 2 pacientes (edema agudo de pulmão e morte súbita; e infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca congestiva).

Os 53 pacientes não portadores de CI no início do estudo foram acompanhados por um período de $3,3 \pm 1,3$ anos (1-6 anos). Ocorreram 2 óbitos: um paciente faleceu por IAM e outro, vítima de morte súbita. No final do estudo, 8 dos 52 pacientes (15,4%) apresentaram eventos cardiovasculares: 5 episódios de infarto do miocárdio, 2 casos de insuficiência cardíaca congestiva – tendo um deles evoluído para edema agudo de pulmão – e 1 óbito por morte súbita. Todos os 6 pacientes que tiveram edema agudo de pulmão ou insuficiência cardíaca ao final do estudo tinham cardiopatia isquêmica associada, com exceção de uma paciente feminina portadora de hipertensão arterial sistêmica, na qual o QCV, a cintilografia miocárdica e o ECG de repouso foram normais antes do evento.

A incidência de eventos cardíacos em 6 anos de acompanhamento em pacientes DM 2 com diagnóstico de CI no início do estudo foi de 10,9 por 100 pacientes/ano e nos pacientes sem diagnóstico de CI, de 4,6 por 100 pacientes /ano. O risco cumulativo de um evento cardíaco, de acordo com a presença inicial de CI, está demonstrado na curva risco de Kaplan-Meier (Figura 2) e é significativamente maior nos pacientes com CI inicial (Log-rank, $P=0,03$). O valor do risco relativo (“hazard ratio”) foi de 2,52 (IC=1,03-6,14; $P=0,042$) de acordo com análise univariada de regressão de Cox.

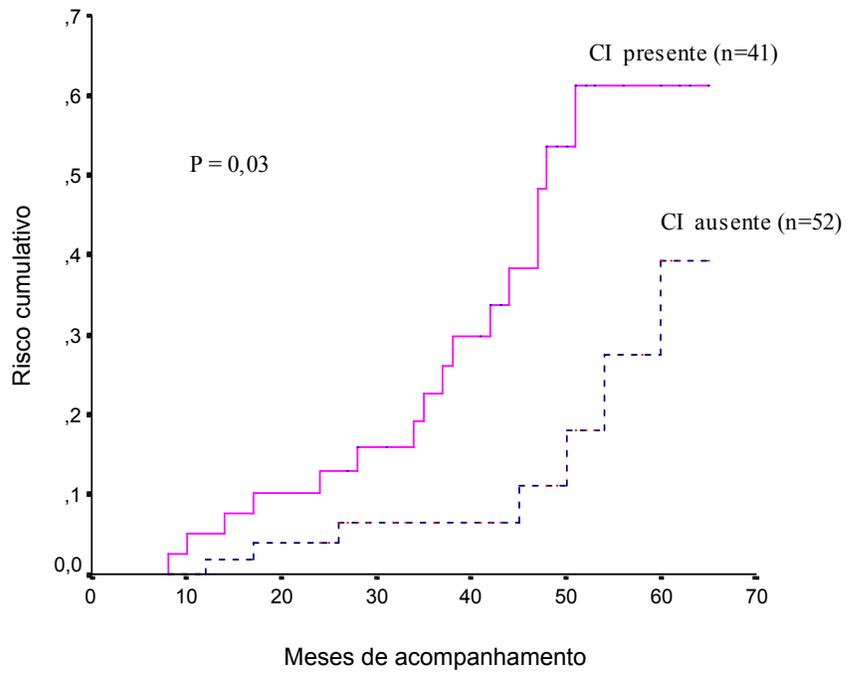


Figura 2. Incidência cumulativa de eventos cardíacos em pacientes DM2 de acordo com a presença de cardiopatia isquêmica (CI) no início do estudo.

3. Características iniciais dos pacientes que desenvolveram e não desenvolveram eventos cardíacos

As características clínicas iniciais dos pacientes com (n=24) e sem eventos cardíacos ao final do estudo (n=69) estão descritas na Tabela VI. Os pacientes que desenvolveram eventos cardíacos eram mais idosos, com maior IMC, maior proporção de HAS e AVC. Tanto os valores pressóricos sistólicos quanto os diastólicos foram mais elevados no início do estudo nos pacientes que desenvolveram eventos cardíacos. Além disso, os pacientes com algum evento tiveram maior frequência de diagnóstico de CI no início do estudo. Na avaliação laboratorial, a única diferença observada foi o nível de colesterol HDL, que foi menor nos pacientes que desenvolveram evento cardíaco (Tabela VII).

4. Fatores de risco para eventos cardíacos

Na análise multivariada de regressão de Cox, a glicose de jejum e a presença de HAS foram consideradas fatores de risco para eventos cardíacos, ajustados para a idade inicial dos pacientes. Foram excluídos, do modelo de regressão de Cox, a presença de CI e IMC iniciais, e sexo (Tabela VIII).

Tabela I. Características clínicas iniciais dos 93 pacientes com DM2.

Sexo – masculino	48 (51,6%)
Idade (anos)	59,3 ± 8,19 (42-77)
Tabagismo	20 (21,5%)
Tempo de DM (anos)	11,9 ± 6,53 (1-34)
Índice de massa corporal (kg/m²)	27,6 ± 4,36 (17,8-40)
Hipertensão arterial sistêmica	61 (65,6%)
Pressão arterial sistólica (mmHg)	155,0 ± 25,5 (107-235)
Pressão arterial diastólica (mmHg)	87,7 ± 13,5 (65-147)
História familiar de CI	37 (39,8%)

Os resultados estão expressos como média ± desvio-padrão ou como o número de pacientes com a característica em estudo. Os valores entre parênteses representam o percentual ou a variação.
CI: cardiopatia isquêmica

Tabela II. Características laboratoriais iniciais dos 93 pacientes DM2.

Glicose de jejum (mg/dl)	180,7 ± 70,4 (78-432)
Frutosamina (mmol/l)	3,4 ± 0,7 (1,9-5,5)
Glico-hemoglobina (%) *	9,6 ± 2,7 (5,6-23,7)
Colesterol Total (mg/dl)	213,5 ± 44,2 (134-335)
Colesterol HDL (mg/dl)	46,3 ± 14,1 (15-84)
Colesterol LDL (mg/dl) **	136,1 ± 39,7 (59-259)
Triglicerídeos (mg/dl)	143 (35-573)
Creatinina (mg/dl)	1,1 ± 0,4 (0,5- 2,6)

Os resultados estão expressos como média ± desvio-padrão (variação) ou mediana (variação) para os triglicerídeos.

* Método: cromatografia de troca iônica em microcolunas – valor de referência = 5-8%; ** n = 87.

Tabela III. Complicações crônicas do DM no início do estudo nos 93 pacientes DM2.

Nefropatia	59 (63,4%)
Microalbuminúria	23 (24,7%)
Macroalbuminúria	36 (38,7%)
Retinopatia *	49 (59,8%)
Não proliferativa	31 (37,8%)
Proliferativa	18 (22,0%)
Neuropatia	50 (57,5%)
Autonômica**	39 (43,8%)
Periférica ***	50 (57,5%)

Os resultados estão expressos como número de indivíduos afetados. Os valores entre parênteses representam o percentual.

* n = 82; ** n = 89; *** n = 87.

Tabela IV. Complicações macroangiopáticas do DM no início do estudo nos 93 pacientes DM2.

Cardiopatia Isquêmica	41 (44,1%)
Doença Vascular Periférica	28 (30,1%)
Acidente Vascular Cerebral	7 (7,5%)

Os resultados estão expressos como número de indivíduos afetados. Os valores entre parênteses representam o percentual.

Tabela V. Prevalência de eventos cardíacos ao final do estudo nos 93 pacientes DM2.

Evento	Número de pacientes (percentual)	Número de eventos
IAM	9 (37,5%)	9
CRM	4 (16,7%)	4
ICC ou EAP	6 (25%)	7
Morte súbita	4 (16,7%)	4
Morte relacionada à CI *	1 (4,1%)	1
Total	24	25

IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva; EAP: Edema Agudo de Pulmão; CRM: Cirurgia de Revascularização do Miocárdio; CI: cardiopatia isquêmica; *: morte pós-IAM.

Tabela VI. Características clínicas iniciais dos 93 pacientes com DM2 com e sem evento cardíaco ao final do estudo.

	Com evento (n=24)	Sem evento (n=69)	P
Sexo (masculino)	9 (37,5%)	39 (56,5%)	0,11
Idade (anos)	62,9 ± 8,0 (50-77)	58,1 ± 8,0 (42-72)	0,02
Tempo de DM (anos)	11,7 ± 8,3 (1-34)	12,0 ± 5,8 (2-30)	0,36
Índice de massa corporal (kg/m²)	29,8 ± 4,7 (22-40)	26,8 ± 4,0 (17,8-37,4)	0,008
Hipertensão arterial sistêmica	19 (79,2%)	41 (60,3%)	0,09
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	164,0 ± 18,8 (129-206)	151,9 ± 26,8 (107-235)	0,008
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	92,7 ± 15,2 (71-147)	86,0 ± 12,5 (65-120)	0,02
Acidente vascular cerebral	4 (16,7%)	3 (4,3%)	0,05
Nefropatia	17 (70,8%)	42 (60,9%)	0,38
Retinopatia	12 (54,5%) (n=22)	37 (61,7%) (n=60)	0,56
Neuropatia autonômica	12 (52,2%) (n=23)	27 (40,9%) (n=66)	0,48
Neuropatia periférica	13 (54,2%)	37 (58,7%) (n=63)	0,70
Doença vascular periférica	11 (45,8%)	17 (24,6%).	0,09
Cardiopatia isquêmica	16 (66,7%)	25 (36,2%)	0,01

Os resultados estão expressos como média ± desvio-padrão (variação) ou como número de indivíduos com a característica avaliada (percentagem).

Tabela VII. Características laboratoriais iniciais dos 93 pacientes com DM2 com e sem evento cardíaco ao final do estudo.

	Com evento (n=24)	Sem evento (n=69)	P
Glicose de jejum (mg/dl)	205,2 ± 83,3 (80-432)	172,2 ± 63,8 (78-373)	0,09
Frutosamina (mmol/l)	3,5 ± 0,7 (2,4-4,7)	3,4 ± 0,7 (1,9-5,5)	1,00
Glico-hemoglobina (%)	9,9 ± 2,6 (6,0-13,7)	9,5 ± 2,8 (5,3-23,7)	0,46
Colesterol total (mg/dl)	210,7 ± 44,7 (134-290)	214,5 ± 44,3 (134-335)	0,86
Colesterol HDL (mg/dl)	40,5 ± 11,7 (15-63) n=23	48,2 ± 14,4 (27-84) n=64	0,04
Colesterol LDL (mg/dl)	133,9 ± 40,8 (60-213)	136,9 ± 39,6 (59-259)	0,76
Triglicerídeos (mg/dl)	178 (58-393)	133 (35-573)	0,12
Creatinina (mg/dl)	1,1 ± 0,4 (0,7-2,5)	1,1 ± 0,4 (0,5-2,6)	0,66

Os resultados estão expressos como média ± desvio-padrão (variação) ou como mediana para os triglicerídeos.

CI: cardiopatia isquêmica.

Tabela VIII. Análise multivariada de regressão de Cox – variável dependente: evento cardíaco.

Variáveis Independentes	Razão de Risco	Intervalo de Confiança 95%	P
Glicose de jejum (mg/dl)	1,006	1,003-1,011	0,038
Idade inicial (anos)	1,110	1,044-1,181	0,001
Hipertensão arterial sistêmica (presente/ausente)	3,464	1,054-11,388	0,041

Foram excluídos do modelo: cardiopatia isquêmica e índice de massa corporal iniciais, e sexo.

II. Análise do valor prognóstico de critérios diagnósticos de CI em pacientes com DM2

O risco cumulativo de eventos cardíacos foi analisado de acordo com a positividade de cada um dos testes utilizados para o diagnóstico inicial de CI: questionário cardiovascular (QCV), ECG e cintilografia miocárdica (Figuras 3, 4, 6) e para a combinação de QCV e ECG (Figura 5). Na tabela IX, estão demonstrados a incidência de eventos cardíacos e os valores de risco relativo de acordo com o resultado dos testes diagnósticos para CI e do teste combinado, QCV e ECG realizados no início do estudo.

O risco cumulativo conferido pelo QCV não foi diferente nos pacientes com e sem questionário positivo para CI (Figura 3; Log-rank, $P=0,08$), com um risco relativo de 2,05 ($P=0,09$; Tabela IX).

Pacientes com ECG positivo para CI apresentaram uma maior incidência cumulativa de eventos cardíacos no final do estudo quando comparados a pacientes com ECG negativo para CI (Figura 4; Log-rank, $P=0,04$). O risco relativo calculado foi de 2,29 ($P=0,05$; Tabela IX).

Foi analisado o risco cumulativo de desenvolvimento de eventos cardíacos da combinação QCV e/ou ECG positivos, comparado com QCV e ECG negativos para CI. No grupo com QCV e/ou ECG alterados, havia 6 pacientes com ambos os testes positivos; 15 casos só com QCV; e 13, somente com ECG alterado. A positividade em qualquer um dos testes diagnósticos aumentou a incidência de eventos cardíacos (Figura 5; Log-rank, $P=0,01$), e conferiu um risco relativo de 2,85 ($P=0,016$; Tabela IX).

A presença de cintilografia miocárdica positiva para CI no início do estudo não aumentou o risco cumulativo de eventos cardíacos, quando comparada com cintilografia miocárdica negativa (Figura 6; Log-rank, $P=0,27$) - com um risco relativo não-significativo

de 1,21 (P=0,27; Tabela IX). Da mesma forma, no grupo de pacientes que tinha QCV e/ou ECG positivo no início do estudo (n=34), o acréscimo da cintilografia miocárdica não modificou a incidência cumulativa e o risco relativo [Curva de risco de Kaplan-Meier (não demonstrada); RR= 0,07, P=0,78, de acordo com análise univariada de regressão de Cox)].

Foram comparadas as características clínicas e laboratoriais iniciais dos 93 pacientes DM2, divididos de acordo com a presença de QCV e/ou ECG positivos no início do estudo (Tabelas X e XI). No grupo de pacientes (n=34) que apresentou pelo menos um destes dois testes positivo, o índice de massa corporal foi mais elevado quando comparado com o grupo com QCV e ECG negativos (n=59; P=0,02). Os níveis de pressão arterial sistólica e a proporção de pacientes com doença arterial periférica também foram mais elevados neste grupo. Conforme esperado, os pacientes com QCV e/ou ECG positivos no início do estudo apresentaram um maior número de eventos cardíacos durante o período de acompanhamento (44,1% vs 15,3%; P=0,005). Os demais parâmetros clínicos analisados foram semelhantes nos dois grupos de pacientes (Tabela X). Não foi observada diferença entre as características laboratoriais iniciais quando foram comparados estes pacientes (Tabela XI). Em relação aos triglicerídios, nos pacientes com QCV e/ou ECG positivos, houve uma tendência a valores mais elevados; porém, não foi atingido o nível de significância adotado.

Na análise multivariada de regressão de Cox, a presença de QCV e/ou ECG positivos no início do estudo (teste diagnóstico combinado) conferiu um risco relativo de 2,55 (P=0,03), ajustado para o índice de massa corporal (RR=1,09; P=0,07). Foram excluídos do modelo de regressão: sexo e níveis de pressão arterial sistólica iniciais (Tabela XII). A inclusão de doença vascular periférica e de triglicerídios séricos no modelo não modificou os resultados.

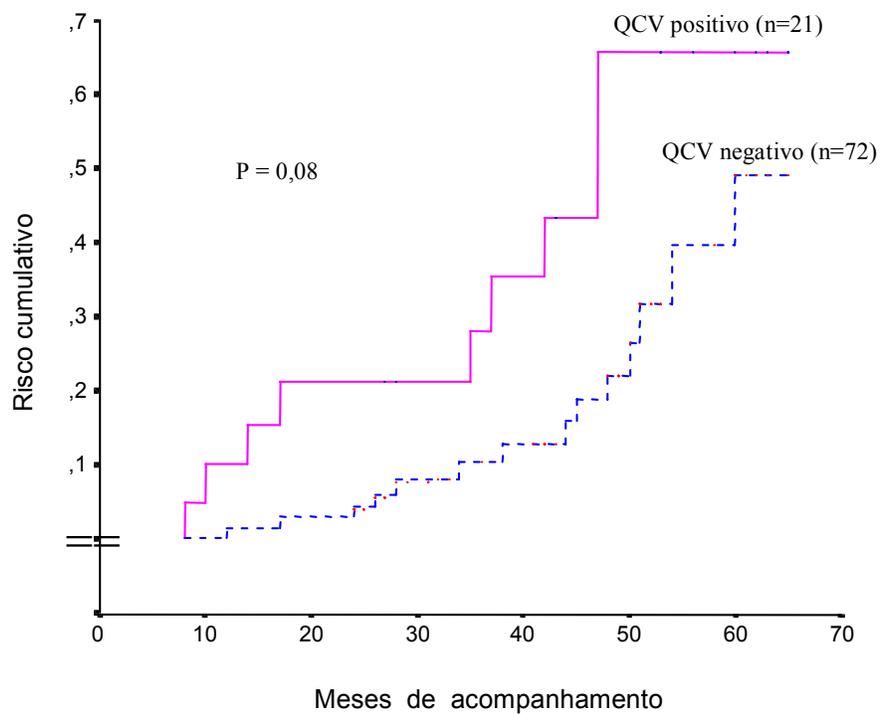


Figura 3. Incidência cumulativa de eventos cardíacos em pacientes DM2 de acordo com a presença de questionário cardiovascular (QCV) no início do estudo.

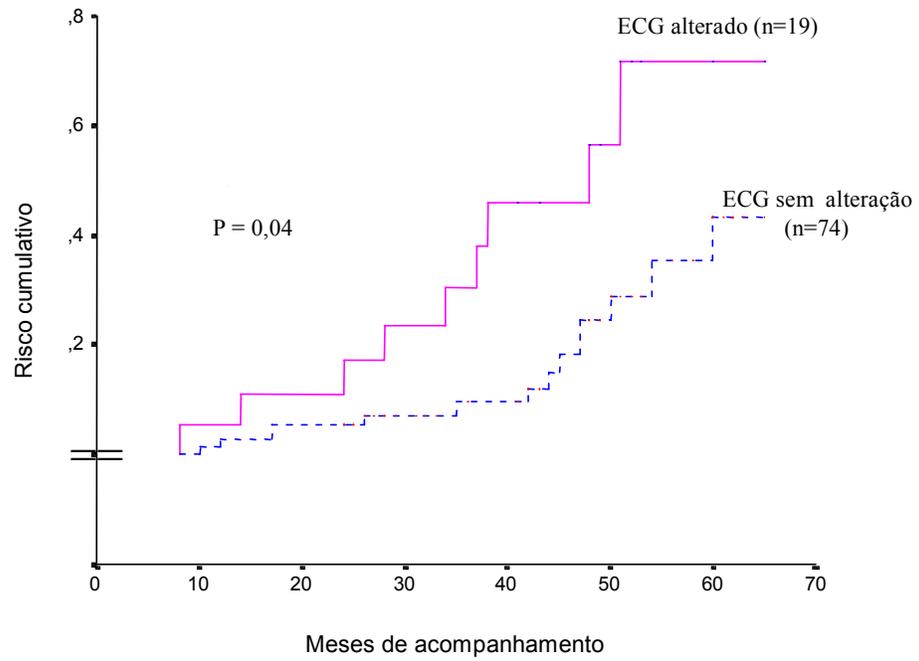


Figura 4. Incidência cumulativa de eventos cardíacos em pacientes DM2 de acordo com eletrocardiograma (ECG) no início do estudo.

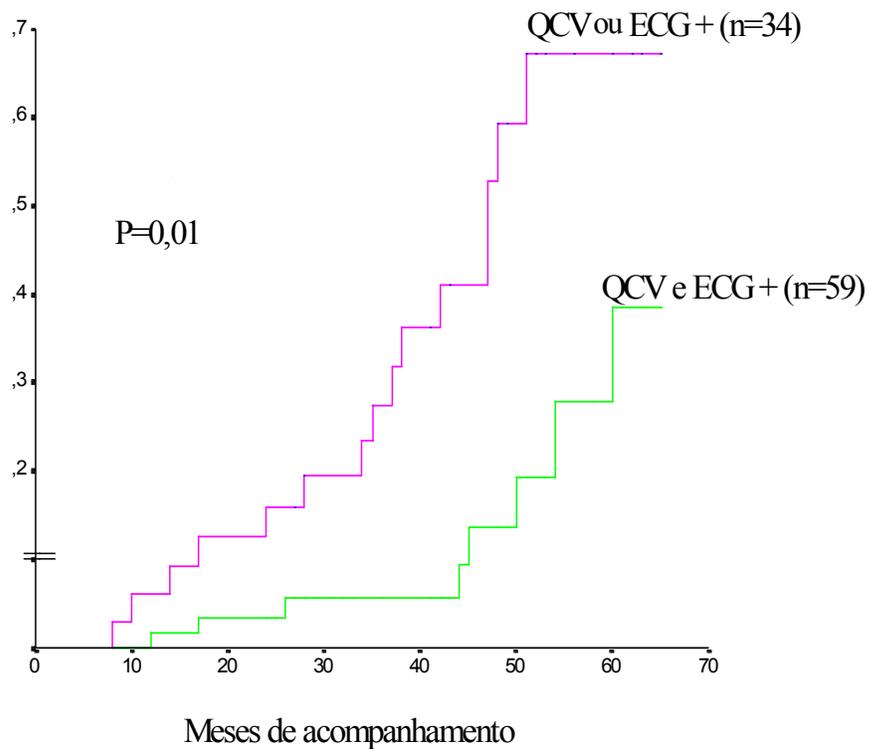


Figura 5. Incidência cumulativa de eventos cardíacos em pacientes DM2 de acordo com o questionário cardiovascular (QCV) e eletrocardiograma (ECG) no início do estudo

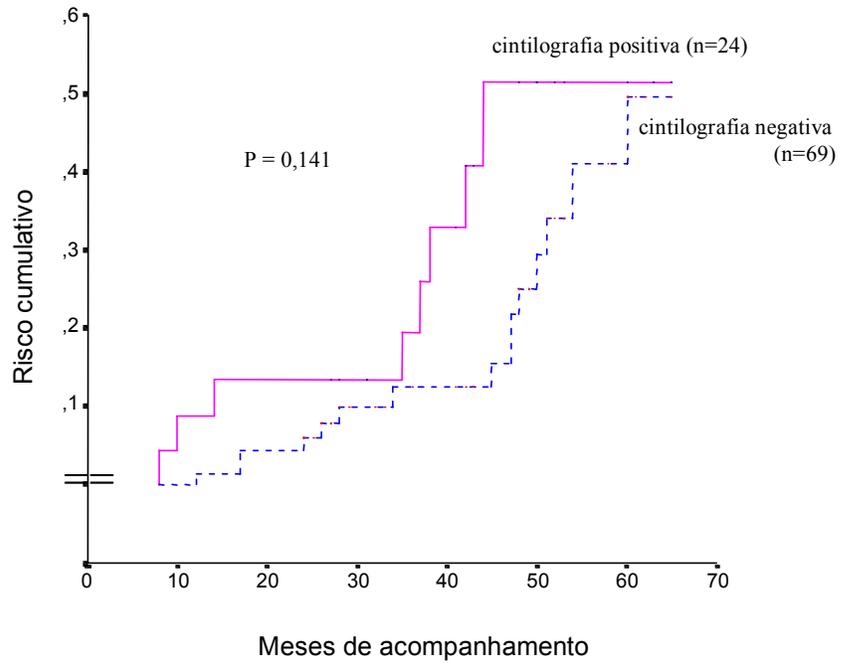


Figura 6 - Incidência cumulativa de eventos cardíacos em pacientes DM2 de acordo com a cintilografia miocárdica no início do estudo.

Tabela IX. Incidência de eventos cardíacos em um período de 6 anos de acompanhamento em 93 pacientes DM2 de acordo com o resultado de testes diagnósticos para cardiopatia isquêmica.

Teste diagnóstico	Número de eventos 100 pacientes/ano	Risco relativo (intervalo de confiança 95%)	P *
QCV positivo	12,4	2,05 (0,88-4,76)	0,09
QCV negativo	6,1		
ECG positivo	13,3	2,29 (0,99-5,31)	0,05
ECG negativo	6,0		
QCV ou ECG positivos	12,4	2,85 (1,2-6,75)	0,016
QCV e ECG negativos	4,6		
Cintilografia positiva	9,8	1,21	0,27
Cintilografia negativa	6,8		

* = valores de "P" calculados por análise univariada de Cox.

QCV= questionário cardiovascular.

ECG = eletrocardiograma.

Tabela X. Características clínicas iniciais dos 93 pacientes com DM 2 de acordo com o resultado do questionário cardiovascular ou do eletrocardiograma no início do estudo.

	QCV e/ou ECG positivos (n=34)	QCV e ECG negativos (n=59)	P
Sexo (masculino)	13 (38,2%)	35 (59,3%)	0,09
Idade (anos)	61,4 ± 8,0	58,2 ± 8,0	0,06
Tempo de DM (anos)	11,4 ± 7,3	12,2 ± 6,1	0,61
História familiar de CI	16 (48,5%; n=33)	21 (40,4%; n=52)	0,61
Índice de massa corporal (kg/m²)	28,9 ± 3,8	26,8 ± 4,5	0,02
Hipertensão arterial sistêmica	26 (76,5%)	35 (59,3%)	0,16
Pressão arterial sistólica (mmHg)	162,5 ± 12,8	150,7 ± 26,6	0,03
Pressão arterial diastólica (mmHg)	91,2 ± 15,4	85,7 ± 11,9	0,06
Acidente vascular cerebral	5 (14,7%)	2 (3,4%)	0,12
Nefropatia	21 (61,8%)	38 (64,4%)	0,98
Retinopatia	15 (48,4%; n=31)	34 (66,7%; n=51)	0,16
Neuropatia periférica	21 (61,8%)	29 (53,7%; n=54)	0,60
Doença vascular periférica	15 (44,1%)	13 (22%).	0,046
Tratamento do DM Dieta*	6 (17,6%)	3 (5,1%)	0,12
Tratamento do DM Medic VO**	18 (52,9%)	32 (54,2%)	0,94
Tratamento do DM Insulina***	10 (29,4%)	24 (40,7%)	0,38
Número de eventos cardíacos ao final	15 (44,1%)	9 (15,3%)	0,005

Os resultados estão expressos como média ± desvio-padrão (variação) ou como número de indivíduos com a característica avaliada (percentagem).

*= somente dieta; **= antidiabético oral; ***= insulina ou insulina + antidiabético oral.

Tabela XI. Características laboratoriais iniciais dos 93 pacientes com DM2 de acordo com o resultado do questionário cardiovascular ou do eletrocardiograma no início do estudo.

	QCV e/ou ECG positivos (n=34)	QCV e ECG negativos (n=59)	P
Glicose de jejum (mg/dl)	195,2 ± 82,5	172,1 ± 65,2	0,12
Frutosamina (mmol/l)	3,4 ± 0,7 (n=33)	3,4 ± 0,6 (n=57)	0,69
Glico-hemoglobina (%)	9,7 ± 2,2	9,5 ± 3,0	0,76
Colesterol total (mg/dl)	217,5 ± 35,9	211,2 ± 48,5	0,51
Colesterol HDL (mg/dl)	40,5 ± 11,7	48,1 ± 14,9	0,11
Colesterol LDL (mg/dl)	140,4 ± 30,2 (n=31)	133,7 ± 44,2 (n=56)	0,47
Triglicerídeos (mg/dl)	177 (56-573)	130 (35-528)	0,051
Creatinina (mg/dl)	1,07 ± 0,37	1,11 ± 0,44	0,62

Os resultados estão expressos como média ± desvio-padrão ou como mediana para os triglicerídeos (variação).

Tabela XII. Análise multivariada de regressão de Cox – variável dependente: evento cardíaco.

Variáveis Independentes	Razão de Risco	Intervalo de Confiança 95%	P
Índice de massa corporal (kg/m²)	1,094	0,991-1,208	0,074
Questionário cardiovascular e/ou eletrocardiograma positivos	2,553	1,078-6,050	0,033

Foram excluídos do modelo: pressão arterial sistólica inicial e sexo.

Sumário dos resultados

I. Avaliação de fatores associados a eventos cardíacos em pacientes DM2 com e sem cardiopatia isquêmica (CI)

1. Em um período médio de 41,02 meses (3,4 anos; 8 a 73 meses) de acompanhamento, 25,8% dos 93 pacientes com DM2 desenvolveram eventos cardíacos (infarto agudo do miocárdio, procedimentos de revascularização miocárdica, insuficiência cardíaca congestiva ou edema agudo de pulmão, morte súbita ou morte relacionada à cardiopatia isquêmica), representando um índice de eventos cardíacos de 7,55 por 100 pacientes/ano.

2. A incidência de eventos cardíacos em pacientes DM2 com diagnóstico de CI no início do estudo [questionário cardiovascular (QCV) ou eletrocardiograma de repouso (ECG) ou cintilografia miocárdica positivos], foi de 10,9 por 100 pacientes/ano e nos pacientes sem diagnóstico de CI, de 4,6 por 100 pacientes /ano.

3. A presença de CI inicial conferiu um risco de 2,52 (IC=1,03-6,14; P=0,04) para o desenvolvimento de eventos cardíacos.

4. Na análise multivariada de regressão de Cox a glicose de jejum (RR=1,006; IC=1,0003-1,0111; P=0,038) e a presença de HAS (RR=3,46; IC=1,054-11,39; P= 0,041) foram consideradas fatores de risco para eventos cardíacos, ajustados para a idade inicial dos

pacientes (RR=1,111; IC=1,044-1,181; P=0,001). Foram excluídos do modelo de regressão a presença de CI e índice de massa corporal iniciais, e sexo.

II. Análise do valor prognóstico de testes diagnósticos de CI no desenvolvimento de eventos cardíacos em pacientes com DM2

1. A presença de QCV e/ou de ECG positivos como teste diagnóstico combinado para CI, conferiu o maior risco para o desenvolvimento de eventos cardíacos (RR= 2,85; IC=1,2-6,75; P=0,016) quando comparado ao QCV (RR=2,05; IC=0,88-4,76; P=0,09), ao ECG (RR=2,29; IC=0,99-5,31; P=0,05) ou à cintilografia miocárdica positivos analisados isoladamente (RR=1,45; P=0,27). O risco conferido pela adição da cintilografia miocárdica quando o QCV e/ou o ECG foram positivos (n=34) foi não-significativo (RR=0,07; P=0,78).
2. Na análise multivariada de regressão de Cox a presença de QCV e/ou ECG positivos no início do estudo (teste diagnóstico combinado) conferiu um risco relativo de 2,55 (IC= 1,07-6,05; P=0,03) para o desenvolvimento de eventos cardíacos, ajustado para o índice de massa corporal (RR=1,09; IC= 0,99-1,21; P=0,07). Foram excluídos do modelo de regressão: sexo e níveis de pressão arterial sistólica iniciais. A inclusão de doença vascular periférica no modelo não modificou os resultados.

DISCUSSÃO

I. Fatores de risco para eventos cardíacos em pacientes com DM2

Aproximadamente 26% dos pacientes com DM2 incluídos neste estudo apresentaram algum evento cardíaco durante o período de acompanhamento. Isto representa um índice de 7,55 eventos cardíacos por 100 pacientes/ano.

Os pacientes DM2 aqui estudados constituem um grupo de alto risco para eventos cardiovasculares. Deve ser enfatizado que na presente coorte foram considerados desfechos apenas eventos cardíacos com marcada repercussão clínica e nos quais não havia dúvidas relativas ao seu diagnóstico. Neste sentido, e também devido à possibilidade de CI assintomática, foi excluído como evento o aparecimento de angina pectoris, mesmo que acompanhada de manifestações isquêmicas no ECG.

A comparação com a incidência de eventos cardíacos observada em outros estudos é dificultada pelo emprego de diferentes definições e métodos diagnósticos na avaliação do evento cardíaco e da própria CI. Além disto, diferenças no estágio evolutivo da doença diabética, no tempo de seguimento dos pacientes, assim como na presença complicações crônicas relacionadas ao DM, em especial a presença inicial de CI, tornam difícil a comparação com outras coortes. Um exemplo deste tipo de limitação, é o UKPDS-23^[90], onde a incidência de eventos cardíacos, definidos como presença de angina pectoris com ECG anormal ou infarto do miocárdio, em um período médio de 8 anos de acompanhamento, foi de 1,38 por 100 pacientes/ano, portanto, bem menor do que a observada na atual coorte. Entretanto, os pacientes estudados no UKPDS tinham

diagnóstico recente de DM2, e a prevalência de CI inicial era muito baixa em relação à do presente estudo (4,12% vs 44,1%).

Em estudos populacionais, a prevalência de doença arterial coronariana em pacientes com mais do que 45 anos de idade varia de 7,5 a 20% ^[141]. Porém, estas estimativas baseiam-se apenas em informações dadas pelos próprios pacientes, como no estudo de Meigs e colaboradores ^[142], onde foram avaliados 1.539 pacientes DM2 através de questionário enviado pelo correio. Nestes pacientes, a prevalência de doença arterial coronariana foi de 12%. Quando os estudos foram realizados em comunidades menores e o diagnóstico de CI foi feito através de ECG e/ou avaliação médica, os valores de prevalência de doença arterial coronariana foram bem mais elevados (40 a 50%) e semelhantes aos observados no presente estudo ^[111, 143]. Portanto, a presente amostra, é provavelmente representativa da população diabética.

Na presente coorte, os pacientes com DM2 portadores de CI no início do período de acompanhamento a incidência de eventos cardíacos foi de 10,9 por 100 pacientes/ano e nos pacientes sem diagnóstico de CI, de 4,6 por 100 pacientes /ano, o que representa um risco relativo de 2,5 vezes. A maior incidência de eventos cardiovasculares em pacientes portadores de CI está de acordo com a observação de outros autores. Mattock e colaboradores ^[144], em um estudo de 7 anos de duração com 146 pacientes com DM2, micro- e normoalbuminúricos, observaram que a presença de CI prévia (diagnosticada por QCV e ECG) foi um fator de risco independente para morte por doença coronariana, junto com a glico-hemoglobina, colesterol sérico e microalbuminúria. Da mesma forma, ao avaliarem 1.059 pacientes diabéticos também por 7 anos, Haffner e colaboradores ^[16] demonstraram que pacientes DM2 com infarto do miocárdio tinham mais do que o dobro de chance de ter um episódio de infarto do miocárdio quando comparados com aqueles sem

infarto prévio. Os autores relataram uma incidência de infarto fatal ou não de 7,8 e 3,2 por 100 pacientes/ano, nos pacientes com e sem CI prévia, respectivamente.

A glicose de jejum e a presença de HAS, ajustados para a idade, foram os fatores de risco para o desenvolvimento de eventos cardíacos no presente estudo quando foi realizada a análise multivariada. A presença inicial de CI foi excluída do modelo de regressão, junto com o sexo e o índice de massa corporal. O fator sexo foi selecionado inicialmente para o modelo de regressão múltipla, mesmo considerando que não houve diferença estatisticamente significativa da frequência de mulheres nos grupos com e sem desenvolvimento de eventos cardíacos. Esta opção foi feita já que as mulheres representaram quase metade dos pacientes estudados e na maioria dos estudos o aumento da mortalidade cardiovascular observada em pacientes com DM é maior no sexo feminino do que no masculino ^[111, 141]. Quanto ao índice de massa corporal, os pacientes que desenvolveram eventos apresentaram valores significativamente maiores do que aqueles sem evento. Entretanto, esta diferença não deve ter sido relevante do ponto de vista clínico, já que em média ambos os grupos apresentavam IMC dentro da faixa de sobrepeso. A utilização do critério inicial de CI adotado (QCV ou ECG ou cintilografia miocárdica positivos) poderia explicar sua exclusão do modelo de regressão. De fato, entre os critérios iniciais de CI utilizados na presente coorte a cintilografia miocárdica (alterada inicialmente em 25,8% dos pacientes) não foi capaz de determinar risco para eventos cardíacos, nem mesmo quando associada a uma combinação QCV e/ou ECG positivos. Entretanto, outros autores, ao utilizarem um critério diagnóstico inicial mais rígido e acompanharem os pacientes por um período de tempo similar ao do presente trabalho, encontraram resultados semelhantes aos observados por nós. Kuusisto e colaboradores ^[86], ao acompanharem 229 pacientes com DM2 por 3,5 anos, observaram uma significativa correlação entre a presença

de infarto do miocárdio prévio com a incidência de doença coronariana, assim como com a glico-hemoglobina e a duração conhecida de DM. Ao ser realizada análise multivariada, assim como no presente trabalho, o risco conferido pela presença de IAM prévio desapareceu. É possível que, em um período de tempo relativamente curto, cerca de 3,5 anos, o controle glicêmico tenha um papel mais evidente na determinação de eventos cardiovasculares do que a presença de CI prévia, conforme demonstrado em estudos de mais longa duração ^[16, 144].

A glicose de jejum representou um fator de risco para a ocorrência de eventos cardíacos no presente estudo. De acordo com o resultado obtido na análise multivariada, um paciente que apresente, por exemplo, um valor de glicose de jejum 100 mg/dl superior a outro paciente, tem 6% de chance a mais de ter um evento cardíaco. Embora a relação entre o controle glicêmico e a doença cardiovascular não esteja completamente estabelecida, diversos estudos têm demonstrado seu papel como fator de risco para a doença macrovascular.

O UKPDS-33 ^[88] comparou o efeito do controle glicêmico intensificado e convencional no risco de complicações crônicas do DM2. A redução observada nos desfechos microvasculares foi de 25% - estatisticamente significativa. Já ao ser analisada a redução de 16% na incidência de infarto do miocárdio, a significância foi limítrofe (P=0,052). Na mesma coorte, quando foram avaliados apenas os pacientes com sobrepeso, o efeito do controle glicêmico obtido por terapia intensificada resultou em uma redução significativa de 39% nas mortes por infarto do miocárdio ^[15]. É possível que este efeito do controle glicêmico tenha sido evidenciado pela utilização da metformina neste grupo com sobrepeso. Alternativamente, os benefícios do controle glicêmico podem ter sido mais marcantes por ser este um grupo de pacientes de maior risco cardiovascular. Estes dados

reforçam a observação prévia de que nos pacientes acompanhados no UKPDS a hiperglicemia foi um fator de risco independente para doença arterial coronariana ^[90]. Também Mattock e colaboradores ^[144] observaram que o controle glicêmico, avaliado pela glico-hemoglobina, foi um fator de risco independente para mortalidade por doença cardiovascular. Em estudo prospectivo com duração semelhante ao presente trabalho, Kuusisto e colaboradores ^[86] também demonstraram uma associação do controle glicêmico, avaliado por glico-hemoglobina, e doença arterial coronariana quando realizada análise multivariada. Considerando todos estes dados em conjunto, assim como os do presente trabalho, sugere-se fortemente que a hiperglicemia tenha um papel determinante no desenvolvimento de CI nos pacientes com DM2.

A presença inicial de HAS no presente estudo conferiu um risco para eventos cardíacos de aproximadamente 3,5 vezes. De fato, os pacientes que desenvolveram eventos cardíacos tinham valores pressóricos basais mais elevados e uma tendência a maior prevalência de HAS (79,2% vs 60,2%; P=0,09) do que aqueles que não desenvolveram eventos. Esta observação está de acordo com o UKPDS 23 ^[90], onde a presença de HAS foi um fator de risco independente para doença arterial coronariana, após um período de aproximadamente 8 anos de acompanhamento de 2.693 pacientes com DM2.. Recentemente, uma série de estudos de intervenção sobre a HAS no DM demonstraram que o tratamento da hipertensão é capaz de reduzir a proporção de eventos cardiovasculares e a mortalidade relacionada ^[145-150]. Um importante estudo, o UKPDS-39 ^[145], avaliou os efeitos do controle intensivo da pressão arterial sobre o desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares em pacientes com DM2. Este estudo demonstrou que o tratamento intensificado da HAS, com a obtenção de níveis pressóricos médios de 144/82 mmHg quando comparado com níveis de 154/87 mm Hg, em um grupo controle, foi capaz de

reduzir a mortalidade combinada por eventos relacionados ao DM (infarto do miocárdio, morte súbita, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica, doença renal, hipo e hiperglicemia). Da mesma forma, o tratamento da hipertensão arterial sistólica isolada em pacientes com DM2 diminui significativamente o risco de eventos cardiovasculares ^[151].

No presente trabalho, a observação de que glicemia de jejum e HAS constituíram fatores de risco para eventos cardíacos, reflete o papel da síndrome plurimetabólica como um fator determinante para a CI. De fato, cerca de 50% dos pacientes diabéticos já apresentam HAS por ocasião do diagnóstico do DM ^[20], o que sugere que HAS e DM têm uma base etiológica comum. Um dos mecanismos propostos para a patogênese do diabetes melito é a resistência à ação da insulina, que antecede, em muitos anos, o aparecimento do diabetes. Classicamente, na síndrome plurimetabólica, descrita inicialmente como síndrome de resistência insulínica ^[51], associados à hiper-insulinemia, estão presentes níveis elevados de glicose e de pressão arterial, além da dislipidemia. Os níveis elevados de insulina parecem ser um fator de risco independente para CI além de terem um impacto negativo sobre outros fatores de risco para doença arterial coronariana. Os mecanismos através dos quais o aumento de insulina leva a estas alterações não são totalmente esclarecidos ^[152]. Nos pacientes com DM, outras características da síndrome, como a presença de disfunção endotelial ^[94], alterações da hemostasia ^[95], presença de microalbuminúria ^[93], entre outras, agravariam a doença cardiovascular.

II. Análise do valor prognóstico dos testes diagnósticos de CI no desenvolvimento de eventos cardíacos em pacientes com DM2

A presença de dor no QCV e/ou alterações no ECG conferiu um risco significativo para o desenvolvimento de eventos cardíacos. As alterações do ECG isoladamente também constituíram um fator preditivo para eventos cardíacos, enquanto que a significância do QCV foi limítrofe. Por outro lado, alterações de perfusão à cintilografia miocárdica não foram indicativas de um maior risco para eventos cardíacos.

Os pacientes diabéticos com maior risco para CI apresentam frequentemente outras complicações crônicas associadas, como neuropatia periférica e autônoma, nefropatia, doença vascular periférica, HAS e alterações metabólicas que podem modificar a expressão clínica e laboratorial da doença arterial coronariana, dificultando o diagnóstico da CI nestes casos. Existem raros estudos na literatura que realizaram uma avaliação sistemática e padronizada da CI em pacientes DM2, comparando os diversos métodos utilizados. Em especial, o desempenho dos diversos métodos diagnósticos não-invasivos utilizados para o diagnóstico de CI não foi ainda suficientemente avaliado em estudos prospectivos em pacientes diabéticos.

O QCV aqui empregado é um instrumento amplamente utilizado e recomendado pela Organização Mundial de Saúde para o diagnóstico de dor cardíaca de origem isquêmica ^[109]. A padronização de um questionário com definições precisas para uso epidemiológico e que permita a comparação da prevalência de CI em diferentes populações é de extrema importância. Entretanto, este questionário, desenvolvido na década de 60 ^[108], apresenta algumas limitações. Sua estrutura, em relação à CI, foi montada com base nas respostas de 45 pacientes hospitalizados, nos quais angina pectoris “típica” estava presente.

Oitenta e sete por cento dos pacientes eram do sexo masculino, sendo 30 deles portadores de angina pectoris, 15 com infarto do miocárdio e 20 pacientes com dor torácica de origem não cardíaca. O questionário foi posteriormente validado em 57 homens não hospitalizados através de anamnese feita por 3 médicos “experientes e interessados no diagnóstico de angina pectoris”. A sensibilidade descrita foi de 83%, e a especificidade relatada como elevada. A utilização deste questionário não é capaz de identificar pacientes com manifestações clínicas consideradas como equivalentes anginosos: dispnéia, fadiga e sintomas gastrointestinais, entre outros. Não existem dados sobre a acurácia do QCV para o diagnóstico de CI ou sua capacidade de prever eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos. Isto é particularmente importante, considerando-se que a doença arterial coronariana assintomática é mais freqüente em pacientes diabéticos [4, 5, 143, 153, 156], e que o prognóstico da CI assintomática é o mesmo da doença clinicamente manifesta. [21]. Mais ainda, estudos prospectivos demonstraram uma maior probabilidade de morte súbita e infarto do miocárdio não diagnosticado em pacientes com DM [157]. Em pacientes com DM2, a neuropatia autonômica e a nefropatia diabética estão associadas de forma independente à CI assintomática [158], sugerindo que em pacientes com estas complicações crônicas a CI seja sempre avaliada, independente da presença de sintomas. Além disso, pacientes diabéticos masculinos com mais do que 10 anos de duração da doença constituem um grupo de maior risco para CI assintomática, com presença de lesões significativas na angiografia coronariana [159]. A importância do diagnóstico da CI em pacientes diabéticos assintomáticos, considerando os potenciais benefícios da intervenção em fatores de risco modificáveis e tratamento específico para CI neste grupo, foi recentemente ressaltada na Conferência de Consenso sobre o Diagnóstico de CI em pacientes com DM [14].

Possivelmente, todas estas considerações acerca do QCV expliquem porque na presente coorte o QCV isoladamente não foi capaz de prever eventos cardíacos.

No ECG de repouso, as alterações isquêmicas se traduzem por alterações do segmento ST-T, são freqüentes na população em geral ^[160] e podem ser devidas a outras causas que não isquemia ^[161, 162], como alterações eletrolíticas, uso de drogas anti-arrítmicas e hipertrofia de ventrículo esquerdo secundária à HAS. Já a presença de onda Q anormal é relativamente específica para detectar IAM prévio, mas sua sensibilidade é baixa ^[163]. De uma maneira geral, a sensibilidade do ECG em repouso para o diagnóstico de CI está em torno de 50% ^[164]. Entretanto, considerando a isquemia silenciosa e a presença de infarto do miocárdio não diagnosticado em pacientes com DM, é possível que o ECG de repouso tenha maior importância para o paciente portador de DM ^[14], uma vez que anormalidades isquêmicas no eletrocardiograma indicam sempre a necessidade de investigação adicional. Não é conhecido o valor prognóstico destas anormalidades em pacientes diabéticos. Por este motivo, neste estudo foram considerados no diagnóstico eletrocardiográfico de CI, além de critérios de infarto do miocárdio, critérios de possível isquemia miocárdica de acordo com o Código Minnesota ^[109]. O risco para o desenvolvimento de eventos cardíacos conferido pela presença de CI de acordo com estes critérios foi de 2,29 vezes. Quando os dados de anamnese sobre CI (QCV) foram associados aos obtidos no ECG de repouso este risco foi amplificado (RR= 2,85). O valor da associação destes dois testes diagnósticos como preditor de eventos cardíacos em pacientes com DM2 foi confirmado através de análise multivariada de Cox. Isto significa que o QCV, apesar da possibilidade de CI assintomática, ou de sintomas atípicos, é capaz de auxiliar na determinação do prognóstico cardíaco destes pacientes, não devendo ser subestimado como instrumento para diagnóstico de CI no DM.

Na presente coorte, a cintilografia miocárdica avaliada isoladamente, ou mesmo quando realizada apenas nos pacientes com QCV e/ou ECG positivo para CI, não foi capaz de prever eventos cardíacos.

O ECG de esforço é o teste indutor de isquemia miocárdica mais amplamente utilizado para diagnóstico de CI devido ao seu baixo custo e praticidade. Sua acurácia para o diagnóstico de CI é dependente da probabilidade pré-teste de ocorrer a doença ^[165]. Em uma meta-análise em que 24.074 pacientes submeteram-se ao ECG de esforço e angiografia coronariana, a sensibilidade e especificidade médias do ECG de esforço foram respectivamente de 77% e 68% ^[166]. As indicações, assim como as contra-indicações, para realização de ECG de esforço são as mesmas no paciente com ou sem DM ^[167]. Entretanto, existem algumas limitações do teste especialmente relacionadas a pacientes com DM. Entre as contra-indicações relativas à realização do ECG de esforço está a inabilidade de se exercitar adequadamente, o que ocorre mais frequentemente nos pacientes diabéticos devido à presença de alterações vasculares, neuropáticas e ortopédicas. A presença de neuropatia autonômica bloqueia a resposta cronotrópica ao exercício dissociando o trabalho cardíaco do esforço realizado, além da possibilidade de exacerbação de hipotensão postural ^[168]. Deve ser também salientado que 22% da amostra aqui estudada era portadora de retinopatia diabética proliferativa, que constitui uma contra-indicação relativa para realização do exercício físico extenuante ^[120]. Portanto, no presente estudo, a cintilografia miocárdica realizada sob estresse farmacológico foi escolhida como teste diagnóstico indutor de isquemia. A limitação do ECG de esforço em pacientes com DM já foi demonstrada por outros autores. Koistinen e colaboradores ^[169] avaliaram 136 pacientes com DM sem sintomas de CI (através da ECG de esforço e da cintilografia miocárdica comparando com a angiografia). O valor preditivo positivo do ECG de esforço foi de 94%.

Entretanto, em 24% dos pacientes avaliados o teste não foi conclusivo pela finalização precoce do exame devido à presença de fadiga muscular em pacientes sem contra-indicações de realizarem o teste. Em outro estudo, 62% de 130 pacientes com DM2 assintomáticos em relação a doença arterial coronariana e submetidos a ECG de esforço o teste não pode ser realizado ou foi não-diagnóstico [159].

A Associação Americana de Diabetes considera a cintilografia miocárdica perfusional com Tálío ou com MIBI marcado com Tecnécio, sob estresse farmacológico ou exercício, um teste útil por permitir quantificação de dados e estratificação de risco para eventos cardiovasculares em pacientes com DM e, quando comparada com o ECG de esforço, fornecer em pacientes com CI estabelecida, informações adicionais quanto ao prognóstico^[14]. A cintilografia miocárdica é também mais capaz de prever mortalidade geral e eventos cardiovasculares a longo prazo do que o ECG de esforço^[170]. A Associação Americana do Coração recomenda a cintilografia miocárdica perfusional como uma alternativa ao ECG de esforço em pacientes com DM^[171]. A técnica SPECT, utilizada para aquisição de imagens na cintilografia miocárdica, é o método preferencialmente utilizado para avaliação de isquemia coronariana, apresentando uma sensibilidade entre 76 a 95% e com especificidade semelhante a técnica planar que varia de 70 a 80%^[172]. A cintilografia miocárdica por método planar, ao ser comparada à angiografia, apresenta um sensibilidade diagnóstica que varia de 84 a 91%. A concordância entre técnica SPECT e a técnica planar é de 83% em nossa casuística. A forte correlação observada entre as duas técnicas ocorre independente do radiofármaco utilizado (²⁰¹Tálío ou ^{Tc99}-MIBI)^[173]. Além disto, o valor preditivo prognóstico da cintilografia miocárdica perfusional é independente da técnica de imagem aplicada (planar or SPECT) ou do radiofármaco utilizado^[174, 175]. Portanto, é improvável que a utilização da técnica planar no início do estudo possa estar envolvida na

incapacidade da cintilografia miocárdica prever eventos cardíacos na amostra estudada. Embora a acurácia da cintilografia miocárdica possa ser comparável para o diagnóstico de CI em pacientes com e sem DM ^[176], deve ser salientado que a cintilografia miocárdica é também um teste sujeito a interferências específicas no paciente com DM. A presença de hipertrofia ventricular esquerda, associada à maior prevalência de HAS no DM e a miocardiopatia diabética, podem ser responsáveis por defeitos perfusionais na cintilografia miocárdica, resultando em testes falso-positivos. A disfunção autonômica e a disfunção endotelial podem também interferir com a capacidade vasodilatadora coronária ^[177]. Deve ser ressaltado que, no início do presente estudo, 65,6% da amostra tinha diagnóstico de HAS, e neuropatia autonômica estava presente em 43,8% dos pacientes avaliados. Na presença de insuficiência renal, níveis elevados de adenosina no repouso também podem limitar a reserva de fluxo coronariano máximo, diminuindo a sensibilidade do teste de estresse com dipiridamol ^[178]. Uma vantagem do uso do stress farmacológico sobre o exercício físico como indutor de isquemia na cintilografia miocárdica é que o uso de medicamentos como beta-bloqueadores não interfere na qualidade do exame ^[172]. No entanto, esta afirmativa tem sido recentemente contestada ^[179], e é possível que as drogas anti-anginosas modifiquem também a resposta ao dipiridamol, reduzindo a extensão e a severidade dos defeitos de perfusão miocárdicos e, conseqüentemente, subestimando a doença arterial coronariana. Na presente coorte, entretanto, os resultados da cintilografia não sofreram este tipo de interferência. Todos os pacientes foram orientados a suspender drogas anti-anginosas ou que interferissem na frequência cardíaca - já que esta era também a orientação para realização, no mesmo período, dos testes autonômicos cardiovasculares. A presença de complicações crônicas relacionadas ao DM parece ser a principal explicação para a ausência de valor prognóstico da cintilografia miocárdica no presente estudo.

Os estudos que analisaram prospectivamente o valor da cintilografia miocárdica como um teste capaz de prever eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos são limitados a pacientes selecionados, e em situações clínicas específicas - e, mesmo nestas, o valor prognóstico do teste apresenta resultados diversos. A cintilografia miocárdica em pacientes diabéticos candidatos a transplante renal, por exemplo, identificou pacientes de maior risco para eventos cardíacos ^[180]. Já a utilização da cintilografia miocárdica com stress farmacológico em pacientes diabéticos submetidos à cirurgia vascular não conferiu maior risco cardiovascular logo após o procedimento cirúrgico ^[181].

Finalmente, Vanzetto e colaboradores ^[182] acompanharam pacientes diabéticos que realizaram ECG de esforço (n=77) ou cintilografia miocárdica com dipiridamol (n=80) quando incapazes de realizar exercícios, por cerca de 2 anos. Os pacientes foram selecionados pelo alto risco para doença cardiovascular (presença de 2 ou mais fatores de risco cardiovasculares). No grupo que realizou a cintilografia miocárdica, a presença de 2 ou mais segmentos anormais na perfusão miocárdica conferiu um risco para morte ou infarto do miocárdio de cerca de 4 vezes. Nestes pacientes, o índice de mortalidade foi 22,3 por 100 pacientes/ano. Os critérios de seleção adotados justificam provavelmente as diferenças em relação ao presente estudo, onde o índice geral de eventos cardíacos foi de 7,55 por 100 pacientes/ano. De uma maneira geral, os pacientes de Vanzetto e colaboradores ^[182], quando comparados com os pacientes do presente estudo, eram mais idosos (idade média 63 anos vs 59,3) e com maior duração de DM (14 anos vs 11,9 anos), tinham uma menor frequência de angina típica (8 vs 22%) e uma maior percentagem de ECG de repouso anormal (40% vs 22%). Os autores não forneceram informações sobre a presença de fumo ou de neuropatia autonômica.

III. Comentários finais

Os pacientes aqui estudados são representativos da população de pacientes diabéticos que são atendidos a nível ambulatorial. Como tal, representam pacientes cujo risco cardiovascular é elevado, o que é comprovado pela incidência observada de eventos cardíacos em um período de tempo relativamente curto. Os dados aqui apresentados demonstram, pela primeira vez, que a anamnese aliada à análise do ECG de repouso (que representam um instrumento simples e de baixo custo) é capaz de identificar os pacientes em maior risco para eventos cardíacos. A presença de dor e/ou de isquemia ou necrose no ECG de repouso identifica aqueles pacientes que deverão realizar uma avaliação cardiológica mais completa e sofrer uma intervenção agressiva sobre os fatores de risco cardiovasculares, em especial a HAS e o controle glicêmico rigoroso.

CONCLUSÕES

1. Os pacientes DM2 apresentam uma elevada incidência de eventos cardíacos em um curto período de tempo, representando uma população na qual devem ser realizadas uma avaliação cardiológica mais completa e uma intervenção mais agressiva do que em indivíduos não-diabéticos.
2. A glicemia de jejum e a presença de HAS representam fatores de risco para o desenvolvimento de eventos cardíacos em pacientes com DM2.
3. A presença de dor precordial compatível com angina e/ou infarto do miocárdio e/ou ECG compatível com isquemia ou necrose são capazes de predizer eventos cardíacos em pacientes com DM2.

BIBLIOGRAFIA

1. Bell DSH. Diabetic cardiomyopathy. A unique entity or a complication of coronary artery disease? **Diabetes Care** 1995; 18:708-14.
2. Galderisi M, Anderson KM, Wilson PW, Levy D. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study). **Am J Cardiol** 1991; 68: 85-9.
3. Fein FS. Diabetic cardiomyopathy. **Diabetes Care** 1990; 13 (11): 1169-79.
4. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham Heart Study. **Am J Cardiol** 1974; 34: 29-34.
5. Hamby RI, Zoneraich S, Sherman S. Diabetic cardiomyopathy. **JAMA** 1974; 229: 1749-54.
6. Azevedo MJ, Pinotti AF, Gross JL, Stumpf A, Ribeiro JP. Preserved ventricular systolic and diastolic function in normoalbuminuric insulin-dependent diabetic patients with glomerular hyperfiltration. **Diabetes Res Clin Pract** 1994; 25: 103-10.
7. Genda A, Mizuno S, Nunoda S, Nakayama A, Igarashi, et al. Clinical studies on diabetic myocardial disease using exercise testing with myocardial scintigraphy and endomyocardial biopsy. **Clin Cardiol** 1986; 9: 375-82.
8. Blumenthal HT, Alex M, Goldenberg S. Study of lesions of the intramural coronary artery branches in diabetes mellitus. **Arch Pathol** 1960; 70:13-28.
9. Collins VR, Dowse GK, Ram P, Cabealawa S, Zimmet PZ. Non-insulin-dependent diabetes and 11-year mortality in Asian Indian and Melanesian Fijians. **Diabet Med** 1996; 13:125-32.

10. Sasaki A, Uehara M, Horiuchi N, Hasagawa K. A long-term follow-up study of Japanese diabetic patients: mortality and causes of death. **Diabetologia** 1983; 25: 309-12.
11. De Grauw WJ, Lisdonk EH, Hoogen HJM, Weel C. Cardiovascular morbidity and mortality in type 2 diabetic patients: 22-year historical cohort study in Dutch general practice. **Diabet Med** 1995; 12:117-22.
12. Panzram G. Mortality and survival in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. **Diabetologia** 1987; 30:123-31.
13. Garcia MJ, Mcnamara PM, Gordon T, Kannell WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen-year follow-up study. **Diabetes** 1974; 23:105-11.
14. American Diabetes Association. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. **Diabetes Care** 1998; 21: 1551-9.
15. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). **Lancet** 1998; 352: 854-65.
16. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. **N Engl J Med** 1998; 339: 229-34.
17. Simons LA, McCallum J, Friedlander Y, Simons J. Diabetes, mortality and coronary heart disease in the prospective Dubbo study of Australian elderly. **Aust N Z J Med** 1996; 26: 66-74.

18. Howard BV, Cowan LD, Go O, Welty TK, Robbins DC, et al. Adverse effects of diabetes on multiple cardiovascular disease risk factors in women. The Strong Heart Study. **Diabetes Care** 1998; 21: 1258-72.
19. Lowe LP, Liu K, Greenland P, Metzger BE, Dyer AR, et al. Diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men. The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. **Diabetes Care** 1997; 20: 163-74.
20. Zimmet PZ, Alberti KGMM. The changing face of macrovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus: an epidemic in progress. **Lancet** 1997; 350: 1-4.
21. Sigurdsson E, Thorgeirsson, Sigvaldason H, Sigfussen N. Unrecognized myocardial infarction. Epidemiology, clinical characteristics, and the prognostic role of angina pectoris: The Reykjavik study. **Ann Intern Med** 1995; 122: 96-102.
22. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factors Intervention Trial. **Diabetes Care** 1993; 16: 434-44.
23. Waller BF, Palumbo PJ, Lie T, Roberts WC. Status of coronary arteries at necropsy in diabetes mellitus with onset after age 30 years. Analysis of 229 diabetic patients with and without clinical evidence of coronary heart disease and comparison to 183 control subjects. **Am J Med** 1980; 69: 498-506.
24. Burchfiel CM, Reed DM, Marcus EB, Strong JP, Hayashi T. Association of diabetes mellitus with coronary atherosclerosis and myocardial lesions. An autopsy study from the Honolulu Heart Program. **Am J Epidemiol** 1993; 137: 1328-40.
25. Freedman DS, Gruchow HW, Bamrah VS, Anderson AJ, Barboriak JJ. Diabetes mellitus and arteriographically-documented coronary artery disease. **J Clin Epidemiol** 1988; 41: 659-68.

26. Granger CB, Califf RM, Young S, Candela R, Samaha J, et al. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. **J Am Coll Cardiol** 1993; 21: 920-5.
27. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, Cohen-Bernstein CL, Grosswald R, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. **Circulation** 1995; 91: 979-89.
28. Mueller HS, Cohen LS, Braunwald E, Forman S, Feit F, et al. Predictors of early morbidity and mortality after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. Analyses of patient subgroups in the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase II. **Circulation** 1992; 85: 1254-64.
29. Orlander PR, Goff DC, Morrissey M, Ramsey DJ, Wear ML, et al. The relation of diabetes to the severity of acute myocardial infarction and post-myocardial infarction survival in Mexican-Americans and non-Hispanic whites. The Corpus Christi Heart Project. **Diabetes** 1994; 43: 897-902.
30. Czyzk A, Krolewski AS, Szablowska S, Alot A, Kopczynski J. Clinical course of myocardial infarction among diabetic patients. **Diabetes Care** 1980; 3: 526-9.
31. Granger CB, Califf RM, Young S, Candela R, Samaha J, et al. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. **J Am Coll Cardiol** 1993; 21: 920-5.
32. Jaffe AS, Spadaro JJ, Schechtman K, Roberts R, Geltman EM, et al. Increased congestive heart failure after myocardial infarction of modest extent in patients with diabetes mellitus. **Am Heart J** 1984; 108: 31-7.

33. Yudkin JS, Oswald GA. Determinants of hospital admission and case fatality in diabetic patients with myocardial infarction. **Diabetes Care** 1988; 11: 351-8.
34. Jacoby RM, Nesto RW. Acute myocardial infarction in the diabetic patient: pathophysiology, clinical course and prognosis. **J Am Coll Cardiol** 1992; 20: 736-44.
35. Singer DE, Moulton AW, Nathan DM. Diabetic myocardial infarction. Interaction of diabetes with other preinfarction risk factors. **Diabetes** 1989; 38: 350-7.
36. Rytter L, Troelsen S, Beck-Nielsen H. Prevalence and mortality of acute myocardial infarction in patients with diabetes. **Diabetes Care** 1985; 8: 230-4.
37. Savage MP, Krolewski AS, Kenien GG, Lebeis MP, Christlieb AR, et al. Acute myocardial infarction in diabetes mellitus and significance of congestive heart failure as a prognostic factor. **Am J Cardiol** 1988; 62 (10 pt1) 665-9.
38. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Santoro L, Franzosi MG. Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: data from the GISSI-2 study. **J Am Coll Card** 1993; 22: 1788-94.
39. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. **N Engl J Med** 1996; 335: 217-25.
40. Antonov AS, Gerrity RG. The pathogenesis of atherosclerosis. **Diabetologia** 1997; 40: 108-10.
41. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. In: **Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Disease Medicine**, Braunwald E.,ed, 5th ed Philadelphia: W.B. Saunders, 1997, 1105-1125.
42. Clausell N, Kalil P, Biolo A, Molossi S, Azevedo M. Increase expression of tumor necrosis factor- α in diabetic macrovasculopathy. Submetido, 1997.

43. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. **Am Heart J** 1988; 116 (6 Pt2): 1713-24.
44. Kannel WB. Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. **Am J Cardiol** 1976; 37: 269-82.
45. Barnett AH. Diabetes and hypertension. **Br Med Bull** 1994; 50: 397-407.
46. Weber KT, Brilla CG, Janicki JS. Signals for the remodeling of the cardiac interstitium in systemic hypertension. **J Cardiovasc Pharmacol.** 1991; 17(suppl 2): 14-19.
47. Tzagournis M. Interaction of diabetes with hypertension and lipids - patients at high risk. **Am J Med** 1989; 86: 50-4.
48. Fernandez-Britto JE, Bacallao J, Castillo JA, Campos R, Wong R, et al. Atherosclerosis in diabetes and hypertension. A comparative morphometric study of their progression using an atherometric system. **Zentralbl Pathol** 1991; 137: 487-91.
49. Grossman E, Oren S, Messerli FH. Left ventricular filling and stress response pattern in essential hypertension. **Am J Med** 1991; 91: 502-6.
50. Christlieb AR, Janka HY, Kraus B, Gleason RE, Icasas-Cabral EA, et al. Vascular reactivity to angiotensin II and to norepinephrine in diabetic subjects. **Diabetes** 1976; 25: 268-74.
51. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes** 1988; 37: 1595-607.
52. Tomanek RJ. The role of prevention or relief of pressure overload on the myocardial cell of the spontaneously hypertensive rat: a morphometric and stereologic study. **Lab Invest** 1979; 40: 83-91.
53. Frohlich ED, Apstein C, Chobanian AV, Devereux RB, Dustan HP, et al. The heart in hypertension. **New Engl J Med** 1992; 327: 998-1008.

54. Grundy SM. Cholesterol and coronary heart disease. The 21st century. **Arch Intern Med** 1997; 157: 1177-84.
55. Expert Panel On Detection, Evaluation, And Treatment Of High Blood Cholesterol In Adults: Summary Of The Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adults treatment panel II). **JAMA** 1993; 269: 3015-3023.
56. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD, et al. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screeners of the Multiple Risk Factor Interventional Trial (MRFIT). **JAMA** 1996; 256: 2823.
57. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). **Lancet** 1994; 344:1383-9.
58. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. **N Engl J Med** 1998; 339: 1349-57.
59. Bierman EL. Atherogenesis in diabetes. **Arterioscler Thromb** 1992; 12:647-56.
60. Kannel WB. Lipids, diabetes and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. **Am Heart J** 1985; 110: 1100-7.
61. Chait A, Brazg RL, Tribble DL, Krauss RM. Susceptibility of small, dense, low-density lipoproteins to oxidative modification in subjects with atherogenic lipoprotein phenotype, pattern B. **Am J Med** 1994; 94: 350-56.

62. Campos H, Genest JJ, Bijilevens E, Mcnamara JR, Jenner JL, et al. Low-density lipoprotein particle size and coronary artery disease. **Arterioscler Thromb** 1992; 12:187-95.
63. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, Blanche PJ, Holl LG, et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. **JAMA** 1996; 276: 882-8.
64. Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. **JAMA** 1996; 276: 875-81.
65. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Manttari M, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. **Circulation** 1992; 85: 37-45.
66. Bainton D, Miller NE, Bolton CH, Yarnell JW, Sweetnam PM, et al. Plasma triglyceride and high density lipoprotein cholesterol as predictors of ischaemic heart disease in British men. The Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. **Br Heart J** 1992; 68: 60-6.
67. Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F, Richard JL, Ducimetiere P, et al. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. **Diabetologia** 1989; 32: 300-4.
68. Laws A, King AVC, Haskell WL, Reaven GM. Relation of fasting plasma insulin concentrations to high density lipoprotein cholesterol and triglycerides concentration in men. **Arterioscler Thromb** 1988; 11: 1636-42.

69. Karpe F, Tornvall P, Olivecrona T, Steiner G, Carlson LA, et al. Composition of human low density lipoprotein: effects of postprandial triglyceride-rich lipoproteins, lipoprotein lipase, hepatic lipase and cholesteryl ester transfer protein. **Atherosclerosis** 1993; 98: 33-49.
70. Tan KGB, Cooper MB, Griffin B, Packard C, Shepherd J, Betteridge DJ. LDL subfraction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Atherosclerosis** 1993; 98: 118-124.
71. Hiramatsu K, Arimori S. Increased superoxide production by mononuclear cells of patients with hypertriglyceridaemia and diabetes. **Diabetes** 1988; 37: 832-7.
72. Ginsberg HN. Lipoprotein physiology in nondiabetic and diabetic states. Relationship to atherogenesis. **Diabetes Care** 1991; 14: 839-55.
73. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JD, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. **N Engl J Med** 1999; 341: 410-8.
74. Simpson HC, Mann JI, Meade TW, Chakrabarti R, Stirling Y, et al. Hypertriglyceridaemia and hypercoagulability. **Lancet** 1983; 1: 786-90.
75. Mitropoulos KA, Miller GJ, Reeves BE, Wilkes HC, Cruickshank JK. Factor VII coagulant activity is strongly associated with the plasma concentration of large lipoprotein particles in middle-aged men. **Atherosclerosis** 1989; 76: 203-8.
76. Silveira A, Karpe F, Blombäck M, Steiner G, Hamsten A, et al. Activation of coagulation factor VII during alimentary lipemia. **Arterioscler Thromb** 1994; 14: 60-9.

77. Mehta J, Mehta P, Lawson D, Saldeen T. Plasma tissue plasminogen activator inhibitor levels in coronary artery disease: correlation with age and serum triglyceride concentrations. **J Am Coll Cardiol** 1987; 9: 263-8.
78. Bucala R, Cerami A. Advanced glycosylation: chemistry, biology and implications for diabetes and aging. **Adv Pharmacol** 1992; 23: 1-34.
79. Anglés-cano E. Structural basis for the pathophysiology of lipoprotein (a) in the atherothrombotic process. **Braz J Med Biol Res** 1997; 30: 1271-79.
80. Krolewski AS, Warram JH, Freire MB. Epidemiology of late diabetic complications. A basis for the development and evaluation of preventive programs. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1996; 25(2): 217-42.
81. Uusitupa M, Siitonen O, Aro A, Pyorala K. Prevalence of coronary heart disease, left ventricular failure and hypertension in middle-aged, newly diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetic subjects. **Diabetologia** 1985; 28: 22-7.
82. Warram JH, Rich SS, Krolewski AS. Epidemiology and Genetics of Diabetes Mellitus. In: **Joslin's Diabetes Mellitus**, Kahn CR, Weir G, eds, 13th ed., Lea & Febiger, 1994, pp 201-15.
83. Jarrett RJ, McCartney P, Keen H. The Bedford Survey: Ten-year mortality rates in newly-diagnosed diabetics, borderline diabetics and normoglycaemic controls and risk indices for coronary heart disease in borderline diabetics. **Diabetologia** 1992; 22:79-84.
84. Walter SD, Holford TR. Additive, multiplicative, and other models for disease risks. **Am J Epidemiol** 1978; 108:314-46.
85. Moss SE, Klein R, Klein BE, Meuer SM. The association of glycemia and cause-specific mortality in a diabetic population. **Arch Intern Med** 1994; 154: 2473-9.

86. Kuusisto J, Mykkänen L, Pyöralä K, Laakso M. NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. **Diabetes** 1994; 43: 960-7.
87. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. **Diabetes Care** 1998; 21: 1167-72.
88. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). **Lancet** 1998; 352: 837-53.
89. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI Study): effects on mortality at 1 year. **J Am Coll Cardiol** 1995; 26: 57-65.
90. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus (UKPDS 23). **BMJ** 1998; 316: 823-8.
91. Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abnormal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. **Am J Cardiol** 1994; 73: 460-8.
92. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. **Diabetes Care** 1991; 14: 173-94.

93. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. Hyperinsulinemic microalbuminuria. A new risk indicator for coronary heart disease. **Circulation** 1995; 91: 831-7.
94. Vague P, Juhan-Vague I, Aillaud MF, Badier C, Viard R, et al. Correlation between blood fibrinolytic activity, plasminogen activator inhibitor level, plasma insulin level, and relative body weight in normal and obese subjects. **Metabolism** 1986; 35: 250-3.
95. Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P. Increased plasma plasminogen-activator inhibitor 1 levels. A possible link between insulin resistance and atherothrombosis. **Diabetologia** 1991; 34: 457-62.
96. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, et al. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. **JAMA** 1988; 260: 1917-21.
97. Stout RW. Insulin and atheroma. 20-yr perspective. **Diabetes Care** 1990; 13: 631-54.
98. Gall MA, Borch-Johnsen K, Hougaard P, Nielsen FS, Parving HH. Albuminuria and poor glycemic control predict mortality in NIDDM. **Diabetes** 1995; 44: 1303-9.
99. Nelson RG, Pettitt DJ, Carraher MJ, Baird HR, Knowler WC. Effect of proteinuria on mortality in NIDDM. **Diabetes** 1988; 37: 1499-504.
100. Mattock MB, Morrish NJ, Viberti G, Keen H, Fitzgerald AP, et al. Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. **Diabetes** 1992; 41: 736-41.
101. Stephenson JM, Kenny S, Stevens LK, Fuller JH, Lee E. Proteinuria and mortality in diabetes: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. **Diabetic Med** 1995; 12: 149-55.
102. Reverter JL, Senti M, Rubiés-Prat J, Lucas A, Salinas I, et al. Relationship between lipoprotein profile and urinary albumin excretion in type II diabetic patients with stable metabolic control. **Diabetes Care** 1994; 17: 189-94.

103. Jensen T, Bjerre-Knudsen J, Feldt-Rasmussen B, Deckert T. Features of endothelial dysfunction in early diabetic nephropathy. **Lancet** 1989; 1: 461-3.
104. Krolewski AS, Canessa M, Warram JH, Laffel LMB, Christlieb AR, et al. Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. **N Engl J Med** 1985; 318: 140-5.
105. Silveiro SP, Friedman R, de Azevedo MJ, Canani LH, Gross JL. Five-year prospective study of glomerular filtration rate and albumin excretion rate in normofiltering and hyperfiltering normoalbuminuric NIDDM patients. **Diabetes Care** 1996; 19: 171-4.
106. Canani LH, Gerchman F, Gross JL. Increased familial history of arterial hypertension, coronary heart disease, and renal disease in Brazilian type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. **Diabetes Care** 1998; 21: 1545-50.
107. Canani LH, Gerchman F, Gross JL. Familial clustering of nephropathy in Brazilian type 2 diabetic patients. **Diabetes** 1999; 48: 909-13.
108. Rose GA. The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. **World Health Organization Bulletin** 1962; 27, 645-58.
109. Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ. Cardiovascular survey methods. **World Health Organization Bulletin** 1982; 2 ed: 123-43.
110. Beck MO. Cardiopatia isquêmica em pacientes com diabete melito tipo 2: análise dos critérios diagnósticos e dos fatores de risco associados. **Tese de Doutorado do Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, dezembro de 1997.
111. Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. **JAMA** 1991; 265 (5): 627-31.

112. Rosengren A, Welin L, Tsipogianni A, Wilhelmsen L. Impact of cardiovascular risk factors on coronary heart disease and mortality among middle aged diabetic men: a general population study. **BMJ** 1989; 299 (6708): 1127-31.
113. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC, Krolewski AS et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. **Arch Intern Med** 1991; 151 (6): 1141-7.
114. Balkau B, Eschwege E, Ducimetiere P, Richard JL, Warnet JM. The high risk of death by alcohol related diseases in subjects diagnosed as diabetic and impaired glucose tolerant: the Paris Prospective Study after 15 years of follow-up. **J Clin Epidemiol** 1991; 44 (6): 465-74.
115. Wilson PW, Cupples LA, Kannel WB. Is hyperglycemia associated with cardiovascular disease? The Framingham Study. **Am Heart J** 1991; 121: 586-90.
116. Sievers ML, Nelson RG, Knowler WC, Bennett PH. Impact of NIDDM on mortality and causes of death in Pima Indians. **Diabetes Care** 1992; 15(11): 1541-9.
117. Stengard JH, Tuomilehto J, Pekkanen J, Kivinen P, Kaarsalo P et al. Diabetes mellitus, impaired glucose tolerance and mortality among elderly men: the Finnish cohorts of the Seven Countries Study. **Diabetologia** 1992; 35 (8): 760-5.
118. Smith TW, Braunwald E, Kelly RA. The management of heart failure. In: **Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Disease Medicine**, Braunwald E., ed, 5th ed Philadelphia: W.B. Saunders, 1997, 405-425.
119. Latner AL. Protein Metabolism. In: **Clinical Biochemistry**. Edited by Cantarow and Trumper. Seventh edition. Albert L. Latner. WB Saunders Company, 1975. pp. 147-234.

120. Aiello LP, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD. Diabetic retinopathy. **Diabetes Care** 1998; 21: 143-56.
121. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. **Diabetes Care** 1985; 8: 491-8.
122. Neumann C, Schmid H. Relationship between the degree of cardiovascular autonomic dysfunction and symptoms of neuropathy and other complications of diabetes mellitus. **Braz J Med Biol Res** 1995; 28: 751-7.
123. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR, Paggi A, Azevedo MJ. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. **Diabetes Care** 1997; 20 (4): 516-9.
124. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. Position Statement. **Diabetes Care** 1998; 21 (suppl 1): S50-S53.
125. Orchard TJ, Strandness JR. Assessment of peripheral vascular disease in diabetes. **Diabetes Care** 1993; 16: 1199-209.
126. Varma SK, Watson DD, Beller GA. Quantitative comparison of thallium-201 scintigraphy and dipyridamole. **Am J Card** 1989; 64: 871-7.
127. Lette J. Safety of dipyridamole testing: preliminary results in 43,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 207 A.
128. Leppo JA. Dipyridamole myocardial perfusion imaging. **J Nucl Med** 1994; 35: 730-3.
129. Iskandrian AS, Heo J, Askenase A, Segal BL. Dipyridamole cardiac imaging. **Am Heart J** 1988; 115: 432-43.
130. Zaret B, Wackers FJ. Nuclear cardiology. **N Engl J Med** 1993; 329: 775-83.

131. The Sixth Report Of The Joint National Committee On Prevention, Detection, Evaluation, And Treatment Of High Blood Pressure. **Arch Intern Med** 1997; 157: 2413-46.
132. Trindler P. Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a noncarcinogenic chromogen: **J Clin Path** 1969; 22:158-61.
133. Parentoni LS, de Faria EC, Bartelega MJ, Moda VM, Facin AC, et al. Glycated hemoglobin reference limits obtained by high performance chromatography in adults and pregnant women. **Clin Chim Acta** 1998; 274: 105-9.
134. Johnsson RN, Meftcalf PA, Baker JR. Fructosamine: a new approach to the estimation of serum glycoprotein. An index of diabetic control. **Clin Chim Acta** 1982; 127:87-95.
135. Camargo JL, Zelmanovitz T, Paggi A, Friedman R, Gross JL. Accuracy of conversion formulae for estimation of glycohaemoglobin. **Scand J Clin Lab Invest** 1998; 58: 521-8.
136. Fabiny DL, Ertingshausen G. Automated reaction-rate method for determination of serum creatinine with the Centrifichem. **Clin Chem** 1971; 17:696-704.
137. Talk H, Shubert GE. Enzymatische harnstoffbestimmung in blut und serum in optischen test nach warburg. **Klin Wschr** 1965; 43: 174-5.
138. McGowan MW, Artiss JD, Strandbergh DR, Zak B. A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. **Clin Chem** 1983; 29: 538-42.
139. Paloheimo L, Pajari-Backas M, Pitkanen M, Milamies L, Rissanen R. Evaluation of an immunoturbidimetric microalbuminuria assay. **J Clin Chem Clin Biochem** 1987; 25: 889-92.

140. Zelmanovitz T, Oliveira JR, Lluier F, Gross JL, Azevedo MJ. Avaliação do método imunoturbidimétrico para medida da excreção urinária de albumina em pacientes com diabetes melito. **Arq Bras Endo** 1995; 38: 207-11.
141. American Diabetes Association. Diabetes 1996 Vital Statistics. **American Diabetes Association** ®. Inc., 1996.
142. Meigs JB, Singer DE, Sullivan LM, Dukes KA, Agostino RB, Nathan DM. Metabolic control and prevalent cardiovascular disease in non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM): The NIDDM patient outcomes research team. **Am J Med** 1997; 102: 38-47.
143. Rewers M, Shetterly SM, Baxter J, Marshall JÁ, Hamman RF. Prevalence of coronary heart disease in subjects with normal and impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus in a biethnic Colorado population: The San Luis Valley Diabetes Study. **Am J Epidemiol** 1992; 112: 1321-30.
144. Mattock MB, Barnes DJ, Viberti GC, Keen H, Burt D, et al. Microalbuminuria and coronary heart disease in NIDDM. An incidence study. **Diabetes** 1998; 47: 1786-92.
145. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). **BMJ** 1998; 317: 703-13.
146. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, et al. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. **Diabetes Care** 1998; 21: 597-603.
147. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. **N Engl J Med** 1998; 338: 645-52.

148. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, et al (HOT Study Group). Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. **Lancet** 1998; 351: 1755-62.
149. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, et al. Captopril Prevention Project (CAPPP) study group. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. **Lancet** 1999; 353: 611-16.
150. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, et al (Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators). Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. **N Engl J Med** 1999; 340: 677-84.
151. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA et al (Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group - SHEP). Effect of a diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. **JAMA** 1996; 276:1886-92.
152. Haffner SM. Epidemiology of insulin resistance and its relation to coronary artery disease. **Am J Cardiol** 1999; 84: 11-14.
153. Margolis JR, Kannel WS, Feinleib M, Dawber TR, McNamara PM. Clinical features of unrecognized myocardial infarction: silent and asymptomatic. Eighteen-years follow-up study: The Framingham Study. **Am J Cardiol** 1973; 32:1-7.
154. Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. **N Engl J Med** 1984; 3: 1144-50.

155. Nesto RW, Phillips RT, Kett KG, Hill T, Perper E, et al. Angina and exertional myocardial ischemia in diabetic and nondiabetic patients: assessment by exercise thallium scintigraphy. **Ann Intern Med** 1988; 108: 170-5.
156. Chiariello M, Indolfi C, Cotecchia Mr, Sifola C, Romano M, et al. Asymptomatic transient ST changes during ambulatory ECG monitoring in diabetic patients. **Am Heart J** 1985; 110: 529-34.
157. Nesto RW, Phillips RT. Asymptomatic myocardial ischemia in diabetic patients. **Am J Med** 1986; 80: 40-7.
158. Beck MO, Silveiro SP, Friedman R, Clausell N, Gross JL. Asymptomatic coronary artery disease is associated with cardiac autonomic neuropathy and diabetic nephropathy in Type 2 diabetes mellitus patients. **Diabetes Care** 22: 1745-7.
159. Janand-Delenne B, Savin B, Habib G, Bory M, Vague P, et al. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes. Who to screen. **Diabetes Care** 1999; 22: 1396-1400.
160. Kannel WB, Anderson K, McGee LD, McGee D, Degatano LS, et al. Nonspecific electrocardiographic abnormality as a predictor of coronary heart disease. The Framingham Study. **Am Heart J** 1987; 113: 370-6.
161. Kiessling CE, Scaaf RS, Lyle AM. A study of T-wave changes in the electrocardiograms in normal individual. **Am J Cardiol** 1964; 13: 598-602.
162. Pruitt RD, Klakeg CH, Champin LE. Certain clinical states and pathologic changes associated with deeply inverted T-waves in the precordial electrocardiograms. **Circulation** 1954; 11: 517-30.

163. Cristie LG, Conti CR. Systemic approach to evaluation of angina-like chest pain: Pathophysiology and clinical testing with emphasis on objective documentation on myocardial ischemia. **Am Heart J** 1981; 102: 897-902.
164. Fisch C. Elettrocardiography. In: **Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Disease Medicine**, Braunwald E., ed, 5th ed Philadelphia: W.B. Saunders, 1997, 108-152.
165. Chaitman BR. Exercise Stress Testing. In: **Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Disease Medicine**, Braunwald E, ed, 5th ed, Philadelphia: W.B. Saunders, 1997, 153-239.
166. Giarossir, Detrano R, Mulvihill D, et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease: A meta-analysis. **Circulation** 1989; 80: 87-92.
167. American College of Cardiology / American Heart Association guidelines for exercise testing: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee on Exercise Testing. **Circulation** 1997; 96: 345-54.
168. Waxman S, Nesto RW. Exercise in patients with cardiovascular complications. In: **The Health Professional's Guide to diabetes and exercise**. Ruderman N, Devlin E, Eds. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 1995, 155-162.
169. Koistinen MJ, Huikuri HV, Pirttiaho H, Linnaluoto, Takkunen JT. Evaluation of exercise elettrocardiography and thallium tomographic imaging in detecting asymptomatic coronary artery disease in diabetic patients. **Br Heart J** 1990; 63: 7-11.

170. Vanzetto G, Ormezzano O, Fagret D, Comet M, Denis B, et al. Long-term additive prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging over clinical and exercise stress test in low to intermediate risk patients. **Circulation** 1999; 100:1521-7.
171. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, et al. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for health care professionals from the American Heart Association. **Circulation** 1999; 100:1134-46.
172. Wackers FJT, Soufer R, Zaret BL. Nuclear Cardiology. In: **Heart Disease – A Textbook of Cardiovascular Medicine**. 5th ed. Braunwald E, Ed., Philadelphia, PA, WB Saunders Company, 1997, 273-316.
173. Kiat H, Maddahi J, Roy LT, Van Train K, Friedman J, et al. Comparison of technetium 99m methoxy-isobutyl isonitrile and thallium 201 for evaluation of coronary artery disease by planar and tomographic methods. **Am Heart J** 1989; 117: 1-11.
174. Miller, D. D., Stratmann, H. G., Shaw, L., et al. Dipyridamole technetium-99m-sestamibi myocardial tomography as an independent predictor of cardiac event-free survival after acute ischemic events. **J Nucl Cardiol** 1994; 1: 172-8.
175. Stratmann, HG, Williams, GA, Wittry, MD, et al. Exercise technetium-99m sestamibi tomography for cardiac risk stratification of patients with stable chest pain. **Circulation** 1994; 89: 615-21.
176. Kang X, Berman DS, Lewin H, Miranda R, Erel J, et al. Comparative ability of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography to detect coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. **Am Heart J** 1999; 137: 949-57.
177. Nesto RW. Screening for asymptomatic coronary artery disease in diabetes. **Diabetes Care** 1999; 22: 1393-5.

- 178.Holley JL, Fenton RA, Arthur RS. Thallium stress testing does not predict cardiovascular risk in diabetic patients with end-stage renal disease undergoing cadaveric renal transplantation. **Am J Med** 1991; 90: 563-70.
- 179.Sharir T, Rabinowitz B, Livschitz S, Moalem I, Baron J, et al. Underestimation of extent and severity of coronary artery disease by dipyridamole stress Thallium-201 single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging in patients taking antianginal drugs. **J Am Coll Cardiol** 1998; 31: 1540-6.
- 180.Camp AD, Garvin PJ, Hoff J, Marsh J, Byers SL, et al. Prognostic value of intravenous dipyridamole thallium imaging in patients with diabetes mellitus considered for renal transplantation. **Am J Cardiol** 1990; 65: 1459-63.
- 181.Zarich SW, Cohen MC, Lane SE, Mittleman MA, Nesto RW, et al. Routine perioperative dipyridamole 201Tl imaging in diabetic patients undergoing vascular surgery. **Diabetes Care** 1996; 4: 355-9.
- 182.Vanzetto G, Halimi S, Hammoud T, Fagret D, Benhamou PY, et al. Prediction of cardiovascular events in clinically selected high-risk NIDDM patients. **Diabetes Care** 1999; 22: 19-26.

ANEXOS

Anexo 1

Pacientes DM 2 não-incluídos no estudo.

Dos 120 pacientes elegíveis, 21 não foram encontrados, e 6 foram excluídos. Portanto, 27 pacientes constituíram o grupo de perdas (pacientes não-incluídos).

Foram comparadas as características clínicas e laboratoriais e a prevalência de complicações crônicas relacionadas ao DM no início do acompanhamento no grupo de pacientes estudados e no grupo de pacientes não-incluídos (Tabelas I, II e III). A única variável com diferença estatística significativa foi a prevalência maior de retinopatia diabética na categoria “não-incluídos” (77,8 vs 52,7%, $P=0,02$), quando comparado ao grupo de pacientes estudados.

Tabela XIII. Características clínicas iniciais dos pacientes DM 2 incluídos e não incluídos no estudo.

	Incluídos n = 93	Não-Incluídos N = 27	P
Sexo (masculino)	48 (51,6%)	16 (59,3%)	0,48
Idade (anos)	59,3 ± 8,2 (42-77)	57,7 ± 8,6 (40-71)	0,38
Tempo de DM (anos)	11,9 ± 6,5 (1-34)	9,56 ± 6,1 (2-22)	0,10
IMC (kg/m ²)	27,6 ± 4,4 (17,8-40)	26,1 ± 4,4 (19-37,6)	0,11
História familiar de CI	37 (43,5%)	11 (44%)	0,89
HAS	60 (64,5%)	20 (74,1%)	0,35
Pressão arterial sistólica (mmHg)	155,0 ± 25,4 (107-235)	166,1 ± 26,7 (116-217)	0,051
Pressão arterial diastólica (mmHg)	87,7 ± 13,5 (65-147)	90,9 ± 12,6 (73-120)	0,43

Os resultados estão expressos como média ± desvio-padrão.
Os valores entre parênteses representam o percentual ou variação.
HAS: hipertensão arterial sistêmica; IMC: índice de massa corporal.

Tabela XIV. Complicações crônicas iniciais relacionadas ao DM dos pacientes DM2 incluídos e não incluídos no estudo.

	Incluídos	Não-Incluídos	P
	n = 93	N = 27	
Nefropatia	59 (63,4%)	20 (74,1%)	0,31
Retinopatia	49 (52,7%)	21 (77,8%)	0,02
Neuropatia autonômica	39 (41,9%) *	14 (51,9%) **	0,50
Neuropatia periférica	50 (53,8%)	17 (63%)	0,40
Cardiopatia Isquêmica	41 (44,1%)	12 (44,4%)	0,97

Os resultados estão expressos como número de indivíduos com a característica em estudo (percentagem).
*: n=89; **: n=25.

Tabela XV. Características laboratoriais iniciais dos pacientes DM 2 incluídos e não incluídos no estudo.

	Incluídos n = 93	Não-Incluídos n = 27	P
Glicose de jejum (mg/dl)	180,7 ± 70,4 (78-432)	175,2 ± 70,4 (47-350)	0,72
Glico-hemoglobina (%)	9,6 ± 2,7 (5,6-23,7)	9,7 ± 2,6 (4,8-16,7)	0,83
Colesterol total (mg/dl)	213,5 ± 44,2 (134-335)	227,8 ± 62,2 (82-341)	0,30
Triglicerídeos (mg/dl)	164,7 (35-573)	168,8 (32-516)	0,65
Creatinina sérica (mg/dl)	1,1 ± 0,4 (0,5-2,6)	1,3 ± 0,9 (0,6-5,5)	0,30

Os resultados estão expressos como média ± desvio-padrão (variação) ou como mediana (variação) para os triglicerídeos.

Anexo 2

Número.....

Prontuário

DATA: ___/___/___

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____	Fone1: _____	Fone2: _____
Data de nascimento: ___/___/___	Idade: _____	
Endereço: Rua: _____		
Bairro: _____		
Cidade: _____	Estado: _____	CEP: _____
Médico: _____	/ CRM: _____	

Sexo: 1-MASCULINO <input type="checkbox"/>	ETNIA <input type="checkbox"/>	1- BRANCO
2-FEMININO		2- PRETO
		3- ORIENTAL
		4- OUTROS

Sr(a) fuma? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
Se SIM , quantos cigarros por dia? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Que idade iniciou a fumar? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> anos
tipo de fumo (cigarro, charuto, cachimbo): _____
Sr(a) já fumou? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
Se SIM , Quantos cigarros por dia? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Que idade iniciou a fumar? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> há quanto tempo parou de fumar? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> (anos) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> (meses)
tipo de fumo (cigarro, charuto, cachimbo): _____
FUMO <input type="checkbox"/> 1-Nunca fumou
2-Ex-fumante
3- Fumante

Qual a sua idade no diagnóstico do DM? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Tempo conhecido de DM - <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Qual o seu tratamento para o DM? 1-Apenas DIETA 2-agentes orais 3-INSULINA 4-2 + 3 <input type="checkbox"/>
Se insulina, quanto tempo após o diagnóstico do DM? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> anos <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> meses.
Impressão do examinador: Tipo de DM - DM 1 <input type="checkbox"/> DM 2 <input type="checkbox"/> Não classificável <input type="checkbox"/>
Já foi internado alguma vez pelo DM? 1-sim/ 2-não <input type="checkbox"/> Por quê? _____

Que medicações o Sr(a) está utilizando para o DM? **1-DIETA 2-AO 3-INSULINA 4-HIPO+INSULINA**

Se insulina há quanto tempo? anos, meses.

Dose e esquema utilizado de

insulinoterapia: _____

Se AO (antidiabético oral) qual? (nome, dose, tempo de uso) _____

Sr(a) utiliza alguma outra medicação? Se sim qual? (nome, dose, tempo de uso) _____

Sr(a) tem alguma outra doença? Se sim qual ? _____

HISTÓRIA FAMILIAR

1.INFORMAÇÃO DOS PAIS

1.1- O pai e a mãe são vivos? **1-sim 2- não**

Pai e mãe vivos: pai mãe

Pai e mãe falecidos: pai mãe

e de que? pai _____ mãe- _____

idade: _____ idade: _____

1.2 - O seu pai e/ou mãe tem/tiveram problema de saúde?

	PAI		MÃE	
	Sim (1)	Não (2)	Sim (1)	Não (2)
Diabete				
AVC				
Coração				
Rim				
HAS				
Dislipidemia				
Obesidade				

CASO PROBLEMA DE CORAÇÃO POSITIVO:

Considerar CI se paciente referir infarto, angina, morte súbita, dor no peito ou relato médico/exames de isquemia miocárdica.

CASO PROBLEMA DE RINS

Considerar Nefropatia se paciente referir diálise, perda de função renal, insuficiência renal relato médico ou exames laboratoriais.

2.INFORMAÇÃO DOS IRMÃOS

2.1. O Sr (a) tem irmãos/irmãs? Se sim, quantos? ()

2.2 - O seu irmão (s) tem/tiveram problema de saúde?

Nome irmãos	Diabete	AVC	Coração	Rim	HAS	Dislipidemia	Obesidade
1-							
2-							
3-							
4-							
5-							
6-							
7-							
8-							
9-							
10-							

EXAME FÍSICO:

PESO: _____ ALT: _____ PA1: ___/___ PA2 ___/___ CINTURA:
_____cm

FO: 1-NORM 2-Ñ-PRO 3- PRE 4- PRO

QUADRIL:

_____cm

descrição do FO:

OD:

OE:

R C/Q: _____

Protocolo neuropatia periférica

1-Sim/ 2- Não

()

Protocolo neuropatia autonômica

1-Sim/ 2- Não

()

Protocolo Doppler

1-Sim/ 2- Não

()

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

DATA: / /

Glicemia: _____ mg/dl	Colesterol: _____ mg/dl	Trig: _____ mg/dl
Frutosamina: _____ mmol/l	HDL: _____ mg/dl	VLDL: _____ mg/dl
HbA1c: _____ %	LDL: _____ mg/dl	Uréia: _____ mg/dl
Cr: _____ mg/dl		

Na: _____ mEq/L	K: _____ mEq/L	T4: _____
TSH: _____		
Ht: %	Hg: g/dl	leucócitos totais: _____ desvios: _____
Outros: _____		
Na 24h: _____ (volume: _____ ml)		
Uréia 24h: _____ (volume: _____ ml)		
Creatinina 24h _____ (volume: _____ ml)		

DATA: / /

Urina 1: Volume: _____	Tempo: _____	Albumina: _____	Proteína: _____	Sódio: _____
Uréia: _____				
Creatinina: _____	Glicose: _____	AMOSTRA <input type="checkbox"/>	urocultura _____	

DATA: / /

Urina 2 Volume: _____	Tempo: _____	Albumina: _____	Proteína: _____	Sódio: _____
Uréia: _____				
Creatinina: _____	Glicose: _____	AMOSTRA <input type="checkbox"/>	urocultura _____	

DATA: / /

Urina 3 Volume: _____	Tempo: _____	Albumina: _____	Proteína: _____	Sódio: _____
Uréia: _____				
Creatinina: _____	Glicose: _____	AMOSTRA <input type="checkbox"/>	urocultura _____	

FG: _____ ml/min/1.73m² data: ____/____/____

VLE _____ L/1.73m²

EQU: _____

Urocultura: _____

RESUMO: DATA: / /

ESTADO: 1-VIVO 2-FALECIDO <input type="checkbox"/>	Data de falecimento _____/_____/_____
NEFRO: 1-NORMO 2-MICRO 3-MACRO 4-DIÁLISE <input type="checkbox"/>	
Testes de neuropatia: 1-normal 2-anormal <input type="checkbox"/>	

**HAS: Se PA \geq 140/90mmHg, ou em uso drogas ou resposta SIM a pergunta ____ 1-
SIM2-NÃO**

Anexo 3

QUESTIONÁRIO CARDIOVASCULAR

A) Angina (dor no peito aos esforços)

1. Você teve qualquer tipo de dor ou desconforto no peito?

Sim (1)

Não (2). Se não, vá para o item C.

A partir daqui, se a resposta escolhida estiver marcada com asterisco vá direto ao item B)

2. Tem dor quando sobe escada/ lomba ou caminha rápido?

Sim (1)

Não (2) *

Nunca se apressa ou sobe degraus (3)

3. Você tem dor no peito quando caminha a passo normal em nível plano?

Sim (1)

Não (2)

4. O que você faz se tem a dor enquanto está caminhando:

pára ou diminui a marcha (1)

continua caminhando igual (2) *

5. Se você permanece imóvel, o que acontece ?

a dor alivia (1)

a dor não alivia (2) *

6. Quanto tempo leva ?

10 minutos ou menos (1)

mais de 10 minutos (2) *

7. Pode me mostrar onde é a dor?

esterno região superior ou média (1)

esterno na região inferior (2)

tórax anterior esquerdo (3)

braço esquerdo (4)

outra (s) (5) _____

8. Você sente mais alguma coisa ?

Sim (1) _____

Não (2)

Possível IAM

9. Você já teve forte dor no peito por meia hora ou tempo mais prolongado?

- Sim (1)
- Não (2)

C) Claudicação Intermitente

D)

A partir daqui, se a resposta escolhida estiver marcada com asterisco nenhuma outra pergunta é necessária

10. Você tem dores nas pernas ao caminhar ?

- Sim (1). Não (2) *

10^a) Em que perna?

- Direita (1)
- Esquerda (2)

11. Esta dor sempre inicia quando voce está imóvel ou sentado?

- Sim (1) *
- Não (2)

12. Em que parte da sua perna você sente a dor?

- a dor inclui a pantorrilha (1)
- a dor não inclui a pantorrilha (1) *

se a pantorrilha não for mencionada perguntar: Algum outro local mais?

13. Tem dor quando sobe escada/ lomba ou caminha rápido?

- Sim (1)
- Não (2) *

14. Você sente a dor quando caminha a passo normal em nível plano?

- Sim (1)
- Não (2)

15. A dor sempre desaparece enquanto você está caminhando?

- Sim (1) *
- Não (2)

16. O que você faz se tem a dor enquanto está caminhando:

- pára ou diminui a marcha (1)
- continua caminhando igual (2) *

17. O que acontece com a dor se você permanece imóvel?

- a dor alivia (1)
- a dor não alivia (2) *

18. Em quanto tempo?

- 10 minutos ou menos (1)

mais de 10 minutos (2)

Critério Diagnóstico p/Angina Pectoris, Possível Infarto e Claudicação Intermitente

Angina é definida como presente em indivíduos que respondem às perguntas como a seguir:

1. sim
2. ou 3. Sim
4. pára ou diminue
5. alivia
6. 10 minutos ou menos
7. esterno (superior, inferior ou médio) **OU** tórax anterior **E** braço esquerdo

(se o questionário foi bem feito é suficiente verificar a resposta à pergunta 7.)

Angina pode ser classificada de acordo com a severidade:

3. Não = grau 1
Sim = grau 2

Possível infarto é definido como presente em indivíduos que repondem como a seguir:

9. Você sempre já teve forte dor no peito por meia hora ou mais?
sim (1)
não (2)

Claudicação Intermitente é definida como presente em indivíduos que respondem às perguntas como a seguir:

10. sim
11. não
12. inclui a pantorrilha
13. ou 14. sim
15. não
16. pára ou diminue
17. alivia
18. 10 minutos ou menos

Claudicação Intermitente pode ser classificada de acordo com a severidade:

14. Não = grau 1
Sim = grau 2

Anexo 4

CÓDIGO MINESOTTA

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE CARDIOPATIA ISQUÊMICA PELA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE

"PADRÕES Q e QS"

PAREDE ANTERO-LATERAL (derivações DI, aVL, V₆)

1-1-1 Amplitude de Q/R = 1/3, com duração de Q = 0,03 s.

1-1-2 Duração de Q = 0,04 em DI ou V₆.

1-1-3 Duração de Q = 0,04 s, com amplitude de R = 3mm em aVL.

1-2-1 Amplitude de Q/R = 1/3, com duração de Q = 0,02 s e <0,03 s em DI ou V₆.

1-2-2 Duração de Q ≥ 0,03 s e < 0,04 s em DI ou V₆.

1-2-3 Padrão QS em DI (Não codificar na presença de 7-1-1).

1-3-1 Amplitude de Q/R = 1/5 e <1/3, com a duração de Q = 0,02 s e <0,03 s em DI ou V₆.

1-3-3 Duração de Q = 0,03 s e <0,04 s com amplitude de R = 3 mm em aVL.

1-2-8 Amplitude da onda R diminuindo para 2 mm ou menos em cada batimento (a ausência dos códigos 3-2, 7-1-1, 7-2-1, ou 7-3) entre V₅ e V₆. (todos os batimentos em V₅ devem ter uma onda R ≥ 2 mm.).

PAREDE POSTERIOR (INFERIOR) derivações DII, DIII, aVF

1-1-1 Amplitude Q/R = 1/3, com duração de Q = 0,03 s em DII.

1-1-2 Duração de Q = 0,04 s em DII.

1-1-4 Duração de Q = 0,05 s em DIII, com a amplitude da onda Q = 1,0 mm na maioria dos batimentos de aVF.

1-1-5 Duração de Q = 0,05 em aVF.

1-2-1 Amplitude de Q/R = 1/3, com a duração de Q = 0,02s e <0,03 s em DII.

1-2-2 Duração de Q = 0,03 s e <0,04 s em DII.

1-2-3 Padrão QS em DII. (Não codificar na presença de 7-1-1.)

1-2-4 Duração de Q =0,04 s <0,05 s em DIII, mais amplitude de Q =1,0 mm na maioria dos complexos de aVF.

1-2-5 Duração da onda Q =0,04 s e < 0,05 s em aVF.

1-2-6 Amplitude de Q/R >5,0 mm em DIII ou aVF.

1-3-1 Amplitude de Q/R $\geq 1/5$ e <1/3, mais a duração de Q $\geq 0,02$ s e <0,03 s em DII.

1-3-4 Duração de Q $\geq 0,03$ s e <0,04 s em DIII, com a amplitude de Q $\geq 1,0$ mm na maioria dos batimentos de AVF.

1-3-5 Duração de Q $\geq 0,03$ s e <0,04 s em aVF.

1-3-6 Padrão QS em cada um dos complexos de DIII e aVF(não codificar na presença de 7-1-1).

PAREDE ANTERIOR (derivações V₁, V₂, V₃, V₄ E V₅).

1-1-1 Amplitude Q/R $\geq 1/3$, com duração de Q $\geq 0,03$ s em qualquer dos batimentos de V₂, V₃, V₄, V₅.

1-1-2 Duração de Q >0,04 s em qualquer derivação de V₁, V₂, V₃, V₄ e V₅.

1-2-6 Padrão QS quando onda R inicial estiver presente nas derivações adjacente ao lado direito do tórax, em qualquer das derivações V₂,V₃,V₄,V₅,V₆.

1-1-7 Padrão de Q/R em todas as derivações V₁-V₄ ou V₁-V₅.

1-2-1 Amplitude Q/R $\geq 1/3$, com a duração de Q $\geq 0,02$ s e <0,03s em qualquer das derivações V₂, V₃, V₄, V₅.

1-2-2 Duração de Q $\geq 0,03$ s e < 0,04 s em qualquer das derivações V₂,V₃, V₄ e V₅.

1-2-7 Padrão QS em todas as derivações V₁, V₂ e V₃. (Não codificar na presença de 7-1-1).

1-2-8 Amplitude inicial da onda R diminuindo para 2,0 mm ou menos em cada complexo (na ausência de 3-2, 7-1-1, 7-2-1 ou 7-3) entre qualquer das derivações V₂ e V₃ , V₃ e V₄ ou V₄ e V₅. (Todos os complexos das derivações imediatamente à direita do tórax devem ter onda R ≥ 2 mm.)

1-3-1 Taxa de amplitude de Q/R $\geq 1/5$ e < 1/3 com duração de Q $\geq 0,02$ s e < 0,03 s em qualquer das derivações: V₂, V₃, V₄ e V₅.

1-3-2 Padrão Q/S nas derivações V₁ e V₂ (Não codificar na presença de 3-1 ou 7-1-1).

ONDA T

(Não codificar na presença de 6-4, 7-1-1, 7-2-1 ou 7-4.)

SÍTIO ANTERO-LATERAL (derivações DI, aVL e V₆)

5-1 T amplitude negativa 5,0 mm ou mais ou em DI e V₆ ou em AVL quando a amplitude de R for $\geq 5,0$ mm.

5-2 Amplitude da onda T negativa ou bifásica (tipo positiva- negativa ou negativa-positiva) com fase negativa de pelo menos 1,0 mm porém não mais profunda quanto 5,0 mm em DI ou V₆ ou em aVL quando a amplitude de R for $\geq 5,0$ mm.

5-3 T com amplitude zero (achatada), ou negativa, ou bifásica (apenas o tipo negativa-positiva) com fase negativa $< 1,0$ mm em DI ou V₆ ou em aVL quando a amplitude de R for $\geq 5,0$ mm.

PAREDE INFERIOR (DERIVAÇÕES DII, DIII e aVF)

5-1 Amplitude da onda T negativa 5,0 mm ou mais em DII ou em AVF quando QRS for positivo.

5-2 Amplitude da onda T negativa ou bifásica com fase negativa (tipo positiva-negativa ou negativa-positiva) de pelo menos 1,0 mm porém não mais profunda que 5,0 mm em DII ou aVF, quando QRS dor mais positivo.

5-3 T com amplitude zero (achatada), ou negativa, ou bifásica (apenas o tipo negativa-positiva) com menor de 1 mm de fase negativa em DII. Não codificar em AVF.

7-1-1 Bloqueio completo de ramo esquerdo . Não codificar na presença de (6-1, 6-4-1, 6-8, 8-2-1 ou 8-2-2) QRS com duração $\geq 0,12$ s na maioria dos batimentos (do mesmo padrão do QRS) em qualquer das derivações de DI,DII,DIII e aVL, aVF, mais pico de duração de R $\geq 0,06$ s na maioria dos batimentos (com o mesmo padrão do QRS em qualquer derivações DI, DII, aVL, V₅, V₆ (7-1-1 suprime 1-2-3, 1-2-7, 1-2-8, 1-3-2, 1-3-6, todos os códigos 2, 3, 4, 5, 9-2, 9-4, 9-5. Qualquer outra onda Q codificável que coexistir com LLBB, codificar Q e diminuir o 7-1-1 para 7-4).

7-1-2 Bloqueio de ramo esquerdo intermitente. Mesmo que 7-1-1, na presença de QRS normalmente conduzidos de diferente padrão que LBBB.

7-4 Bloqueio intra-ventricular. QRS \geq 0,12 s na maioria dos batimentos de qualquer derivações DI, DII, DII, aVL, aVF. (7-4 suprime todos os códigos: 2, 3, 4, 5, 9-2, 9-4, 9-5)

Anexo 5

INDICAÇÃO DE REALIZAÇÃO DE ANGIOGRAFIA CORONARIANA

Os pacientes serão submetidos a cateterismo cardíaco com vistas à diagnóstico de doença arterial coronariana de acordo com as orientações do Colégio Americano de Cardiologia: ACC/AHA PRACTICE GUIDELINES. ACC/AHA Guidelines for Coronary Angiography. A Report of. The American College of. Cardioloy/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on coronary angiography). Journal of. The american college of. Cardiology. 33(6), 1999.

- A.** Pacientes assintomáticos- na presença de critérios de alto risco por teste funcional não invasivo: cintilografia miocárdica ou ECG de esforço.
- B.** Pacientes com dor torácica de origem indefinida- dor atípica + ECG ou cintilografia indicando alto risco; dor atípica com suspeita de espasmo coronariano; sinais ou sintomas de disfunção ventricular.

Anexo 6

PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO DE NEUROPATIA PERIFÉRICA

1. Questões gerais:

1.a) CAGE (Sim= 1/ Não=2) ()

1. Alguma vez você já sentiu que deveria parar de beber ?		
2. Alguma vez as pessoas o incomodaram criticando seu jeito de beber ?		
3. Alguma vez você se sentiu mal (ou culpado) a respeito da bebida ?		
4. Alguma vez você bebeu logo ao acordar para acalmar os nervos ou se livrar de uma ressaca ?		

1.b) Medicamentos (nitrofurantoína/ metronidazol/ amiodarona/ vincristina/ cisplatina/ taxol)

2. Exames laboratoriais (Na/ K/ Ca/ Fosf/ T4/ TSH/ Vit B12/ Ht/ Hb/ Proteinograma/ Cr/ VDRL)

3. Neuropatia periférica - sintomas

3.1. Pense nas suas 2 pernas, pés, braços ou mãos e responda se você apresenta dor ou desconforto como: dormência, queimação ou formigamento em repouso, nos últimos 6 meses. SIM () NÃO () Se sim, responda as seguintes perguntas:

3.1.1. Caracterize a dor ou desconforto:

Cansaço	<input type="text" value="1"/>	Queimação	<input type="text" value="2"/>
Cãimbra	<input type="text" value="1"/>	Formigamento	<input type="text" value="2"/>
Dolorimento	<input type="text" value="1"/>	Dormência	<input type="text" value="2"/>
Outros	<input type="text" value="0"/>	Não sei	<input type="text" value="0"/>

*Escore de sinais de sensibilidade = ()

3.1.2. Local onde mais sente a dor ou desconforto:

Pés ou solas dos pés	<input type="text" value="2"/>	Mãos	<input type="text" value="0"/>
Pernas	<input type="text" value="1"/>	Braços	<input type="text" value="0"/>
Calcanhares	<input type="text" value="1"/>	Outros	<input type="text" value="0"/>

Especificar:

3.1.3. Estes sintomas acordam você à noite ?

SIM (1) NÃO (0) NÃO SEI (0)

3.1.4. Quando pioram estes sintomas ?

DIA (0) NOITE (2) DIA E NOITE (1) NÃO SEI (0)

*Escore de sintomas de sensibilidade = ()

4. Neuropatia periférica - Força muscular e exame físico específico
 Presente (Normal ou diminuído) =1 Ausente =2

	Direito	Esquerdo
Reflexos profundos		
Aquileu		
Sensibilidade vibratória		
Hálux		
Index		
Sensibilidade térmica		
Hálux		
Index		
“Pin prick“		
Hálux		
Index		
Monofilamentos		
Hálux		
Index		
Caminhar calcanhares		

Anexo 7

Termo de Consentimento

O projeto de pesquisa intitulado **“AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA CARDIOPATIA ISQUÊMICA E VALOR PROGNÓSTICO DE CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE CARDIOPATIA ISQUÊMICA EM PACIENTES COM DIABETE MELITO TIPO 2”** será desenvolvido dentro do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Pacientes com diabetes melito têm uma maior chance de desenvolverem problemas cardiológicos (angina de peito, infarto, insuficiência cardíaca), independente de serem portadores ou não de outros fatores de risco cardiovasculares como por exemplo, serem fumantes, terem colesterol elevado. Além disto, naqueles pacientes que já têm problemas cardíacos a evolução é mais grave quando comparados com os pacientes que não são portadores de diabetes. Neste projeto será realizada uma avaliação completa do ponto de vista da função cardíaca de pacientes com diabetes com o objetivo de identificar quais os fatores de risco para o aparecimento da cardiopatia e para o desenvolvimento de complicações associadas. Serão também avaliadas todas as complicações crônicas relacionadas ao diabetes: problemas dos rins, olhos, dos nervos e dos vasos das pernas.

Todos os exames que serão realizados fazem parte do atendimento integral do paciente com diabetes e estão indicados mesmo que o paciente não participe do projeto, uma vez que a avaliação cardíaca e de complicações crônicas do diabetes devem ser sempre realizadas pelo menos anualmente.

Serão coletados sangue e urina para realização de exames de rotina : verificação do controle do diabete, gorduras no sangue, exames que avaliam alterações na coagulação.

A avaliação cardiológica constará de uma cintilografia miocárdica com injeção endovenosa de dipiridamol. Este exame é realizado na Medicina Nuclear e tem como objetivo estabelecer o diagnóstico de isquemia miocárdica e/ou avaliação funcional cardiovascular. Todo o exame é realizado e acompanhado por um cardiologista especializado. Durante o exame podem ocorrer arritmias e/ou dor no peito que podem aparecer apenas em situação de estresse (exercício ou uso do medicamento dipiridamol) a que o paciente está sujeito em seu cotidiano sem que o saiba. Estas alterações em geral são transitórias e todo o equipamento, instrumental e medicações necessárias para intercorrências durante o exame estão disponíveis na sala. Este exame fornecerá informações clínicas para um correto encaminhamento para a solução de seus problemas e realização posterior de outras avaliações que se fizerem necessárias.

Eu, fui informado dos objetivos especificados acima e da justificativa desta pesquisa de forma clara e detalhada. Recebi informações específicas sobre cada procedimento no qual estarei envolvido, tanto dos desconfortos ou riscos previstos quanto dos benefícios esperados. Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Além disto, sei que novas informações obtidas durante o estudo me serão fornecidas e que terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa face a estas informações.

O profissional Dr. (Dr^a.) certificou-me de que as informações por mim fornecidas terão caráter confidencial.

Fui informado que caso existam danos a minha saúde causados diretamente pela pesquisa, terei direito a tratamento médico e indenização conforme estabelece a lei. Também sei que, caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Assinatura do paciente:

Assinatura do investigador: