

## Valor do teste ergométrico na detecção de isquemia miocárdica silenciosa em pacientes diabéticos

Exercise stress test for the detection of silent myocardial ischemia in diabetic patients

Mônica Barros Costa<sup>1</sup>  
 Simone Silva Magalhães<sup>2</sup>  
 Lucas Rodrigues Caldas<sup>2</sup>  
 Marselha Marques Barral<sup>3</sup>  
 Marcelo Cruzick de Souza<sup>2</sup>  
 Rogério Baumgratz de Paula<sup>2</sup>

### RESUMO

#### palavras-chave

Diabetes Mellitus

Isquemia Miocárdica

Hipertensão

Em portadores de diabetes mellitus (DM), o diagnóstico de doença arterial coronariana (DAC) é comumente tardio devido à presença de isquemia miocárdica silenciosa (IMS). O objetivo do presente estudo foi avaliar os fatores de risco cardiovascular e a frequência de IMS, em portadores de DM. Foram estudados 125 indivíduos: 42 portadores de DM e de hipertensão arterial (HA) (grupo 1), 22 portadores de DM, sem HA (grupo 2); 32 portadores de HA, sem DM (grupo 3) e 29 indivíduos sem DM e HA (grupo 4). Foram obtidos dados sobre duração do DM, história familiar de coronariopatia, história de tabagismo, dosagens de colesterol total e HDL, triglicérides, creatinina plasmática e relação albumina-creatinina, em amostra isolada de urina. Todos os indivíduos foram submetidos a avaliação cardiológica e teste ergométrico (TE). O índice de massa corporal foi semelhante entre os grupos. Os valores de colesterol total foram  $207 \pm 38$  mg/dL,  $231 \pm 35$  mg/dL,  $214 \pm 47$  mg/dL,  $216 \pm 51$  mg/dL (ns); HDL colesterol:  $47 \pm 13$  mg/dL,  $42 \pm 7$  mg/dL,  $41 \pm 8$  mg/dL,  $48 \pm 15$  mg/dL (ns), LDL colesterol:  $123 \pm 36$  mg/dL,  $165 \pm 70$  mg/dL,  $152 \pm 62$  mg/dL,  $139 \pm 48$  mg/dL ( $p < 0,05$ , grupos 1 e 4 vs grupos 2 e 3), triglicérides:  $196 \pm 175$  mg/dL,  $164 \pm 51$  mg/dL,  $176 \pm 108$  mg/dL,  $158 \pm 68$  mg/dL (ns), nos grupos 1, 2, 3 e 4, respectivamente. O TE foi positivo para isquemia miocárdica em 19 (15,2%) indivíduos, sendo 14 (73,7%) do grupo 1. A elevada frequência de IMS observada em portadores de DM e HA sugere que a realização do TE seja incorporada na avaliação de rotina dessa população de risco.

### ABSTRACT

#### keywords

Diabetes Mellitus

Myocardial Ischemia

Hypertension

Coronary artery disease (CAD) in patients with diabetes mellitus (DM) is diagnosed late in part due to silent myocardial ischemia (SMI). The aim of this study were to evaluate cardiovascular risk factors and the frequency of SMI in patients with DM. One-hundred and twenty-five individuals were studied: 42 diabetic hypertensive patients (group 1), 22 diabetic normotensive patients (group 2); 32 non-diabetic hypertensive patients (group 3) and 29 non-diabetic normotensive individuals (group 4). Data on DM duration, family history for coronary disease, cigarette smoking, total and HDL cholesterol, triglycerides, creatinine and urinary albumin-urinary creatinine ratio were obtained. Cardiovascular evaluation and exercise stress test (EST) were performed for all subjects. Mean body mass index was similar in the 4 groups. Values of total cholesterol were  $207 \pm 38$  mg/dL,  $231 \pm 35$  mg/dL,  $214 \pm 47$  mg/dL,  $216 \pm 51$  mg/dL (ns); HDL-cholesterol:  $47 \pm 13$  mg/dL,  $42 \pm 7$  mg/dL,  $41 \pm 8$  mg/dL,  $48 \pm 15$  mg/dL (ns), LDL-cholesterol:  $123 \pm 36$  mg/dL,  $165 \pm 70$  mg/dL,  $152 \pm 62$  mg/dL,  $139 \pm 48$  mg/dL ( $p < 0,05$ , group 1 and 4 vs groups 2 and 3), triglycerides:  $196 \pm 175$  mg/dL,  $164 \pm 51$  mg/dL,  $176 \pm 108$  mg/dL,  $158 \pm 68$  mg/dL (ns), in groups 1, 2, 3 and 4, respectively. Nineteen subjects (15,2%) had a positive EST for myocardial ischemia. Among them, 14 (73,7%) were from group 1. The high frequency of SMI observed in diabetic hypertensive patients suggests that EST should be considered as a routine test for evaluation of this high-risk population.

1 Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina - Juiz de Fora, MG. E-mail: monica.costa@ufjf.edu.br

2 Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina - Juiz de Fora, MG.

3 Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - Juiz de Fora, MG.

## INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) acomete aproximadamente seis milhões de brasileiros com idade acima de 18 anos e representa um dos principais fatores de risco para doença arterial coronariana (DAC). Sua freqüente associação com hipertensão arterial (HA) e com dislipidemia aumenta o risco para o desenvolvimento de outros desfechos isquêmicos como a doença cerebrovascular e a doença vascular periférica (BARTHELEMY *et al.*, 2007; COSSON *et al.*, 2003; FALCONE *et al.*, 2003).

A DAC ocorre numa freqüência cerca de quatro vezes maior em indivíduos diabéticos quando comparados com a população com tolerância normal à glicose, sendo a primeira causa de morte nessa população (BARTHELEMY *et al.*, 2007; BAX *et al.*, 2006; FALCONE *et al.*, 2003; SCOGNAMIGLIO *et al.*, 2006; TABIBIAZAR; EDELMAN, 2003; WACKERS *et al.*, 2004). Além disso, o diagnóstico de DM é o principal fator de risco isolado para o desenvolvimento de DAC, considerando-se que pacientes diabéticos apresentam risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) semelhante ao de pacientes previamente acometidos por IAM (BARRET *et al.*, 1998).

Pacientes diabéticos apresentam elevada freqüência de exames complementares indicativos de isquemia miocárdica, não associados a sintomas cardiovasculares, o que caracteriza o quadro de isquemia miocárdica silenciosa (IMS) (ALMEDA *et al.*, 2004; ARAZ *et al.*, 2004; BARTHELEMY *et al.*, 2007; BAX *et al.*, 2006; DAVIS *et al.*, 2004; SCOGNAMIGLIO *et al.*, 2006; TABIBIAZAR; EDELMAN, 2003; VALENSI *et al.*, 2005). Tal achado pode ser atribuído não apenas à presença de neuropatia autonômica, responsável pela diminuição da percepção de dor anginosa, como também a fatores psicológicos, níveis de opióides endógenos, traços de personalidade e aumento do limiar doloroso, entre outros (ALMEDA *et al.*, 2004; FALCONE *et al.*, 2003; TABIBIAZAR; EDELMAN, 2003).

Nesta população, a rotina de exames preconizados para a avaliação cardiovascular não está bem definida. O eletrocardiograma (ECG) de repouso nem sempre é um método preciso para estratificação de risco coronariano, apresentando elevada freqüência de resultados falso-negativos (MATTOS *et al.*, 2005). Dessa forma, o rastreamento de IMS deve ser feito através de outros métodos complementares, tais como o ECG de esforço, o ecocardiograma de estresse, a cintilografia miocárdica, a tomografia computadorizada de coronárias e a ressonância nuclear magnética. Contudo, ainda existem controvérsias sobre a relação entre o custo e a efetividade desses métodos para o diagnóstico de IMS (ALMEDA *et al.*, 2004; BARRET

*et al.*, 1998; BARTHELEMY *et al.*, 2007; BELLER, 2007; COSSON *et al.*, 2004; MATTOS *et al.*, 2005; TABIBIAZAR; EDELMAN, 2003).

Deste modo, a maioria dos autores recomenda o uso do teste ergométrico (TE), por se tratar de método não invasivo, de baixo custo e de fácil realização. Além disso, o TE tem alto valor preditivo positivo para isquemia coronariana, sendo capaz de evidenciar a presença da isquemia silenciosa na maioria dos casos suspeitos (BARRET *et al.*, 1998; COSSON *et al.*, 2003; COSSON *et al.*, 2004; FORNENGO *et al.*, 2006; SARGIN *et al.*, 2005), ao mesmo tempo que seu valor preditivo negativo é bastante elevado (ALMEDA *et al.*, 2004; BARTHELEMY *et al.*, 2007; VALENSI *et al.*, 2005). O objetivo do presente estudo foi caracterizar os fatores de risco cardiovascular e avaliar a freqüência de IMS, através do teste ergométrico, em portadores de diabetes mellitus tipo 2.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Casuística

Foram convidados a participar do estudo indivíduos portadores de DM tipo 2 e/ou HA acompanhados nos ambulatórios de Nefrologia e Endocrinologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), obedecendo como critérios de inclusão: idade entre 40 anos e 70 anos, ambos os sexos e ausência de sintomas sugestivos de isquemia miocárdica. O grupo controle foi constituído de voluntários não hipertensos e não diabéticos, obedecendo aos mesmos critérios de inclusão.

Foram considerados critérios de exclusão: diagnóstico prévio de angina, IAM ou acidente vascular encefálico nos últimos 12 meses; alterações ecocardiográficas sugestivas de isquemia coronariana (hipocinesia ou acinesia de parede ventricular); hipertensão arterial secundária; vasculopatia periférica; retinopatia hipertensiva grau III ou IV de Keith-Wagener; arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca manifesta ou história de insuficiência cardíaca nos últimos 12 meses; bloqueio de ramo esquerdo de segundo ou terceiro graus; doença orovalvar clinicamente significativa; DM com glicemia de jejum persistentemente acima de 200mg/dL; neuropatia periférica ou autonômica; história de câncer nos últimos cinco anos ou uso de simpaticomiméticos.

O presente estudo atendeu às normas éticas previstas nas “Normas de Realização de Pesquisa em Seres Humanos”, Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, de 10/10/1996, e foi aprovado pelo Comitê de Ética da UFJF onde está registrado sob o número 156-025/2001-grupo III.

## Métodos

Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, os indivíduos foram submetidos à avaliação clínica pelos pesquisadores responsáveis. Em um segundo momento, foi feita a coleta de material para os exames laboratoriais e marcada a realização do TE. Os dados avaliados incluíram duração do DM, tempo de diagnóstico de HA, história familiar para doença coronariana, tabagismo, índice de massa corporal (IMC), dosagem da glicemia de jejum, perfil lipídico e avaliação renal, através de dosagem de creatinina sérica e cálculo da relação albumina/creatinina, em amostra isolada de urina. Os valores do LDL colesterol (LDL-c) foram calculados pela fórmula de Friedewald (1972).

O TE foi realizado em sala ampla, com 15 metros quadrados, permitindo, desta forma, a circulação de no mínimo três pessoas, bem como a colocação e retirada de uma maca, caso houvesse alguma necessidade de remoção do paciente durante o exame. A sala dispunha de desfibrilador e equipamento (“carrinho”) de emergência, munido de medicações que pudessem ser utilizadas em caso de intercorrência, durante o exame (arritmia, dor torácica, hipertensão arterial reacional). A temperatura da sala de exame se manteve, em média, em 18°C.

Para a realização do teste, foi utilizado esteira ergométrica eletrônica, da marca Embramed® KT10.000, que se comunicava com um computador. Essa esteira tinha capacidade de tolerar peso de até 150 quilos, permitia controle de velocidade, inclinação e tempo de duração do exame e possibilitava ao indivíduo fazer desde uma caminhada até corrida, além de possuir apoios frontais e laterais, que evitavam a instabilidade do paciente. O computador dispunha do *software* Apex® 2000, que permitiu a obtenção de dados acerca de frequência cardíaca, duração do exame, velocidade e inclinação da esteira, bem como monitorização eletrocardiográfica, feita em 13 canais. Durante o exame, a pressão arterial foi aferida a cada três minutos, utilizando-se esfigmomanômetro acoplado ao membro superior esquerdo do paciente.

A interpretação do TE foi feita utilizando-se o protocolo Bruce (1971), que considera como positivos os testes nos quais são observados: supradesnivelamento do segmento ST, sem a presença de onda Q; infradesnivelamento do segmento ST horizontal superior a 1 mm, com duração superior a 0,08 segundos; infradesnivelamento descendente superior a 1mm ou presença de dor precordial típica durante sua realização. O teste foi considerado inconclusivo na presença de alterações eletrocardiográficas dinâmicas não incluídas nos critérios estabelecidos para

positividade, queda pressórica ou dor precordial atípica durante a realização do teste. Na ausência de quaisquer das alterações descritas acima, o TE foi considerado negativo.

Para análise estatística, foi utilizado o Programa Epi Info versão 6.0.4b. Foi realizado tratamento estatístico descritivo, contendo média e desvio-padrão para idade, tempo de doença (DM e HA), IMC e parâmetros laboratoriais. Para verificar a diferença entre os grupos quanto ao gênero, história de tabagismo, história familiar de doença coronariana e resultados do TE, utilizou-se o teste do qui-quadrado. O nível de significância assumido foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

Foram estudados 125 indivíduos, divididos em quatro grupos: portadores de DM e de HA (grupo 1,  $n=42$ ), portadores de DM, sem HA (grupo 2,  $n=22$ ); portadores de HA, sem DM (grupo 3,  $n=32$ ) e indivíduos não diabéticos e normotensos (grupo 4,  $n=29$ ). Os grupos eram homogêneos quanto à idade, sexo, história de tabagismo, história familiar de doença coronariana e IMC. A média do tempo de diagnóstico de DM foi de  $7,4 \pm 5,2$  anos, com mediana de 6 anos, no grupo 1 e de  $6,9 \pm 4,9$  anos, com mediana de 7 anos, no grupo 2 (NS). O tempo de diagnóstico de HA foi de  $14,3 \pm 7,4$  anos, com mediana de 16 anos, no grupo 1 e de  $9,5 \pm 4,5$  anos, com mediana de 9,5 anos, no grupo 3 ( $p=0,007$ ). Os dados de história e exame clínico dos indivíduos estudados podem ser vistos na Tabela 1.

TABELA 1

Dados clínicos da população estudada (média±desvio-padrão)

Parâmetros	DM2 + HA (grupo 1)	DM2 (grupo 2)	HA (grupo 3)	Controle (Grupo 4)	“p”
“n”	42	22	32	29	
Idade (anos)	$57,8 \pm 8,0$	$57,2 \pm 8,2$	$55,1 \pm 7,8$	$53,2 \pm 7,7$	NS
Sexo (M:F)	1,0	1,2	1,4	0,9	NS
HF ICo* (%)	42,1	45,0	68,2	53,8	NS
Tabagismo (%)	30,8	52,4	41,7	20,8	NS
IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$29,1 \pm 5,2$	$27,8 \pm 4,7$	$27,7 \pm 4,2$	$26,1 \pm 3,6$	NS

HF ICo: história familiar de insuficiência coronariana prematura

Quanto à avaliação laboratorial, os níveis de glicose plasmática de jejum foram mais elevados nos grupos 1 e 2 e os níveis de LDL-c foram mais baixos nos portadores de DM e HA, quando comparados aos grupos 2 e 3, embora fossem semelhantes ao grupo controle. Os valores de colesterol total, colesterol HDL (HDL-c) e triglicérides, bem como a creatinina sérica e a excreção urinária de albumina, foram semelhantes entre os grupos. Os dados referentes aos exames laboratoriais dos indivíduos estudados podem ser vistos na Tabela 2.

**TABELA 2**

Exames laboratoriais da população estudada (média±desvio-padrão)

Parâmetros	DM2+HA (grupo 1)	DM2 (grupo 2)	HA (grupo 3)	Controle (Grupo 4)	"p"
Glicose de jejum (mg/dL)	161±74	135±25	96±11	97±11	<0,05*
Creatinina (mg/dL)	1,0±0,2	1,0±0,2	1,0±0,3	0,9±0,2	NS
Colesterol total (mg/dL)	207±38	231±35	214±47	216±51	NS
HDL-c (mg/dL)	47±13	42 ± 7	41±8	48±15	NS
LDL-c (mg/dL)	123±36	165±70	152±62	139±48	<0,05**
Triglicérides (mg/dL)	196±175	164±51	176±108	158±68	NS
Relação albumina/ creatinina	0,05±0,08	0,2±0,4	0,4±0,8	0,01±0,02	NS

\* grupos 1 e 2 vs grupos 3 e 4

\*\* grupos 2 e 3 vs grupos 1 e 4

O TE foi considerado positivo para isquemia miocárdica em 19 (15,2%) indivíduos; foi negativo em 102 (81,6%) indivíduos e inconclusivo em dois (1,6%). Dois indivíduos, um do grupo 1 e um do grupo 2 não compareceram para a realização do TE. Dos 19 pacientes que tinham o TE positivo, 14 (73,7%) pertenciam ao grupo 1, um paciente (5,3%) pertencia ao grupo 2, um paciente (5,3%) pertencia ao grupo 3 e três pacientes (15,7%) pertenciam ao grupo controle.

## DISCUSSÃO

No presente estudo, foi observada elevada prevalência de IMS em pacientes portadores de DM2 e HA, quando comparados ao grupo controle. Embora não tenha sido observada por alguns autores (FALCONE *et al.*, 2003), a maioria dos estudos mostra elevada frequência de IMS na população diabética (ARAZ *et al.*, 2004; BARRET *et al.*, 1998; BARTHELEMY *et al.*, 2007; BAX *et al.*, 2006; BELLER, 2007; COSSON *et al.*, 2003; DAVIS *et al.*, 2004; VALENSI *et al.*, 2005; WACKERS *et al.*, 2004). Todavia, os estudos de prevalência de isquemia miocárdica em diabéticos mostram resultados variáveis, possivelmente em virtude dos critérios de seleção da amostra estudada, no que diz respeito ao sexo, idade, características do DM, presença ou não de complicações macro e microvasculares, métodos diagnósticos utilizados, além da definição de IMS adotada (ALMEDA *et al.*, 2004; ARAZ *et al.*, 2004; BAX *et al.*, 2006).

Numerosos fatores parecem justificar a presença de isquemia miocárdica na população diabética, não só a maior prevalência de fatores de risco para DAC, tais como HA, dislipidemia, obesidade e resistência in-

sulínica, como também a própria disfunção endotelial descrita nesse grupo de indivíduos (BARTHELEMY *et al.*, 2007). Ademais, parece que existe sinergismo entre DM e HA na determinação do risco de IMS, sugerindo que o risco cardiovascular e a probabilidade de DAC clínica são maiores quando se somam essas duas doenças (EGUCHI *et al.*, 2003). Nesse sentido, é preciso considerar que DM e HA estão incluídos no contexto da síndrome metabólica, que tem como base etiopatogênica a resistência insulínica, fator também ligado a aumento do risco cardiovascular, pela inter-relação com a dislipidemia e com as alterações hemorreológicas (BELLER, 2007; GAZZARUSO *et al.*, 2006). Em concordância, Gazzaruso *et al.* (2006) propõem que a presença de síndrome metabólica esteja associada à IMS, independente dos fatores de risco cardiovascular a ela associados.

Corroborando esses dados, o presente estudo mostrou que pacientes que apresentam confluência de fatores de risco, sobretudo HA, merecem atenção ainda maior na busca de IMS. Tal achado está de acordo com a orientação da *American Diabetes Association* (1998) e com grande número de estudos sugerindo que, em diabéticos, na presença de dois ou mais fatores de risco para DAC, está indicada a pesquisa de IMS (ALMEDA *et al.*, 2004; BARRET *et al.*, 1998; BARTHELEMY *et al.*, 2007; GOKCEL *et al.*, 2003).

No presente estudo, os indivíduos eram semelhantes entre si, no que diz respeito à idade, sexo, tabagismo, história familiar de doença coronariana e IMC, além de HDL-c e triglicérides. Nesse sentido, cabe destacar que o peso corporal, a glicemia de jejum, os níveis de colesterol total, LDL-c e triglicérides estavam acima dos limites recomendados, em todos os grupos, especialmente entre os diabéticos. O fato de que as metas para diabéticos são diferentes daquelas recomendadas para a população geral torna esses grupos relativamente diferentes, sendo o grupo diabético aquele que apresentou maior padrão de risco coronariano.

Existe também discussão entre as diversas publicações sobre o valor do reconhecimento da DAC não manifesta no paciente diabético, tendo em vista a implementação de medidas de intervenção, prognóstico e custo. A maioria dos autores admite, porém, que a IMS esteja ligada a aumento não só na morbidade, como na mortalidade, sendo a extensão da área de isquemia relacionada com futuros eventos cardíacos adversos (ALMEDA *et al.*, 2004; BARTHELEMY *et al.*, 2007; BAX *et al.*, 2006; BELLER, 2007; COSSON *et al.*, 2003; COSSON *et al.*, 2004; MATTOS *et al.*, 2005; SCOGNAMIGLIO *et al.*, 2006; VALENSI *et al.*, 2005; WACKERS *et al.*, 2004).

Um aspecto a ser considerado no presente estudo é a possibilidade de o TE falhar na detecção de DAC. Deste modo, a inclusão de coronariografia, exame considerado como padrão-ouro na detecção de DAC, certamente aumentaria a sensibilidade diagnóstica. No entanto, com o objetivo de triagem nesta população de risco, a realização do TE parece pertinente, por se tratar de um método de baixo custo, de fácil execução e com relativo poder preditivo de DAC.

## CONCLUSÃO

No presente estudo, a IMS apresentou maior prevalência em pacientes portadores de DM tipo 2 com HA associada, justificando a pesquisa rotineira de DAC nesse grupo de indivíduos, por meio do teste ergométrico, um procedimento eficaz e de baixo custo.

## REFERÊNCIAS

ALMEDA, F. Q.; KASON, T. T.; NATHAN, S.; KAVINSKY, C. J. Silent myocardial ischemia: concepts and controversies. **American Journal of Medicine**, New York, v. 116, p. 112-118, 2004.

ARAZ, M.; CELEN, Z.; AKDEMIR, I.; OKAN V. Frequency of silent myocardial ischemia in type 2 diabetic patients and the relation with poor glycemetic control. **Acta Diabetologica**, Berlin, v. 41, p. 38-43, 2004.

BARRET, E. J.; GINSBERG, H. N.; PAUKER, S. G.; RUTHERFORD, J. D.; SMITH JR, S. C.; YOUNG, L. H.; ZIMMERMAN, B. R. American Diabetes Association: Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 21, p. 1551-1559, 1998.

BARTHELEMY, O.; LE FEUVRE, C.; TIMSIT, J. Silent myocardial ischemia screening in patients with diabetes mellitus. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 51, p. 285-293, 2007.

BAX, J. J.; BONOW, R. O.; TSCHÖPE, D.; INZUCCHI, S. E.; BARRETT, E. The potential of myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification of asymptomatic patients with type 2 diabetes. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 48, p. 754-760, 2006.

BELLER, G.A. Noninvasive screening for coronary atherosclerosis and silent ischemia in asymptomatic type 2 diabetic patients is it appropriate and cost-effective? **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 49, p. 1918-1923, 2007.

BRUCE, R. A. Exercise testing of patients with coronary heart disease. Principles and normal standards for evaluation. **Annals of Clinical Research**, Saint Louis, v. 3, p. 323-332, 1971.

COSSON, E.; GUIMFACK, M.; PARIES, J.; PAYCHA, F.; ATTALI, J.R.; VALENSI, P. Are silent coronary stenoses predict-

able in diabetic patients and predictive of cardiovascular events? **Diabetes & Metabolism**, Paris, v. 29, p. 470-476, 2003.

COSSON, E.; PAYCHA, F.; PARIES, J.; CATTAN, S.; RAMADAN, A.; MEDDAH, D.; ATTALI, J. R.; VALENSI, P. Detecting silent coronary stenoses and stratifying cardiac risk in patients with diabetes: ECG stress test or exercise myocardial scintigraphy? **Diabetes & Metabolism**, Paris, v. 21, p. 342-348, 2004.

DAVIS, T. M. E.; FORTUN, P.; MULDER, J.; DAVIS, W. A.; BRUCE, D. G. Silent myocardial infarction and prognosis in a community-based cohort of Type 2 diabetic patients: the Fremantle Diabetes Study. **Diabetologia**, Berlin, v. 47, p. 395-399, 2004.

EGUCHI, K.; KARIO, K.; SHIMADA, K. Greater impact of co-existence of hypertension and diabetes on silent cerebral infarcts. **Stroke**, Dallas, v. 34, p. 2471-2474, 2003.

FALCONE, C.; NESPOLI, L.; GEROLDI, D.; GAZZARUSO, C.; BUZZI, M. P.; AUGUADRO, C.; TAVAZZI, L.; SCHWARTZ, P. J. Silent myocardial ischemia in diabetic and non-diabetic patients with coronary artery disease. **International Journal of Cardiology**, Amsterdam, v. 90, p. 219-227, 2003.

FORNENGO, P.; BOSIO, A.; EPIFANI, G.; PALLISCO, O.; MANCUSO, A.; PASCALE, C. Prevalence of silent myocardial ischemia in new-onset middle-aged type 2 diabetic patients without other cardiovascular risk factors. **Diabetic Medicine**, Chichester, v. 23, p. 775-779, 2006.

FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**, Washington, v. 18, p. 499-502, 1972.

GAZZARUSO, C.; SOLERTE, S. B.; DE AMICI, E.; MANCINI, M.; PUJIA, A.; FRATINO, P.; GIUSTINA, A.; GARZANITI, A. Association of the metabolic syndrome and insulin resistance with silent myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes mellitus. **American Journal of Cardiology**, New York, v. 97, p. 236-239, 2006.

GOKCEL, A.; AYDIN, M.; YALCIN, F.; YAPAR, A. F.; ERTORER, M. E.; OZSAHIN, A. K.; MUDERRISOGLU, H.; AKTAS, A.; GUVENER, N.; AKBABA, M. Silent coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. **Acta Diabetologica**, Berlin, v. 40, p. 176-180, 2003.

MATTOS, M. A.; TOLEDO, D. G.; MATTOS, C. E.; TURA, B. R. Estratificação dos pacientes de alto risco para eventos cardiovasculares. **Revista da SOCERJ**, Rio de Janeiro, v. 18, p. 57-62, 2005.

SARGIN, H.; OZISIK, M.; OZISIK, N. C. The prevalence of silent ischemia in Turkish patients with type 2 diabetes mellitus. **Tohoku Journal of Experimental Medicine**, Tokyo, v. 205, p. 351-355, 2005.

SCOGNAMIGLIO, R.; NEGUT, C.; RAMONDO, A.; TIENGO, A.; AVOGARO, A. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 47, p. 65-71, 2006.

TABIBIAZAR, R.; EDELMAN, S.V. Silent ischemia in people with diabetes: a condition that must be heard. **Clinical Diabetes**, New York, v. 21, p. 5-9, 2003.

VALENSI, P.; PARIÈS, J.; BRULPORT-CERISIER, V.; TORREMOCHA, F.; SACHS, R. N.; VANZETTO, G.; COSSON, E.; LORMEAU, B.; ATTALI, J. R.; MAR'ECHAUD, R.; ESTOUR,

B.; HALIMI, S. Predictive value of silent myocardial ischemia for cardiac events in diabetic patients. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 28, p. 2722-2727, 2005.

WACKERS, F. J. T.; YOUNG, L. H.; INZUCCHI, S. E.; CHYUN, D. A.; DAVEY, J. A.; BARRETT, E. J.; TAILLEFER, R.; WITTLIN, S. D.; HELLER, G. V.; FILIPCHUK, N.; ENGEL, S.; RATNER, R. E.; ISKANDRIAN, A. E. THE DETECTION OF ISCHEMIA IN ASYMPTOMATIC DIABETICS (DIAD) INVESTIGATORS. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 27, p. 1954-1961, 2004.

Enviado em 02/06/2008

Aprovado em 26/06/2008