

Fatores Associados a Anormalidades na Cintilografia de Perfusão Miocárdica de Pacientes Diabéticos

Factors Associated With Abnormalities On Myocardial Perfusion Scintigraphy In Diabetic Patients

Alfredo Lírio da Cruz¹; Álisson Carvalho de Freitas¹; Bianca Naomi Sada Watanabe¹; Helena Bigarella Nascimento¹; Heloisa Porath²; Luiz Antonio Fruet Bettini^{1,3}; Luciane Moreira^{1,4,5}; Marcos Germano Dopheide¹

¹Universidade Positivo, Curitiba, Paraná, Brasil. ²Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil. ³Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil. ⁴Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, Paraná, Brasil. ⁵Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Resumo

O diabetes melito é o maior fator de risco para doença arterial coronariana. Além da longa duração de diabetes, outros fatores, como presença de doença arterial periférica e tabagismo são fortes preditores para anormalidades na cintilografia de perfusão do miocárdio. O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto dos fatores de risco de pacientes diabéticos nos resultados da cintilografia de perfusão do miocárdio e comparar com os resultados de pacientes não diabéticos em uma clínica de medicina nuclear. Foi realizado um estudo transversal retrospectivo por meio da análise de prontuários de pacientes que realizaram cintilografia miocárdica no período de 2010 a 2019. Foram avaliados 34.736 prontuários. Analisando a fase de estresse da cintilografia de perfusão do miocárdio, os portadores de diabetes melito precisaram receber estímulo farmacológico duas vezes mais que os não diabéticos para sua realização. Também foram avaliados fatores que tivessem impacto negativo no resultado da cintilografia de perfusão do miocárdio, e foi visto que o diabetes melito (33,6%), a insulinoterapia (18,1%), a hipertensão arterial sistêmica (69,9%), a dislipidemia (53%), o sedentarismo (83,1%), o uso de estresse farmacológico (50,6%), a dor torácica típica (8,5%) e a angina limitante durante o teste (1,7%) estiveram associados significativamente ($p < 0,001$) a anormalidades neste exame.

Palavras-chave: Diabetes mellitus; Cintilografia de ventilação/perfusão; Fatores de risco.

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is the greatest risk factor for coronary artery disease. In addition to a long duration of diabetes, the presence of peripheral arterial disease and smoking are strong predictors of abnormalities on myocardial perfusion scintigraphy (MPS). This study aimed to assess the impact of risk factors in diabetic patients on MPS results and compare them with those of non-diabetic patients in a nuclear medicine clinic. A retrospective cross-sectional study was performed through the analysis of the medical records of patients who underwent MPS in 2010–2019. A total of 34,736 medical records were evaluated. Analyzing the stress phase of MPS, DM patients required two-fold more pharmacological stimulation than non-diabetic patients for MPS. Factors that negatively impact the MPS results were also evaluated, and DM (33.6%), insulin therapy (18.1%), systemic arterial hypertension (69.9%), dyslipidemia (53%), sedentary lifestyle (83.1%), use of pharmacological stress (50.6%), typical chest pain (8.5%), and limiting angina during the test (1.7%) were significantly associated ($p < 0.001$) with test abnormalities.

Keywords: Diabetes Mellitus; Ventilation-Perfusion Scan; Pharmacological Stress.

Introdução

O diabetes melito (DM) se tornou uma doença de alta prevalência, morbidade e mortalidade em todo o mundo e acarreta sérios problemas na saúde pública, especialmente em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento.¹ Atualmente, 382 milhões de pessoas vivem com DM e estima-se que, até 2035, tenhamos 592 milhões de pessoas com essa comorbidade,

sendo projetado para o Brasil em torno de 11 milhões de indivíduos.² Quanto à mortalidade, em 2013, cerca de 5,1 milhões de pessoas morreram em decorrência de complicações da doença.^{3,4} Todo esse salto de incidência acontece principalmente pelo envelhecimento da população, pelos novos hábitos alimentares, pela obesidade e pelo sedentarismo, que se tornaram práticas comuns da nossa atual sociedade.^{1,3}

Correspondência: Heloisa Porath •

Rua Padre Anchieta, 2.933 – Bigorrrilho. CEP 80730-000 – Curitiba, PR, Brasil.
E-mail: heloisa_porath@hotmail.com

Artigo recebido em 23/11/2021; revisado em 26/2/2022; aceito em 2/3/2022

DOI: 10.47593/2675-312X/20223501eabc274



Artigo Original

O diabetes é uma das doenças que mais apresentam complicações, tanto precoces quanto tardias, e todas com um prognóstico ruim, se não forem tratadas.^{5,6} O estudo Framingham aponta que diabéticos têm risco de duas a quatro vezes maior de desenvolver uma doença coronariana em relação aos indivíduos sem diabetes.⁷ Isso acontece porque o processo aterosclerótico em pacientes com DM evolui mais cedo e de forma mais acelerada do que na população em geral.^{2,8}

As principais causas de morte nos acometidos por DM são infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC), porém nem sempre os pacientes apresentam suspeita clínica compatível com esses eventos arteriais agudos, causando grande atraso no início do tratamento cardiovascular desses indivíduos.^{3,5} Haffner et al. estimam que o risco de morte em um período de 10 anos em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) e DM excede 70%, e, ainda, a taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares em pacientes diabéticos sem passado de IAM é semelhante à de pacientes sem DM tipo 2 com histórico de IAM. Além disso, a associação de DM e DAC também já é vista nos estágios iniciais de intolerância à glicose e glicemia de jejum anormal.^{6,9}

Assim, é importante perceber a relevância de um diagnóstico precoce desses pacientes, a fim de evitar desfechos negativos. Além da investigação dos fatores de risco tradicionais, o rastreamento de doença cardiovascular em pacientes diabéticos também deve ser complementado com outros exames, como eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma, teste ergométrico, cintilografia de perfusão do miocárdio (CPM) e ressonância nuclear magnética.¹⁰

A *American Diabetes Association* (ADA) recomenda que pacientes diabéticos com sintomas de coronariopatia, típicos ou atípicos, ou com ECG de repouso com alterações sugestivas de IAM devem ser submetidos a ecocardiograma ou CPM sob estresse físico ou farmacológico. No caso de assintomáticos, com idade acima de 35 anos, sedentários e que planejam iniciar atividade física, ou apresentando arteriopatia (periférica ou carotídea), ou pelo menos com dois fatores de risco (hipertensão arterial sistêmica – HAS –, dislipidemia, tabagismo, história familiar de IAM e albuminúria), o teste ergométrico é o exame mais indicado nesses casos.¹¹

Em quesitos de especificidade e sensibilidade, a CPM para avaliação de DAC apresenta valores de 74% e 88%, respectivamente. Ainda assim, a Diretriz Brasileira de Cardiologia Nuclear de 2020 ressalta que os pacientes com risco intermediário de doença isquêmica do coração se beneficiam mais com a CPM do que pacientes com baixo risco.^{12,13}

O estudo BARDOT (*Basel Asymptomatic High-Risk Diabetics' Outcome Trial*) multicêntrico, realizado com 400 pacientes diabéticos sem histórico ou sintomas para DAC, revelou que ser do sexo masculino, ter longa duração de diabetes, presença de doença arterial periférica, tabagismo e pressão arterial sistólica elevada foram preditores fortes para anormalidades na CPM. Quando mais de três fatores estavam presentes, 47% dos pacientes apresentaram cintilografia anormal. Além disso, durante o estudo, mostrou-se que 22% dos pacientes avaliados eram portadores de DAC silenciosa.⁶

Em contrapartida, o ensaio clínico DIAD (*Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics*) questiona a cintilografia

miocárdica como exame de rastreio. Nesse estudo, foram avaliados 1.123 pacientes com diabetes tipo 2 sem sintomas de doença coronariana e sem doença coronariana previamente reconhecida, e observou-se que a taxa de eventos cardíacos foi pequena e não foi significativamente reduzida pelo rastreamento de isquemia miocárdica com cintilografia de perfusão com adenosina durante um seguimento de 4,8 anos.⁷

Assim, o objetivo deste trabalho foi comparar o impacto dos fatores de risco cardiovascular nos resultados da CPM entre pacientes diabéticos e não diabéticos.

Métodos

Foi realizado um estudo clínico, retrospectivo, transversal e observacional por meio da análise de prontuários de pacientes que realizaram cintilografia miocárdica no período de fevereiro de 2010 a maio de 2019 em um serviço privado de medicina nuclear na cidade de Curitiba (PR).

Nesse intervalo, 44.584 pacientes realizaram a CPM. Destes, 9.848 foram removidos devido aos critérios de exclusão (história de DAC prévia, cardiopatias congênitas, idade inferior a 18 anos e *status* de diabetes desconhecido). A amostra final foi de 34.736 pacientes, dividindo-a em dois grupos, sendo 7.968 (22,9%) diabéticos e 26.768 (77,1%) não diabéticos.

As variáveis coletadas e analisadas foram: resultado do exame de imagem (fibrose e isquemia), idade, índice de massa corporal (IMC), presença de HAS (documentação prévia de pressão arterial > 140x90mmHg em duas ou mais ocasiões e/ou história de uso de medicamentos anti-hipertensivos), DM (documentação prévia de glicemia de jejum > 126mg/dL ou glicemia > 200mg/dL após teste oral de tolerância à glicose ou hemoglobina glicada maior 6,5% e/ou história de uso de medicamentos hipoglicemiantes), dislipidemia (lipoproteína de baixa densidade-colesterol – LDL-colesterol – > 100mg/dL, taxa de triglicérides > 150mg/dL e/ou lipoproteína de alta densidade-colesterol – HDL-colesterol – < 45mg/dL), tabagismo, sedentarismo (atividade física aeróbica menor que 30 minutos três vezes por semana), dor torácica (típica ou atípica), história familiar positiva para DAC, uso de insulina, necessidade de estímulo farmacológico na fase de estresse do exame e presença de angina (conforme o índice de angina, que avalia a presença de angina durante o teste ergométrico e sua limitação ao exame).

A cintilografia de perfusão miocárdica foi realizada por técnica tomográfica de emissão de fótons (SPECT), em que foram obtidas imagens tridimensionais e tomográficas do coração (nos eixos longo horizontal, longo vertical e curto) após exercício isotônico em esteira ergométrica, ou estresse farmacológico em caso de pacientes incapazes de realizar exercício, e em repouso, 60 minutos após a aplicação endovenosa do radiotraçador Sestamibi-99mTc. Defeitos transitórios ou persistentes de perfusão foram considerados critérios para o diagnóstico de doença isquêmica do miocárdio, e a presença desses defeitos categorizava a cintilografia como positiva.

As informações foram armazenadas num banco de dados e, posteriormente, analisadas com o *software* Stata. As variáveis qualitativas foram representadas por frequência absoluta (n)

e relativa (%), e as variáveis quantitativas foram expressas como média e desvio-padrão. As diferenças entre as variáveis quantitativas foram calculadas pelo teste *t* de Student. As diferenças entre as variáveis qualitativas foram calculadas por meio do teste do qui-quadrado ou do teste exato de Fisher quando indicado. Foi adotado o nível de significância de $p < 0,05$ (5%).

Este trabalho foi autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Positivo (Parecer da Plataforma Brasil: 4.316.693). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido não foi necessário por se tratar de um estudo retrospectivo somente com coleta de dados do prontuário, além de não oferecer risco ao paciente e não interferir no tratamento direta ou indiretamente.

Resultados

Dos 34.736 pacientes avaliados, 7.968 (22,9%) eram diabéticos e, destes, 2.602 (32,6%) mostraram alteração na CPM (fibrose e/ou isquemia). Enquanto nos 26.768 (77,1%) não diabéticos avaliados, 19,2% apresentaram cintilografia anormal (Tabela 1).

As médias de idade e IMC foram estatisticamente maiores entre os portadores de diabetes ($p < 0,001$). Houve maior prevalência de HAS, dislipidemia e sedentarismo ($p < 0,001$) e necessidade de se realizar o exame com estresse farmacológico entre os pacientes diabéticos. Além disso, o tabagismo ($p < 0,001$) e o sexo masculino ($p = 0,047$) foram mais prevalentes entre os não diabéticos (Tabela 2).

Em relação à sintomatologia (Tabela 3), a maior parte da amostra era assintomática, e a dor torácica atípica foi mais prevalente que a típica em ambos os grupos. Na população estudada, 33.328 (95,9%) pacientes não manifestaram dor durante o estresse cardiovascular (95,8% dos não diabéticos e 96% dos diabéticos). Em ambos os grupos, 0,5% dos pacientes apresentaram angina com limitação do teste e pouco mais de 3% tiveram angina sem limitação do exame ($p = 0,88$).

Ao se compararem os pacientes com a CPM alterada e não alterada (Tabela 4), observa-se que o primeiro grupo apresentou maior taxa de diabéticos, insulino dependentes, idade mais elevada, maior IMC, HAS, dislipidemia, sedentarismo, uso de estresse farmacológico, dor torácica e angina durante o teste ergométrico ($p < 0,001$). Também foi

Tabela 2 – Perfil dos pacientes diabéticos e não diabéticos que realizaram a cintilografia de perfusão miocárdica.

Variáveis	Não diabéticos (n=26.798; 77,1%)	Diabéticos (n=7.968; 22,9%)	Valor p
Idade, anos	60,03±12,91	64,92±10,58	<0,001
Sexo masculino (16.564 - 47,68%)	12.842 (48,0%)	3.722 (46,7%)	0,047
IMC	27,62 ± 4,82	29,60 ± 5,28	<0,001
HAS	14.368 (53,7%)	6.296 (79,0%)	<0,001
Dislipidemia	12.277 (45,9%)	5.000 (62,8%)	<0,001
História familiar de DAC	4.769 (17,8%)	1.370 (17,2%)	0,2
Sedentarismo	20.315 (75,9%)	6.385 (80,1%)	<0,001
Tabagismo atual	2.663 (9,9%)	681 (8,5%)	<0,001
Estresse farmacológico	7.202 (26,9%)	3.089 (38,8%)	<0,001
Insulinoterapia	---	1.125 (14,1%)	---

IMC: índice de massa corpórea; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DAC: Doença arterial coronariana.

Tabela 3 – Sintomas apresentados pelos pacientes diabéticos e não diabéticos que realizaram a cintilografia de perfusão miocárdica.

Variáveis	Não diabéticos (n=26.798; 77,1%)	Diabéticos (n=7.968; 22,9%)	Valor p
Dor torácica			0,002
Ausente	18.221 (68,3%)	5.511 (69,5%)	
Atípica	7.011 (26,3%)	1.947 (24,5%)	
Típica	1.439 (5,4%)	474 (6,0%)	
Índice de angina			0,88
Ausência de dor	25.654 (95,8%)	7.647 (96,0%)	
Angina não limitante	969 (3,6%)	280 (3,5%)	
Angina limitante	144 (0,5%)	41 (0,5%)	

possível observar que o sexo masculino foi mais prevalente entre aqueles sem anormalidades no exame ($p < 0,001$), e o tabagismo e a história familiar de DAC não apresentaram diferenças com significância estatística.

Discussão

Quando se pensa em DM e no efeito que ela tem no sistema cardiovascular, fala-se em fatores de risco e atribui-se à aterosclerose o papel central na etiologia dos eventos isquêmicos cardíacos. A hipótese para a lesão inicial da aterosclerose é baseada na disfunção endotelial, que se apresenta como um marcador precoce de doenças cardiovasculares.¹⁴

Constituem-se fatores de risco cardiovascular tradicionais todos os perturbadores do metabolismo oxidativo desse tecido ou os agentes agressores dele, que também foram vistos neste trabalho: idade, sexo masculino, HAS, dislipidemia, hiperglicemia, sedentarismo, excesso de peso.^{14,15}

Apesar do tabagismo e da história familiar de DAC também serem fatores de risco já consagrados na literatura, estes não apresentaram significância estatística no estudo. Sugere-se que a falta de informações sobre carga tabágica e de conhecimentos sobre as doenças que afetam seus familiares foram condições que interferiram no resultado da pesquisa.

Tabela 1 – Resultados da cintilografia de perfusão do miocárdio.

Resultados	Alterada		Não alterada		p<0,001
	Diabéticos	Não diabéticos	Diabéticos	Não diabéticos	
	2.602 (32,7%)	5.144 (19,2%)	3.089 (67,3%)	21.624 (80,8%)	
Alterações					p<0,001
Fibrose+Isquemia	97 (1,2%)	203 (0,8%)	---	---	
Fibrose	129 (1,6%)	331 (1,2%)	---	---	
Isquemia	2.376 (29,8%)	4.610 (17,2%)	---	---	

Artigo Original

Tabela 4 – Comparação da presença de alteração na Cintilografia de perfusão miocárdica de acordo com os fatores de risco.

Variáveis (n, %)	Resultado da CPM		Valor p
	Alterada (n= 7.746; 22,2%)	Não alterada (n= 26.990; 77,7%)	
Diabetes	2.602 (33,6%)	5.366 (19,9%)	<0,001
Insulinoterapia	471 (18,1%)	654 (12,2%)	<0,001
Idade	66,21 ± 11,92	59,70 ± 12,39	<0,001
Sexo masculino	3.251 (42,0%)	13.313 (49,3%)	<0,001
IMC	28,50 ± 5,17	27,95 ± 4,94	<0,001
HAS	5.414 (69,9%)	15.250 (56,5%)	<0,001
Dislipidemia	4.109 (53,0%)	13.168 (48,8%)	<0,001
História familiar de DAC	1.354 (17,5%)	4.785 (17,7%)	0,61
Sedentarismo	6.438 (83,1%)	20.262 (75,1%)	<0,001
Tabagismo	776 (10,0%)	2.568 (9,5%)	0,19
Estresse farmacológico	3.907 (50,6%)	6.384 (23,7%)	<0,001
Dor torácica			<0,001
Ausente	4.960 (64,5%)	18.772 (69,8%)	
Atípica	2.080 (27,0%)	6.878 (25,6%)	
Típica	654 (8,5%)	1.259 (4,7%)	
Índice de Angina			<0,001
Ausência de dor	7.077 (91,4%)	26.224 (97,2%)	
Angina não limitante	536 (6,9%)	713 (2,6%)	
Angina limitante	133 (1,7%)	52 (0,2%)	

CPM: Cintilografia de perfusão miocárdica; IMC: Índice de massa corpórea; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DAC: Doença arterial coronariana.

A disfunção endotelial tem sido documentada no paciente portador de DM, em indivíduos com resistência à insulina ou com alto risco para desenvolver DM do tipo 2. Tais pacientes requerem acompanhamento multidisciplinar para frear o avanço das complicações da DM e avaliar o prognóstico no atual estágio de acometimento dessa doença crônica.¹⁴

Analisando a amostra, vê-se que a DM é um fator de risco tão importante que se sobressai em relação aos demais. De todas as variáveis analisadas, o DM se apresenta como fator de risco alarmante, de forma isolada ou em combinação, em comparação aos outros fatores de risco aqui apresentados.

Durante o exame, para avaliar a resposta cardíaca ao esforço, os pacientes são submetidos ao teste ergométrico ou farmacológico. Sabe-se que pacientes com DM podem ser incapazes de completar um teste de esforço limitado por sintomas devido à obesidade, doença vascular periférica ou neuropatia periférica, sendo necessário o estresse farmacológico. Neste estudo, o uso de estresse farmacológico e a presença de dor torácica foram realmente maiores em pacientes diabéticos e estão atrelados a mais alterações na CPM, em comparação aos não diabéticos.⁷

Nos estudos de Caobelli et al. e Bourque et al., também se

discute a relação existente entre esses fatores. Ambos afirmam que a maior necessidade do estresse farmacológico está relacionada à presença de mais comorbidades e limitações físicas e, consequentemente, a um pior prognóstico. Caobelli et al. reforçam que os diabéticos são justamente aqueles que costumam ter piores condições de saúde (presença de doença arterial periférica, menor capacidade aeróbica, força reduzida em relação aos pacientes saudáveis, entre outros). Ressaltam também que, quanto maior a duração do DM, maiores a limitação e o risco de complicações.^{16,17}

O presente estudo apresenta alguns vieses que tornam seu objetivo limitado. O primeiro deles seria o da amostragem, visto que os indivíduos que realizaram a CPM possuíam indicação clínica, não tendo sido selecionados aleatoriamente na população. Outro desafio foi a escassez de dados sobre medicações de uso contínuo, tempo de evolução da DM, carga tabágica, perfil lipídico completo, controle adequado das comorbidades e sintomas relacionados aos resultados da cintilografia. Ressaltamos que o perfil dos pacientes da amostra, por possuir múltiplas comorbidades e devido à necessidade de mais atenção com a saúde, traz consigo um viés de cuidado. Pacientes com DM estão mais habituados a consultas médicas frequentes e à atenção maior com sua saúde, podendo esse zelo ocasionar alterações estatisticamente significativas.

Conclusão

Ao comparar diabéticos e não diabéticos, percebeu-se que o primeiro grupo possui maior prevalência de fatores de risco e anormalidades na cintilografia de perfusão do miocárdio. Assim, foi visto que diabetes, sedentarismo, hipertensão arterial, dislipidemia, dor torácica típica, angina limitante durante o estresse farmacológico, necessidade de estresse farmacológico e insulinização têm influência significativa nos resultados do exame. Além disso, os portadores de diabetes melito têm maior necessidade de estímulo farmacológico para realização do exame em comparação aos não diabéticos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: LAF Bettini; MG Dopheide; Obtenção de dados: AC Freitas, LAF Bettini; Análise e interpretação dos dados: MG Dopheide, H Porath; Análise estatística: AL Cruz, BS Watanabe; Redação do manuscrito: BS Watanabe, AC Freitas; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: HB Nascimento, H Porath, L Moreira.

Conflito de interesses

Os autores declaram não terem conflitos de interesse.

Referências

- Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):137-49. doi: 10.1016/j.diabres.2013.11.002
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004;27(5):1047-53. doi: 10.2337/diacare.27.5.1047.
- International Diabetes Federation (IDF). *Diabetes atlas.* 6th ed. Bruxelas, Bélgica: IDF; 2013.
- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of

- diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(1):4-14. doi: 10.1016/j.diabres.2009.10.007.
5. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al.; Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care.* 2004;27(8):1954-61. doi: 10.2337/diacare.27.8.1954. Erratum in: *Diabetes Care.* 2005;28(2):504.
6. Zellweger MJ, Maraun M, Osterhues HH, Keller U, Müller-Brand J, Jeger R, et al. Progression to overt or silent CAD in asymptomatic patients with diabetes mellitus at high coronary risk: main findings of the prospective multicenter BARDOT trial with a pilot randomized treatment substudy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(10):1001-10. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.07.010
7. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al.; DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301(15):1547-55. doi: 10.1001/jama.2009.476.
8. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375(9733):2215-22. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9. Erratum in: *Lancet.* 2010;376(9745):958. Hillage, H L [corrected to Hillege, H L].
9. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä 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(4):229-34. doi: 10.1056/NEJM199807233390404
10. Falludi AA, Izar CO, Saraiva JF, Bianco HT, Chacra AP, Bertoluci MC, et al. Diretriz brasileira baseada em evidências sobre prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes: posicionamento da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). *Arg Bras Cardiol.* 2017;109(6). doi: https://doi.org/10.5935/abc.20170188
11. ADA – American Diabetes Association. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1):S46–S60. Doi:10.2337/dc19-S005. http://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1/S46.full-text.pdf
12. Grossman GB. O papel da cintilografia miocárdica na avaliação da cardiopatia isquêmica. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande Do Sul.* 2009 [citado 2022 Mar 17];XVII(16). Disponível em: http://sociedades.cardiol.br/sbc-rs/revista/2009/16/pdf/O_Papel_da_cintilografia_miocardica.pdf
13. Mastrocola LE, Amorim BJ, Vitola JV, Brandão SC, Grossman GB, Lima RS, et al. Update of the Brazilian Guideline on Nuclear Cardiology - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020 [citado 2022 Mar 17];114(2):325-429. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/fz9qLY36jNTQVgwNQqzTNx/?lang=en&format=pdf>
14. Wajchenberg BL. Disfunção Endotelial no Diabetes do Tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002;46(5):514-9. doi: https://doi.org/10.1590/S0004-27302002000500004
15. Monteiro Júnior FC, Cunha FS, Salgado Filho N, Barbosa JB, Furtado JR, Ferreira PA, et al. Prevalência de fatores de risco coronarianos e alterações da perfusão miocárdica à cintilografia em pacientes diabéticos assintomáticos ambulatoriais. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(5):306-11. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2007001700005>
16. Caobelli F, Haaf P, Chronis J, Haenny G, Brinkert M, Pfisterer ME, et al. Basel Asymptomatic High-Risk Diabetics' Outcome Trial (BARDOT) Investigators. Prognostic Usefulness of Cardiac Stress Test Modalities in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Underwent Myocardial Perfusion Scintigraphy (from the Basel Asymptomatic High-Risk Diabetics' Outcome Trial). *Am J Cardiol.* 2017;120(7):1098-103. doi: doi: 10.1007/s00259-021-05349-5
17. Bourque JM, Patel CA, Ali MM, Perez M, Watson DD, Beller GA. Prevalence and predictors of ischemia and outcomes in outpatients with diabetes mellitus referred for single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(3):466-77. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000259.