UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

IGOR LOBÃO BARBOSA

**ISQUEMIA MIOCÁRDICA EM ASSINTOMÁTICOS SUBMETIDOS À
ECOCARDIOGRAFIA SOB ESTRESSE PELO ESFORÇO FÍSICO**

Aracaju
2015

IGOR LOBÃO BARBOSA

**ISQUEMIA MIOCÁRDICA EM ASSINTOMÁTICOS SUBMETIDOS
À ECOCARDIOGRAFIA SOB ESTRESSE PELO ESFORÇO FÍSICO**

Monografia apresentada ao colegiado do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em Medicina.

Orientadora:

Prof^ª Dr^ª Joselina Luzia Menezes Oliveira

Aracaju

2015

IGOR LOBÃO BARBOSA

**ISQUEMIA MIOCÁRDICA EM ASSINTOMÁTICOS SUBMETIDOS À
ECOCARDIOGRAFIA SOB ESTRESSE PELO ESFORÇO FÍSICO**

Monografia apresentada ao colegiado do curso de
Medicina da Universidade Federal de Sergipe,
como requisito parcial para obtenção do grau de
bacharel em Medicina.

Orientadora:
Profª Drª Joselina Luzia Menezes Oliveira

Aprovada em ____/____/____

Autor: _____

Igor Lobão Barbosa

Orientadora: _____

Profª Drª Joselina Luiza Menezes Oliveira

Aracaju
2015

“No que diz respeito ao empenho, ao compromisso, ao esforço, à dedicação, não existe meio termo. Ou você faz uma coisa bem feita ou não faz.”

(Ayrton Senna)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por me proporcionar saúde, sabedoria e perseverança na realização deste trabalho.

A Dra. Joselina, cujos ensinamentos transcendem o campo da medicina, uma pesquisadora dedicada, uma médica humana, uma professora amiga e uma orientadora para vida. Obrigado pelos ricos ensinamentos.

A Dr. Enaldo, pela paciência com a qual ensinou seu grandioso conhecimento estatístico.

A Camila, minha noiva, pelas noites em claro escrevendo esse trabalho junto comigo. Sem você tudo teria sido muito mais difícil.

A minha mãe, meu espelho na medicina. Minha referência de ética, caráter e dedicação.

Agradeço por fim a todos os pacientes que se voluntariaram para participar deste trabalho, contribuindo imensamente para o conhecimento científico.

LISTA DE ABREVIATURAS

ATP – Trifosfato De Adenina

BER – Bicicleta Ergométrica

CAC – Cálcio na Artéria Coronária

CD – Coronária Descendente

CF – Classe Funcional

CV – Cardiovascular(es)

CX – Circunflexa

DA – Descendente Anterior

DAC – Doença Arterial Coronária

DCV – Doença(s) Cardiovascular(es)

DM – Diabetes Mellitus

DP – Descendente Posterior

ECG – Eletrocardiograma

EEF – Ecocardiografia sob estresse Físico

ES – Ecocardiografia sob estresse

FC – Frequência Cardíaca

FR – Fator de Risco

FEVE – Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

FRDE – Fatores Relaxantes Derivados Do Endotélio

FCDE – Fatores Constrictores Derivados Do Endotélio

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HVE – Hipertrofia Ventricular Esquerda

IAM – Infarto Agudo do miocárdio

IC – Insuficiência Cardíaca

IMC – Índice de Massa Corpórea

PA – Pressão Arterial

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PAS – Pressão Arterial Sistólica

RFC – Reserva De Fluxo Coronário

SUS – Sistema Único de Saúde

TCE – Tronco coronariano esquerdo

TE – Teste Ergométrico

VD – Ventrículo Direito

VE – Ventrículo Esquerdo

ÍNDICE DE TABELAS, FIGURAS E ANEXOS

TABELAS

TABELA 1. Características clínicas da população de estudo quanto à presença de lesão aterosclerótica

TABELA 2. Achados estruturais e funcionais da EEF em pacientes positivos para isquemia miocárdica e submetidos à cineangiocoronariografia

TABELA 3. Regressão logística multivariada com parâmetros associados à presença de lesão aterosclerótica à cineangiocoronariografia.

FIGURAS

FIGURA 1. A Cascata isquêmica

FIGURA 2. Resultado da EEF em assintomáticos positivos para isquemia miocárdica e submetidos à cineangiocoronariografia

FIGURA 3. Paciente, do sexo masculino, 57 anos de idade com CI (85% da máxima prevista para a idade FC = 139 batimentos por minuto). Ele alcançou FC = 110 batimentos por minuto. Na EEF, foram observados septo apical acinético e segmento ântero-apical hipocinético e o CATE demonstrou estenose coronariana superior a 50%.

FIGURA 4: Paciente, do sexo masculino, 57 anos de idade com CI (85% da máxima prevista para a idade FC = 139 batimentos por minuto). Ele alcançou FC = 114 batimentos por minuto. Na EEF, foram observados septo infero-medial acinético e segmento infero-apical hipocinético e o CATE demonstrou estenose coronariana direita superior a 70%.

ANEXOS:

ANEXO 1. Questionário da coleta de dados

ANEXO 2. Termo de consentimento livre e esclarecido

SUMÁRIO

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	11
I. Introdução.....	11
II. Doença arterial coronariana (DAC).....	12
2.1. O impacto da doença arterial coronariana.....	12
2.2. Anatomia e fisiologia coronariana.....	13
2.3. Fisiopatologia da doença arterial coronariana.....	17
2.4. O papel da EEF no diagnóstico e prognóstico da DAC.....	19
III. Assintomáticos.....	22
3.1. Assintomáticos e fatores de risco.....	22
3.2. Métodos diagnósticos de DAC em assintomáticos.....	23
3.3. Assintomáticos à Ecocardiografia sob Estresse.....	25
IV. Ecocardiografia sob Estresse pelo Esforço Físico(EEEF).....	29
4.1. Valor diagnóstico.....	32
V. A cascata Isquêmica.....	33
VI. Isquemia miocárdica.....	35
VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36
NORMAS PARA PUBLICAÇÃO.....	56
ARTIGO ORIGINAL.....	65
Resumo.....	66
Abstract.....	66
Introdução.....	67
Métodos.....	68
Resultados.....	72
Discussão.....	73
Limitações.....	76

Conclusão.....	76
Referências Bibliográficas.....	76
Tabelas.....	81
Figuras.....	84
Anexos.....	86

REVISÃO DE LITERATURA

I. INTRODUÇÃO

A doença arterial coronariana (DAC) é a causa mais comum de morbimortalidade nos países ocidentais (LLOYD-JONES, 2009). A disponibilidade de opções terapêuticas eficazes do ponto medicamentoso, intervencionista, assim como cirúrgico, torna importante a identificação de pacientes sob risco aumentado de eventos cardiovasculares (JAHNKE, 2007). Dessa forma, a avaliação do prognóstico é essencial para selecionar o manejo apropriado dos pacientes com DAC conhecida ou suspeita (PUNDZIUTE, 2007). Apesar de o padrão-ouro para o diagnóstico de DAC ser a cineangiocoronariografia, técnicas não invasivas desempenham um importante papel no direcionamento para procedimentos diagnósticos e terapêuticos invasivos, além de estarem associadas a menor morbidade e custo (SCANLON, 1999).

O teste ergométrico (TE) é o exame não invasivo inicial recomendado para o diagnóstico e estratificação de risco de pacientes com suspeita de DAC (ROGER, 1998; GORAYA, 2000; GIBBONS, R. J., 2002), porém, está estabelecido na literatura que as alterações da motilidade segmentar do ventrículo esquerdo detectadas a partir da ecocardiografia sob estresse físico (EEF) aparecem mais precocemente na cascata isquêmica do que a angina ou alterações do segmento ST (PICANO, 2003). Dessa forma, pacientes com suspeita de DAC que não desenvolvem angina ou anormalidades eletrocardiográficas durante o TE podem ter um risco baixo para eventos cardíacos, entretanto a menor sensibilidade desse teste na detecção de DAC obstrutiva pode implicar potencialmente uma falha na identificação de pacientes de risco (BOUZAS-MOSQUERA, 2009).

A EEF apresenta boa acurácia para detecção de DAC, com maior sensibilidade e especificidade para o seu diagnóstico em relação ao eletrocardiograma, ao TE e ao ecocardiograma em repouso, além de apresentar valor adicional na localização e quantificação da isquemia miocárdica (CHEITLIN, 2003). A extensão da isquemia e a severidade das alterações de motilidade das paredes do miocárdio, medidas no pico do esforço do protocolo do EEF, são consideradas preditores independentes e cumulativos do prognóstico de pacientes com DAC, fornecendo informação prognóstica adicional ao TE padrão (ELHENDY, 2004). A

severidade da disfunção ventricular induzida pelo exercício é considerada a principal variável prognóstica (D'ANDREA, 2005).

Estudos prévios têm indicado claramente o valor do EEF na predição de mortalidade e eventos cardiovasculares (ARRUDA, 2001; ARRUDA, 2001; ARRUDA-OLSON, 2002; ELHENDY, 2004; MCKEOGH, 2007; OLIVEIRA, 2007; OLIVEIRA, 2009; YAO, 2009), porém não existem na literatura trabalhos que abordem o valor prognóstico da EEF em pacientes com probabilidade pré-teste intermediária de DAC e TE normal.

II. DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA (DAC)

2.1. O impacto da Doença Arterial Coronariana

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, DAC constitui a principal causa de morte em todo o mundo. Isso mostra a imperiosa necessidade de adoção de medidas preventivas, assim como formas de identificação precoce dos seus portadores. Nos últimos anos, um maior controle dos fatores de risco e o avanço tecnológico no diagnóstico e na terapêutica tem proporcionado impacto significativo na redução da morbimortalidade desta patologia (RASSI, 2004; XAVIER, 2004). Medidas orientadas pelas diretrizes nacionais e internacionais, como hábitos alimentares saudáveis, prática regular de exercícios físicos, uso continuado de medicamentos – ácido acetilsalicílico, betabloqueadores, estatinas e inibidores da enzima conversora da angiotensina – são exemplos de intervenções que corroboraram com a redução da morbidade e da mortalidade CV (LEITE e QUADROS, 2007; SMITH e BLAIR, 2001).

Segundo o DATASUS, em 2005, no Brasil 1.181.612 internações hospitalares por doenças do aparelho circulatório foram registradas. É a doença que mais mata no Brasil, contribuindo com mais de 30% dos óbitos, dos quais cerca de 54% acometeram o sexo masculino, sendo a doença cardíaca isquêmica cardíaca a enfermidade com maior representatividade no número de mortes e nos custos hospitalares para o. Estima-se que, anualmente, ocorram 300.000 a 400.000 casos de infarto agudo do miocárdio, com aproximadamente 60.000 mortes por ano. Graças aos avanços tecnológicos utilizando terapias

de reperfusão coronariana, as taxas de mortalidade hospitalar caíram de 30% para 6 a 10% SUS (DATASUS, 2005).

O envelhecimento da população e o **estilo de vida moderno** colaboram para que esses níveis de DAC ainda se mantenham tão expressivos (RASSI, 2004). O crescimento ainda acelerado da incidência das DCV em países em desenvolvimento representa uma das questões de saúde pública mais relevantes da atualidade. Estima-se que em 2020 as DCV ainda vão liderar o ranking de óbitos e custos no mundo, apesar das crescentes pesquisas com finalidade de combater esse entrave que atinge toda a população (LOTUFO, 2005).

Muitos recursos e esforços têm sido gastos com o intuito de atrasar a evolução da miocardiopatia isquêmica e aumentar a quantidade e a qualidade de vida dos pacientes. Essas medidas se estendem desde simples drogas medicamentosas à marca-passos, ressinchronizadores, dispositivos de assistência circulatória, “corações artificiais” e técnicas consagradas como a angioplastia e a revascularização cirúrgica do miocárdio. Entretanto, de maneira não infrequente, a doença pode ser refratária à terapêutica escolhida. Na tentativa de reversão desta realidade, métodos baseados na regeneração miocárdica através de terapia celular vêm sendo desenvolvidos. Embora ainda em fase inicial de investigação e pesquisa, a terapia celular tem-se mostrado como uma terapêutica promissora e consiste em uma nova e potencial alternativa terapêutica futura para a DAC (LEITE e QUADROS, 2007).

2.2. Anatomia e Fisiologia coronariana

O coração é um órgão aeróbico e o aporte adequado de oxigênio é fundamental para ele manter seu metabolismo basal e sua atividade elétrica contrátil. A integridade do sistema coronariano representa a preservação dessa contratilidade, e sua alteração reduz a função cardíaca como bomba, que, ao final, gera uma queda da perfusão dos órgãos periféricos e do próprio miocárdio (CANTY, 2010; LOPES, 2009)

As artérias principais que irrigam esse sistema distribuem-se pela superfície epicárdica do coração e, ao decorrer do seu trajeto, emite ramos que penetram no músculo cardíaco em direção à região endocárdica e culminam em uma rede capilar que leva sangue oxigenado para as camadas cardíacas mais profundas (CESAR E FERREIRA, 2004).

Os primeiros ramos emergentes da artéria aorta – logo acima do plano valvar aórtico – são as artérias coronárias, originadas da raiz aórtica, onde existem dois óstios que dão origem à coronária direita e à coronária esquerda. A coronária direita (CD) emerge do seio de valsalva anterior direito, penetra no sulco atrioventricular direito e curva-se ao redor da borda do coração. É responsável por irrigar o ventrículo direito (VD), a porção basal do septo, e a parede ínfero-posterior do ventrículo esquerdo (VE). Segundo a literatura, em 70 a 85% da população é tida como a coronária dominante, pois emite ramos posteriores – descendente posterior, ventricular posterior e a artéria do nó atrioventricular – que perfundem a parede interventricular inferior. Ela ainda emite outros ramos como a artéria do cone, a artéria do nó sinusal e os ramos marginais direitos. Já a coronária esquerda – conhecida por troco coronário esquerdo (TCE) – se inicia no seio de valsalva esquerdo e, a nível do sulco atrioventricular, se divide em seus dois ramos principais: A artéria descendente anterior (DA) e a artéria circunflexa (CX). A DA irriga quase toda a parede anterior, o septo interventricular e a região apical do VE. Dela emerge as artérias septais e os ramos diagonais primário e secundário. A CX emite os ramos marginais esquerdos e irriga, sobretudo, a parede lateral do VE. Em 8 a 15% da população irriga também a porção basal do septo e a parede ínfero-basal e, por isso, é tida como artéria dominante. Vale frisar que em 2 a 7% dos casos existem uma codominância ou uma dominância balanceada entre CD e CX, sendo que CD origina o ramo descendente posterior e CX origina a ventricular posterior ou, eventualmente, dá origem a outra DP (CESAR E FERREIRA, 2004; PIMENTEL, 1988).

O sistema venoso coronariano segue a distribuição das coronárias principais até a formação da grande veia cardíaca, e drena no seio coronário localizado no átrio direito. Para complementar a circulação cardíaca, existe ainda uma rede de vasos microscópicos presentes desde o nascimento que estabelecem conexões anastomóticas entre vasos ou segmentos da mesma artéria coronária (circulação colateral homocoronária) ou de vasos distintos (circulação colateral heterocoronária). De início esses vasos encontram-se colabados e não têm papel funcional, entretanto, a partir de um certo estímulo, esses vasos se abrem e se proliferam até formar novas artérias e arteríolas para restabelecer o fluxo sanguíneo nos territórios comprometidos. Os estímulos responsáveis pela formação e desenvolvimento da circulação coronária colateral não são todos conhecidos. A hipóxia é considerada o maior fator, e acredita-se que episódios transitórios de isquemia, habitualmente ocasionados por obstrução total ou subtotal de uma coronária, servem para estimular a formação dessas colaterais. Vale destacar que cada pessoa tem um padrão de colaterais diferente, e isso pode

explicar a diferença clínica manifestada por duas pessoas diferentes com o mesmo grau de estenose coronariana. Acredita-se que aqueles indivíduos capazes de desenvolver a circulação colateral possuem melhores parâmetros clínicos e de função ventricular, e do ponto de vista funcional, isso pode ser suficiente para suprir a circulação comprometida, porém, com frequência, não evita o aparecimento de isquemia no esforço (CESAR E FERREIRA, 2004; PIMENTEL, 1988).

A perfusão cardíaca é dependente da correta interação entre a condução de oxigênio e fluxo coronário. A circulação coronariana se comprometerá caso o transporte de O₂ pelas hemácias esteja comprometido: ou por uma redução na concentração sérica destas – como nos casos de anemia – ou por alteração da sua funcionalidade – como nas hemoglobinopatias, anemia falciforme, intoxicação por monóxido de carbono. Contudo, é o fluxo sanguíneo coronariano o principal responsável por controlar a oferta de O₂ ao coração ao aumentar o aporte de sangue nas coronárias. Essa capacidade fisiológica do leito arteriolar miocárdico de conseguir fornecer uma quantidade adicional de sangue oxigenado ao miocárdio para suprir a demanda metabólica aumentada é definida por reserva coronariana. Em indivíduos normais, essa reserva coronariana consegue aumentar o fluxo de sangue em até 6 vezes. Durante o esforço físico, ela mantém equilibrada a relação oferta x consumo de O₂, evitando o surgimento de isquemia. (CESAR E FERREIRA, 2004; PIMENTEL, 1988; CANTY, 2010).

O enchimento coronário, diferente de todos os outros leitos vasculares, ocorre durante a diástole, uma vez que é o momento em que o óstios coronarianos estão sob maior pressão, devido ao fechamento das cúspides aórticas. Isso mostra que a perfusão coronariana intimamente ligada à sua duração. Episódios de taquicardia, relaxamento tardio ou anormalidades de condução comprometem a perfusão coronariana, pois encurtam a diástole (CANTY, 2010).

O fluxo coronariano é determinado diretamente pela pressão de perfusão (diferença de pressão sanguínea entre a raiz da aorta e o átrio direito) e inversamente pelo somatório das resistências dos vasos cardíaco epicárdicos, intramiocárdicos e arteriulares. Os dois últimos são chamados de vasos de resistência, pois são os principais determinantes da resistência coronária. As arteríolas fazem o controle fino e regulam o tônus vascular estimulado por diversos fatores vasoconstritores e vasodilatadores, alterando o raio coronário; já os vasos intramiocárdicos funcionam de acordo com o ciclo cardíaco: Durante a sístole, a contração miocárdica sob esses vasos reduzem o fluxo sanguíneo, ocorrendo o inverso na diástole. Os

vasos epicárdicos são chamados de vasos de condutância, possuem menor efeito regulador no fluxo e contribuem com 2 a 5% da resistência total do sistema. Em repouso, o consumo de O₂ é de 8 a 10 ml/100g/min e o fluxo sanguíneo coronariano de 70 a 90 ml/100g/min, podendo crescer de 4 a 6 vezes de acordo com a demanda exigida pelo miocárdio. O sistema coronário possui ainda uma capacidade ímpar de auto regulação em situações súbitas de alteração de níveis PA entre 60 a 130 mmHg, conseguindo preservar o fluxo em seu estado normal nessas variações (CANTY, 2010; CESAR E FERREIRA, 2004; PIMENTEL, 1988).

Diversos fatores interferem na pressão de perfusão e resistência coronariana e, assim, influenciam o fluxo sanguíneo coronário e a perfusão miocárdica:

Os fatores metabólicos e humorais atuam juntamente com as necessidades miocárdicas de oxigênio, levando a uma vasoconstrição ou vasodilatação do leito coronário a depender da frequência cardíaca, da força de contração miocárdica e da pressão da parede do ventrículo (pós-carga) que o coração se encontra (RAMIREZ, 2003). O principal metabólito vasodilatador é a adenosina derivada da quebra do AMP cíclico resultante do gasto e da incapacidade de ressíntese de ATP por elevação da atividade metabólica. As prostaglandinas, o oxigênio e o dióxido de carbono locais, o ácido lático, a histamina, hormônios tireoidianos e o magnésio são outros compostos com ação vasodilatadora primária ou secundária, e aumentam o fluxo sanguíneo coronário proporcionalmente à demanda miocárdica. Existem ainda fatores que promovem a vasoconstrição coronariana direta ou indireta como a liberação local de angiotensina II, tromboxano A₂, serotonina, vasopressina e cálcio. Os íons potássio têm uma resposta dose-dependente – doses baixas estão relacionadas com vasodilatação, e o inverso com vasoconstrição – e os íons sódio parece não ter influência. As catecolaminas, como noradrenalina e adrenalina, estimulam diretamente os receptores dos vasos coronários, e promovem vasoconstrição direta, mas indiretamente geram uma vasodilatação por aumento do consumo de oxigênio consequente ao aumento da frequência cardíaca e da força de contração miocárdica. Já a dopamina tem efeito dose dependente, entretanto, em geral, provoca vasodilatação. Os fatores neurais se mostram presentes devido à rica inervação autonômica do miocárdio e das coronárias, controlando o tônus vasomotor. Embora a resistência vascular coronariana seja primariamente regulada pela auto-regulação metabólica, ela também é modulada pelo sistema nervoso simpático em resposta às mudanças da PA pelos barorreceptores localizados no seio carotídeo. A inervação simpática produz vasoconstrição das artérias coronárias por ação nos receptores α e β_2 e, ao mesmo tempo, produz vasodilatação secundária ao aumento do metabolismo miocárdico decorrente da frequência

cardíaca e da contratilidade miocárdica crescentes, exercida pelos receptores β_2 das arteríolas. A inervação parassimpática é feita pelo nervo vago, que promove vasodilatação coronariana direta por ação da acetilcolina, e resulta em bradicardia, diminuição da contratilidade miocárdica e vasoconstrição consequente. Por fim, acrescentam-se os fatores físicos como obstrução coronária por aterosclerose, vasoespasma, trombose, que diminuem o fluxo coronário e podem gerar repercussões hemodinâmicas (CANTY, 2010; CESAR E FERREIRA, 2004; HUST, 1998; PIMENTEL, 1988).

Essa situação, ora vasodilatadora ora vasoconstritora, é mediada pelo endotélio que, além de sua função de revestimento, desempenha importante papel endócrino ao libera substâncias vasoativas que modulam o tônus e calibre vascular. Substâncias consideradas vasodilatadoras (óxido nítrico e prostaglandinas) estimulam a produção de FRDE (fatores relaxantes derivados do endotélio), e aquelas consideradas vasoconstritoras (tromboxana e angiotensina) estimulam a de FCDE (fatores constritores derivados do endotélio), participando, assim, do controle do fluxo coronário (CARVALHO et al, 2003).

2.3. Fisiopatologia da Doença Arterial Coronariana

Quanto à fisiopatologia da DAC a palavra chave é: Isquemia. O aumento da demanda miocárdica de oxigênio desencadeada, por exemplo, pela taquicardia ou HAS (atribuídas à situações como atividade física, estresse cirúrgico, sepse, anemia, insuficiência cardíaca, hipertireoidismo ou estresse emocional), bem como a redução na oferta de O_2 gerada pela diminuição do lúmen coronariano – por obstrução mecânica ou espasmo – proporcionam um desequilíbrio entre oferta e consumo, regredindo a produção intracelular de energia (ATP). A capacidade de trabalho cardíaco em anaerobiose é muito restrita e, após aproximadamente 2 minutos de interrupção total da oferta de oxigênio, o miocárdio para de exercer sua atividade mecânica.

Praticamente, como exposto, é o fluxo coronário o responsável por fazer as adaptações necessárias para tentar evitar o colapso circulatório, visto que a distribuição do oxigênio pelo miocárdio já se encontra em níveis quase máximos, mesmo em condições basais. Em indivíduos normais a reserva coronariana consegue manter o equilíbrio entre oferta x consumo e evita o surgimento de isquemia, entretanto, na presença de uma coronariopatia, o

suprimento sanguíneo adequado é prejudicado (PIMENTEL, 1988). A auto-regulação coronariana consegue preservar o fluxo normal dentro da faixa de PA de 60 a 130 mmHg. Contudo, caso a pressão de perfusão caia abaixo de 60 mmHg, as coronárias atingem sua dilatação máxima, os mecanismos regulatórios são perdidos e o fluxo coronário é reduzido (ROSENDORFF et al, 2007; PIMENTEL, 1988). Comumente, quando a obstrução luminal é leve, não existe repercussão hemodinâmica ou clínica, quer no repouso, quer no esforço. Lesões que reduzem cerca de 60 a 75% do diâmetro coronário conseguem manter seu fluxo durante o repouso devido aos mecanismos compensatórios; já nas lesões acima de 90%, a capacidade de aumentar o fluxo acima do basal é praticamente inexistente, pois o limiar de isquemia é alcançado, não sendo possível haver ganho por culpa da reserva coronariana esgotada (PIMENTEL, 1988).

Os vasos subendocárdicos são mais susceptíveis à isquemia que os epicárdicos. Estudos mostram que em condições nas quais a perfusão se torna ineficiente para suprir as necessidades metabólicas, ocorre uma redistribuição do fluxo diminuído, havendo uma predileção para as camadas subepicárdicas. Tal camada, por sua vez, também sofre o efeito direto da pressão intracavitária, a qual dificulta o fluxo sanguíneo por compressão muscular. Por essas razões o subendocárdio é a camada mais propensa a isquemiar (PIMENTEL, 1988).

Normalmente, a doença isquêmica miocárdica é consequência da doença aterosclerótica, mas pode ocorrer também em situações caracterizadas por uma perda na modulação do tônus vascular, o que prejudica a reserva coronariana e diminui o fluxo sanguíneo, principalmente se houver crescimento da demanda metabólica. São fatores que interferem nesse crescimento: o aumento da FC, da contratilidade, da pressão na parede ventricular; ou ainda condições patológicas clínicas como anemia, sepse, tireotoxicose. Quando o vaso já é estenosado, a isquemia miocárdica pode acontecer mesmo com lesões consideradas pequenas e subclínicas. Espasmos coronarianos, pontes miocárdicas, tortuosidades vasculares, síndromes anginosas com artérias normais (síndrome X), hipertrofia ventricular (HVE) e arterite são alguns exemplos de situações que causam isquemia sem haver uma obstrução fixa característica da coronariopatia aterosclerótica (LIBBY E THEROUX, 2005; PIMENTEL, 1988).

Como citado anteriormente, diante de um processo isquêmico é estimulada a proliferação da circulação colateral que pode ser capaz de manter as necessidades miocárdicas em repouso e, algumas vezes, prevenir a isquemia miocárdica induzida pelo estresse cardíaco.

Todavia, essa capacidade de suprir a demanda em situações de sobrecarga não é satisfatória. Costumam aparecer de forma significativa nos vasos cuja lesão é de pelo menos de 90%, sendo o padrão individualizado para cada pessoa, o que distingue a resposta clínica à doença isquêmica.

2.4. O papel da EEF no diagnóstico e prognóstico da DAC

A DAC constitui a principal causa de morbimortalidade no mundo moderno. Devido a sua alta prevalência, a avaliação dos indivíduos com provável doença isquêmica ou com doença isquêmica confirmada é uma das indicações mais expressivas da ecocardiografia. A ecocardiografia sob estresse físico (EEF) é um método confiável para detectar a DAC em uma fase inicial e subclínica, principalmente nos pacientes que com resultados inconclusivos em outros exames como a eletrocardiografia de esforço. Diversos estudos já demonstraram que o EEF é capaz de detectar alterações isquêmicas mais precocemente que o teste ergométrico (TE). Além de desempenhar um papel ímpar na presença, na localização e na extensão das alterações de motilidade da parede ventricular – de uma maneira não invasiva, tanto no repouso como no esforço – esse exame ainda analisa a viabilidade miocárdica e a função ventricular esquerda, tendo foco no desfecho funcional da doença (VASCONCELOS et al, 2011; OLIVEIRA et al, 2011; OTTO, 2005, DIRETRIZ PARA INDICAÇÕES E UTILIZAÇÃO DA ECOCARDIOGRAFIA NA PRÁTICA CLÍNICA, 2004).

Como já explicado, a isquemia miocárdica resulta de um desequilíbrio entre oferta e o consumo de oxigênio e, na tentativa de compensar, o fluxo sanguíneo é adequado para as necessidades miocárdicas em repouso. Contudo, quando as lesões são significativas ($\geq 50\%$ do lúmen vascular), esse incremento do fluxo não é suficiente para satisfazer a demanda solicitada pelo esforço físico ou estresse mental. Como consequência surge a isquemia (OTTO, 2005; PIMENTEL, 1988). Hendrickx et al afirmou que as alterações miocárdicas provocadas por ela seguem uma sequência de fenômenos fisiopatológicos denominada de cascata isquêmica. As primeiras alterações detectáveis são as bioquímicas e metabólicas mostradas através de uma heterogeneidade no fluxo dirigido para certa área ventricular com perfusão deficiente. Em seguida, aparecem alterações na função diastólica, caracterizadas por uma complacência diastólica anormal, espessamento parietal e discinesias endocárdicas. Posteriormente aparecem as alterações eletrocardiográficas com as irregularidades no

seguimento ST e, por último, as manifestações clínicas de dor torácica (HEYNDRICKX, 1978).

Por conseguir detectar alterações parietais na motilidade, a ecocardiografia sob estresse é capaz de identificar alterações isquêmicas mais precocemente que o teste ergométrico. Por isso, tem sido amplamente utilizada na investigação não invasiva da DAC suspeita ou comprovada, tendo um estudo mostrado uma sensibilidade média de 87% e especificidade média de 82%, com maior importância para a EEF em detrimento do TE (OLIVEIRA et al, 2007), apesar do TE ainda continuar sendo o método mais utilizado para avaliação diagnóstica e prognóstica da DAC (GIBBONS et al, 2002). A EEF possibilita a avaliação acurada da localização e da extensão da área do miocárdio isquêmico a depender da quantidade de cortes ultrassonográficos e da qualidade do exame. Através dela também possível inferir a função cardíaca global, analisando a função sistólica segmentar pelo estudo da motilidade da parede. Essa avaliação da motilidade dos segmentos da parede pela EEF permite classificá-la em normal (motilidade e espessamento parietal durante a sístole dentro dos padrões de normalidade); hipocinética (redução da motilidade e espessamento parietal durante a sístole); acinética (ausência de motilidade do endocárdio ou de espessamento parietal durante a sístole); e discinética (motilidade irregular ou paradoxal do seguimento parietal durante a sístole, comumente associada à miocárdio com cicatriz). A partir dessa observação, torna-se possível obter o índice de motilidade ventricular global, considerando os resultados nos 16 seguimentos existentes. Nos pacientes com DAC, a fração de ejeção do VE (FEVE) também é um dado essencial, e orienta conduta e indicação terapêutica cirúrgica. Além disso, é de conhecimento geral que a disfunção ventricular associada à cardiopatia isquêmica eleva as altas taxas de morbimortalidade (OTTO, 2005; DIRETRIZ PARA INDICAÇÕES E UTILIZAÇÃO DA ECOCARDIOGRAFIA NA PRÁTICA CLÍNICA, 2004; LEITE e QUADROS, 2003).

Um estudo realizado entre hipertensos e normotensos na Europa reforçou a capacidade da EEF estratificar o risco CV em pacientes hipertensos e aperfeiçoar o seu manejo. Indicou também que a presença isquemia induzida pela ecocardiografia é um forte preditor de eventos cardíacos futuros e a FEVE é uma variável preditora de mortalidade independente, mais acentuada naqueles pacientes hipertensos e com HVE (SICARI et al, 2011). A presença de HVE pode ser detectada pela ecocardiografia com uma maior sensibilidade que o eletrocardiograma, presente em até 90% dos hipertensos graves não controlados (BRAUNWALD, 2010). Adultos, mesmo sem DCV conhecida, portadores de anormalidades

parietais ecocardiográficas têm uma morbimortalidade aumentada em 2,4 a 3,4 vezes, independente de outros fatores de risco estar ou não presentes. Por isso, eles devem ser referenciados para serviço de hemodinâmica para uma melhor orientação e conduta (SICARI et al, 2011).

Por ser um exame de grande disponibilidade; seguro; fácil; reprodutível; de baixo custo; não radioativo; que permitiu a avaliação simultânea de outras variáveis como frequência cardíaca, ECG, e PA – antes, durante e depois do exercício –; de outras cardiopatias, como bloqueio de ramo esquerdo, sobrecarga ventricular esquerda, cardiomiopatias; e que possui um valor preditivo positivo considerável na decisão de indicar a cineangiocoronariografia em portadores de DAC estabelecida ou suspeita (69 a 92%), a ecocardiografia sob estresse tem sido largamente utilizada na investigação não invasiva da DAC (OLIVEIRA et al, 2011).

Segundo a Sociedade Americana de Cardiologia, o esforço físico é a modalidade de estresse de primeira escolha para investigar os pacientes com capacidade física preservada (GIBBONS et al, 2002), pois sintomatologia desencadeada pelo exercício é facilmente interpretada quanto à presença ou ausência de coronariopatia e possibilita a obtenção de imagens ecocardiográficas durante variados níveis de exercício (OLIVEIRA et al, 2011; OTTO, 2005). Como pontos negativos deve-se considerar a dependência do examinador na qualidade das imagens obtidas; a impossibilidade gerada por alguma alteração motora que incapacite a realização do esforço; e, limitação restrita à EEF realizada em esteira rolante, a possibilidade de obtenção de imagens apenas após o exercício físico, sendo possível que anormalidades parietais rapidamente cessadas possam deixar de ser registradas. Para que isso seja evitado, a aquisição das imagens deve ser realizada rapidamente, dentro de 45 a 60 segundos após o exercício (OLIVEIRA et al, 2007; OTTO, 2005). A utilização de bicicleta ergométrica adaptada para a realização de ecoestresse permite a obtenção destas imagens no pico do exercício, porém, a comparação dessas duas modalidades não mostrou vantagem adicional para exame com bicicleta (OLIVEIRA et al, 2007). Para os pacientes incapazes de realizar esforço físico adequado, pode-se contar com o estresse farmacológico com dobutamina, dipiridamol ou adenosina, entretanto, durante o ecoestresse com dobutamina, há risco de queda paradoxal da PA, o que com um episódio de isquemia importante (OLIVEIRA et al, 2011).

A EEF apresenta maior sensibilidade e especificidade que o teste ergométrico convencional e maior especificidade com equivalente sensibilidade que a cintilografia miocárdica (OLIVEIRA, 2011). Está descrita na literatura e na prática clínica como um

exame de grande valia para diagnóstico e estratificação de DAC e eventos CV na população geral. Enfoca as alterações funcionais da doença, porém, não tem como objetivo nem meios de oferecer informações detalhadas sobre a anatomia, localização exata, ou grau de estreitamento das artérias coronárias. Apesar disso, a angiografia das coronárias continua sendo exame padrão ouro para a avaliação direta e anatômica da DAC, fundamental para traçar a estratégia diagnóstica e terapêutica para o paciente (OTTO, 2005).

III. ASSINTOMÁTICOS

3.1 Assintomáticos e fatores de risco

A metade dos IAM ocorre em pessoas sem história prévia de DAC sintomática (TUNSTALL-PEDOE H et al, 1996). Para amenizar a incidência da doença, atualmente, a prevenção primária acontece em nível individual, visando fatores de alto risco, baseado na literatura, como preditores de risco CV: idade, sexo, tabagismo, dislipidemia e hipertensão arterial. No entanto, a triagem com esses preditores perde uma considerável proporção de pessoas que sofrerão eventos coronarianos (LAW M et al, 2003).

A identificação de indivíduos com disfunção miocárdica, mas que não apresentam sintomas torna-se primordial para evitar sintomáticos com prognósticos ruins (THE SOLVD INVESTIGATORS, 1992). Portanto, a precoce e precisa identificação de indivíduos assintomáticos com aterosclerose subclínica que estão em alto risco de desenvolvimento de DAC e IC subsequente é o principal ponto de partida por implicação de estratégias de prevenção primária eficaz (CASTILLO E et al, 2005).

A isquemia miocárdica durante o teste de estresse e pelo menos um fator de risco CV têm uma alta incidência de DAC. Portanto, os indivíduos com depressão do segmento ST assintomática induzida pelo exercício no momento do check-up, os exames devem ter essa constatação verificada por imagem stress, se a isquemia miocárdica é verificada, o paciente deve receber tratamento adequado (ERNE P. et al 2007).

A detecção precoce de DCV pode ser benéfica, porque a maioria dos pacientes com morte súbita cardíaca ou infarto do miocárdio não-fatal são silenciosos antes dos ataques (MYERBURG M. et al, 1997). Algoritmos de avaliação de risco tradicionais para DCV são clinicamente aplicados para estimar o risco de eventos futuros, mas muitas vezes têm limitado poder preditivo (NASIR K et al, 2005). Porém, sabe-se que os modelos de

estratificação convencional de risco não teriam identificado mais de 40% dos pacientes com um IAM (NEATON JD et al, 1992).

O Systemic Coronary Risk Evaluation (SCORE) é um dos sistemas de pontuação mais amplamente utilizado de risco derivados da análise de 12 estudos de coorte europeus e calcula o risco de 10 anos de morte CV usando cinco fatores tradicionais de risco: idade, sexo, valores de pressão arterial sistólica (PAS), os níveis de colesterol e tabagismo. Ao combinar estatísticas nacionais de mortalidade, o SCORE também indica o nível de risco individualizado de cada país. Pacientes com valores de escore $\geq 5\%$ são consideradas elegíveis para a prevenção primária. Embora a grande maioria dos eventos CV ocorra em pacientes com pelo menos um FR, o valor preditivo positivo de tradicionais FR CV é bastante baixo em indivíduos saudáveis. Uma vez que muitos pacientes tenham um valor CONTAGEM $<5\%$, um grande número de eventos CV pode ocorrer neste grupo de baixo risco, determinando a necessidade de encontrar novos FR CV.

A Sociedade Europeia de Cardiologia recomenda nas suas orientações de prevenção que os pacientes com marcadores de danos em órgãos subclínico devem ser colocados em uma categoria de maior risco do que o calculado pela pontuação. Estes marcadores são considerados precursores e preditores de DCV e são parte integrante do diagrama de risco de hipertensão da Sociedade Européia de Hipertensão (ESH) (SCHIELE F et al, 2010; SEHESTEDT T et al, 2010)

Na população aparentemente saudável a presença de lesões de órgãos subclínico e o número de órgãos danificados estão associados com um elevado risco CV, que é independente dos valores de contagem. O risco SCORE, combinada com a lesão do órgão subclínico têm uma grande influência na estratificação e recomendações sobre a prevenção primária do risco (SEHESTEDT T et al, 2010).

3.2.Métodos diagnósticos de DAC em assintomáticos

Tomografia computadorizada cardíaca

A DAC é de extrema relevância na sociedade contemporânea pelo acometimento epidêmico verificado em países desenvolvidos e em desenvolvimento. A avaliação da DAC com métodos complementares tornou-se de fundamental importância para estratificar pacientes na prevenção primária e secundária.

Vários avanços nos últimos anos intensificaram a acurácia desses métodos na avaliação da DAC. A tomografia computadorizada cardíaca tem sido utilizada como uma técnica não-invasiva no rastreamento de DAC e detecção de calcificações coronárias. O escore de cálcio constitui-se em um índice quantitativo de cálcio arterial coronário (CAC) total detectado pela tomografia computadorizada (MARK DB et al, 2010), pode-se afirmar que, na prevenção primária, maior carga de cálcio coronário total está associada a maior probabilidade de lesões significantes, e a ausência de cálcio tem alto valor preditivo negativo para eventos futuros.

No cenário da prevenção secundária, o valor da quantificação do cálcio é menos claro. A presença de lesões altamente calcificadas pode ser preditor de estabilidade, como demonstrado em estudos prévios histopatológicos e de histologia virtual (MISSEL E et al, 2008), e nossos achados de que maiores quantidades de cálcio coronário implicam em lesões moderadas com maiores áreas lúmenais estão em concordância com esses estudos (YARED FS et al, 2013).

A presença de cálcio na artéria coronária (CAC) foi demonstrada há mais de 15 anos atrás, para ser um marcador sensível para a aterosclerose, mesmo em estágios subclínicos (Rumberger JÁ et al, 1995). Subsequentemente, meta-análises confirmaram a clara associação de CAC, sua magnitude e progressão com o prognóstico clínico de DAC. Esta análise mostrou mais valor preditivo de incorporar CAC em resultados de escalas estratificadas tradicionais (Polonsky TS et al, 2010). Estas placas de CAC é uma ferramenta potencial para melhorar a estratificação de risco de CV e são particularmente úteis para o risco populacional intermediário.

Um escore de cálcio de zero prevê um baixo risco de um evento CV nos próximos cinco anos e diminui acentuadamente a probabilidade de que uma placa aterosclerótica está presente. Em contraste, uma elevada pontuação de teor em cálcio é consistente com uma maior probabilidade de um evento nesse período de tempo (O'ROURKE RA et al, 2000). Pontuação alta de CAC também está associada a um aumento do risco de mortalidade relacionada à DAC, IAM, inclusive de morte cardíaca súbita e fatal.

FR tradicionais, tais como IMC, DM, história familiar e dislipidemia também foram associados à incidência de novo CAC, bem como a progressão de CAC já existente (KRONMAL RA et al, 2007).

Teste Ergométrico

O TE é amplamente utilizado na avaliação de DAC, com utilização fundamentada pela relação imperfeita entre oferta e consumo de oxigênio pelo miocárdio durante o esforço. Essa ampla aplicação do TE ocorre pelo baixo custo e pela sua capacidade de fornecer informações valiosas, diagnósticas e prognósticas (Meneghelo RS et al, 2010)

Em pacientes assintomáticos existe uma correlação fraca entre as alterações eletrocardiográficas observadas nos diferentes testes de exercício com lesões obstrutivas detectadas pela arteriografia coronária nessa população, dados sugerem que pacientes com risco intermediário pelo Escore de Framingham, podem se beneficiar com a realização do exame. Resposta hemodinâmica inadequada, baixa capacidade funcional, comportamento anormal da frequência cardíaca (FC) no esforço e na recuperação e ectopia ventricular significativa ocorrida durante um teste podem ser superiores ao escore de Framingham para evidenciar DAC (BALADY GL, et al, 2004).

As diferenças na sensibilidade, especificidade e valor diagnóstico do segmento ST e onda T foram relatadas. Além disso, na recuperação após o exercício, frequência cardíaca e pressão arterial diferenças também podem estar presentes (KURL S et al, 2001). Estes estudos foram realizados em grande série de pacientes e rendeu informações relevantes. No entanto, não encontramos estudos recentes comparando o TE de mulheres e homens assintomáticos, sem qualquer evidência de doença cardíaca após exame clínico.

Existem algumas evidências de estudos com indivíduos assintomáticos, mostrando predição de risco com teste de esforço anormal, como no estudo de Gibbons e colaboradores (2000), onde, por meio de estudo prospectivo, com follow-up médio de mais de 8 anos, com 25927 indivíduos saudáveis, assintomáticos, sem DCV, evidenciou-se que um teste de esforço anormal é um potente preditor de eventos em pacientes com FR, mesmo que assintomáticos, o que não foi tão pronunciado naqueles que não apresentavam FR convencionais.

3.3. Assintomáticos à Ecocardiografia sob Estresse

De acordo com a literatura, as alterações da motilidade segmentar do ventrículo esquerdo, detectadas a partir da ecocardiografia sob estresse físico (EEF) iniciam os eventos da cascata isquêmica do que a angina ou alterações do segmento ST (PICANO E,

2003). A extensão da isquemia e a severidade das alterações de motilidade das paredes do miocárdio, medidas no pico do esforço do protocolo da EEF, são consideradas preditores independentes e cumulativos do prognóstico de pacientes com DAC conhecida ou suspeita, fornecendo informação prognóstica adicional ao TE padrão (ELHENDY A et al, 2004).

Chelliah R et al. demonstraram que o ES foi um poderoso preditor de eventos cardíacos rígidos, independente de dados históricos, clínicos e ECG (repouso e estresse) em pacientes com angina de início recente e suspeita, mas sem história prévia de DAC. Ele também mostrou que ES foi incremental para avaliações clínicas e o ECG (CHELLIAH R et al,).

A DAC sintomática tem uma fase pré-clínica detectável (aterosclerose coronária), a detecção precoce de DAC em pessoas saudáveis, aparentemente, pode substituir ou complementar a avaliação de risco com base nos FR tradicionais. Porém, as evidências das diretrizes da Sociedade Americana do Colégio de Cardiologia (ACCF) foram insuficientes para justificar a utilização do ES na população assintomática (FERKET BS et al, 2011).

A prática comum atualmente para a avaliação de uma suspeita de angina recente é determinar a probabilidade pré-teste de DAC. Se a probabilidade for intermediária, o paciente passa por ECG stress. A Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) recomenda para a avaliação de angina estável o ECG exercício como a investigação de primeira linha em paciente, exceto quando tem incapacidade de exercício ou tem um ECG não interpretável (FOX K et al, 2006).

A capacidade funcional constitui em outro importante preditor de eventos cardiovasculares e de sobrevivência para pessoas assintomáticas, bem como para pacientes com doença cardiovascular que são encaminhados para testes de stress. Tem sido relatado que os pacientes ao alcançar uma elevada carga de trabalho durante o TE tem um prognóstico favorável, mesmo que tenham marcado no ECG depressão eletrocardiográficas do segmento ST ou DAC de múltiplos vasos (THOMPSON CA et al, 2000).

Os pacientes capazes de alcançar uma carga de trabalho elevada (≥ 10 METs), no momento do TE muitas vezes não têm extensas anormalidades no ecocardiograma. Embora os resultados do exercício ecocardiográfico forneçam alguma informação prognóstica, não é de valor incremental para esses pacientes, que geralmente têm um excelente prognóstico de curto e médio prazo (FINE NM et al, 2013).

A isquemia miocárdica se baseia principalmente em testes de estresse, incluindo bicicleta ergométrica (BER), a EEF, cintilografia de perfusão do miocárdio e / ou cintilografia ventricular. De acordo com Schoenenberger AW. et al, há uma alta incidência

de DAC entre pacientes completamente assintomáticos que têm isquemia miocárdica verificada por BER e imagem de estresse e pelo menos um fator de risco para DAC. Nestes pacientes totalmente assintomáticos, sinais de isquemia miocárdica durante a BER e imagem de estresse, tem um alto valor preditivo positivo para uma DAC relevante (SCHOENENBERGER AW et al, 2009).

A isquemia do miocárdio pode ocorrer em pacientes totalmente assintomáticos sem história de um evento cardíaco isquêmico (isquemia silenciosa tipo I). Recentemente foi mostrado no Estudo Intervencionista Suíça sobre Isquemia Silenciosa tipo I (SWISSI I) que a terapia anti-isquêmica de drogas e aspirina, além de controle de fatores de risco possibilita a melhoria a longo prazo em pacientes com isquemia silenciosa tipo I e, pelo menos, um fator de risco para doença arterial coronária (ERNE P et al, 2007).

Schoenenberger AW. et al foram os primeiros a documentar a incidência de DAC nos pacientes saudáveis principalmente identificadas na rotina de check-up e investigações. Portanto, os indivíduos assintomáticos com depressão do segmento ST no teste ergométrico devem ser avaliados por imagens de stress (SCHOENENBERGER AW et al, 2009).

O TE representa a primeira escolha sobre estresse farmacológico para estratificação de risco em pacientes assintomáticos com estenose aórtica, que pode ser realizada com segurança, mesmo quando a estenose aórtica é grave. Nas recomendações da Sociedade Européia de Cardiologia (SEC) (VAANIAN A et al, 2012), o TE faz parte da recomendação classe IIb nas diretrizes Americana Heart Association (AHA) / American College of Cardiology (ACC) (BONOW RO et al, 2006). O teste de esforço, especialmente quando combinada com a ecocardiografia, possibilita identificar pacientes classificados como falso assintomáticos, para prever se eles irão tornar-se sintomáticos rapidamente, auxiliando na decisão clínica.

Variáveis fisiológicas e eletrocardiográficas de homens e mulheres submetidos a TE são consideradas diferentes. O valor preditivo pobre de alterações isquêmicas de ST durante o exercício em mulheres tem sido enfatizado. Para a interpretação dos testes em mulheres tem sido recomendado considerar a baixa probabilidade pré-teste de doença em relação aos homens e uma menor sensibilidade das alterações do segmento ST para o diagnóstico de isquemia miocárdica (GIBBONS RJ et al, 2002).

A reserva de fluxo coronário (RFC), estimado como a razão da velocidade de fluxo coronariano máximo pela velocidade do fluxo coronariano basal, constitui em um parâmetro fisiológico importante na circulação coronária, que reflete a função das grandes artérias do epicárdio e microcirculação. Estudos anteriores demonstraram que a avaliação

não invasiva da RFC pela ecocardiografia transtorácica é uma ferramenta útil para prever eventos CV em pacientes com DCV, como a HAS, DAC, e cardiomiopatia (CORTIGIANI L et al, 2011).

A principal conclusão do estudo foi que, em pacientes assintomáticos com diabetes tipo 2 sem DAC evidente, a RFC avaliada pela ecocardiografia transtorácica com Doppler fornece informações de prognóstico a longo prazo de forma não invasiva. Comparado com o $RFC \geq 2,5$, pacientes com $RFC < 2,5$ tinham significativamente resultado pior. Além disso, a $RFC < 2,5$ foi um forte preditor independente de resultado (KAWATA T et al, 2013).

A ecocardiografia transtorácica com Doppler por ser não-invasiva e não utilizar radiação, é útil e adequada para avaliar a microcirculação coronariana em pacientes sem indicação de angiografia coronária. Além disso, é mais simples de executar e menos dispendioso do que a cintilografia miocárdica. Esta técnica usada atualmente no mundo inteiro foi estabelecida como uma ferramenta não invasiva para avaliar a circulação coronária (COPPOLA A et al, 2004).

O aumento da rigidez ventricular esquerda é reconhecido como a primeira manifestação de disfunção ventricular esquerda induzida por DM, o qual modifica disfunção isquêmica do ventrículo esquerdo, pois esta mostrou pela remodelação, a redução do ventrículo esquerdo e aumento da incidência de IC após IAM em pacientes diabéticos com padrões de enchimento de repouso normais e a disfunção isquêmica pode ser desmascarada durante o exercício (BURGESS et al, 2006).

Os resultados do estudo de Paraskevidis IA. et al mostraram que, em pacientes com diabetes tipo II assintomático, as mudanças de relação E/e' (velocidade da onda E do fluxo mitral pela onda e' do relaxamento do VE) induzida pelo exercício são um índice preciso para o diagnóstico de DAC. Este índice pode identificar com segurança a gravidade da DAC e, em comparação com outros FR cardíacos parece ter um valor independente para o diagnóstico de DAC. Além disso, pode identificar com precisão pacientes com isquemia miocárdica silenciosa (PARASKEVAIDIS IA et al, 2010) .

De acordo com Harb SC et al, os principais preditores de desfecho nos pacientes assintomáticos após revascularização foram a clínica e os resultados dos testes de estresses, ao invés de características ecocardiográficas. Os pacientes assintomáticos e sem DM, com fração de ejeção (FE) normal ($\geq 50\%$), e da capacidade de exercício normal (>6 METs [equivalente metabólico para tarefa]) não eram susceptíveis a ter um resultado positivo ou eventos (HARB SC et al, 2012).

De fato, estudos demonstraram que a capacidade de exercício, juntamente com frequência cardíaca de recuperação (FCR), na sequência de exercício são preditivos de resultados a longo prazo em várias populações de pacientes (MYERS J et al, 2002).

A EEF confirma um bom prognóstico em pacientes com resultado normal ao ecocardiograma. Essa evidência foi inicialmente descrita por Sawada e cols., e conferida posteriormente por outros estudos (SAWADA SG et al, 1990). Em uma coorte de 1.325 pacientes cujo status coronariano era desconhecido, o prognóstico após uma EEF normal foi considerado excelente. A taxa de sobrevida livre de eventos cardíacos em um, dois e três anos, foi de 99,2%, 97,8% e 97,4%, respectivamente, com prognóstico favorável mesmo nos pacientes com probabilidade pré-teste intermediária ou alta (MCCULLY RB et al, 1998).

IV. ECOCARDIOGRAFIA SOB ESTRESSE PELO ESFORÇO FÍSICO (EEEF)

A ecocardiografia sob estresse é um método não invasivo estabelecido para avaliação de pacientes com DAC suspeita ou conhecida, exercendo um importante papel na determinação do seu diagnóstico e prognóstico, na avaliação do impacto de terapias de revascularização, na detecção de viabilidade miocárdica e no auxílio às decisões terapêuticas (CHAUDHRY, 2004; YAO, 2009). O estresse cardiovascular causa isquemia miocárdica em regiões supridas por uma artéria com grau significativo de estenose, e este fenômeno é manifestado por alteração transitória da contração segmentar, passível de ser detectado pela ecocardiografia bidimensional, com avaliação de todos os segmentos miocárdicos das diversas paredes do ventrículo esquerdo (CAMPOS FILHO, 2004).

Os métodos disponíveis para a indução do estresse são o esforço físico (esteira ou bicicleta ergométrica), a estimulação atrial transesofágica, o uso de drogas vasodilatadoras (dipiridamol e adenosina) ou de estimulantes adrenérgicos (dobutamina). A ecocardiografia sob estresse apresenta boa acurácia para detecção de DAC significativa em pacientes com probabilidade pré-teste intermediária ou alta, com maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de DAC em relação ao TE, além do valor adicional na localização e quantificação da isquemia miocárdica (MARCOVITZ, 1996). A acurácia da ecocardiografia sob estresse pela dobutamina é semelhante aquela pelo esforço (83 e 85%, respectivamente), e um pouco menor com dipiridamol (MARWICK, T., 1993). A sensibilidade global é maior em pacientes

com doença multiarterial do que em uniarteriais, em pacientes com infarto miocárdico prévio e naqueles com lesões >70% de obstrução (MARWICK, T. H., 2001; ARMSTRONG e ZOGHBI, 2005).

A probabilidade pré-teste da doença deve ser avaliada, considerando-se história clínica, fatores de risco, exame físico e sintomas, especialmente a dor torácica. Assim, se um paciente assintomático apresenta um TE com possível resultado falso-positivo, uma ecocardiografia sob estresse negativa pode ser útil na diminuição da probabilidade de DAC (CAMPOS FILHO, 2004).

A escolha do tipo de estresse deve basear-se no objetivo do exame e nas condições clínicas associadas, considerando-se as contraindicações específicas para cada modalidade (MARWICK, T., 1993). O teste com esforço físico está indicado em pacientes com capacidade de exercício preservada, aptos a realizar o TE máximo e eficaz, ou para avaliação de angina de esforço (GIBBONS, R. J., 2002). Pacientes com quadro clínico de insuficiência coronariana e impossibilitados de realizar esforço físico por razões ortopédicas, pulmonares, neurológicas ou vasculares devem ser submetidos à ecocardiografia com uso de estresse farmacológico (CAMPOS FILHO, 2004). Em pacientes com DAC crônica, a isquemia miocárdica induzida pela ecocardiografia sob estresse também tem valor prognóstico (INNOCENTI, 2009). A presença de resultado negativo está associada a baixo risco de eventos cardiovasculares durante o acompanhamento (SAWADA, 1990; ISMAIL, 1995), ao contrário do resultado positivo (KRIVOKAPICH, 1993). Em pacientes com infarto do miocárdio prévio, a ecocardiografia sob estresse pode ser útil na avaliação da presença, distribuição e severidade da isquemia miocárdica, com importantes implicações prognósticas (PICANO, 1995).

A avaliação da reserva coronariana pela ecocardiografia sob estresse é útil para demonstrar o significado funcional de uma determinada obstrução coronariana, a exemplo da indicação de angioplastia em pacientes com estenoses coronarianas de grau moderado ou na presença de múltiplas lesões. Outra importante indicação da ecocardiografia sob estresse é a pesquisa de viabilidade miocárdica em pacientes com DAC crônica, em que a depressão da função contrátil miocárdica pode estar relacionada à necrose miocárdica ou por miocárdio hibernado, com importantes implicações prognósticas (SCHINKEL, 2007; RAMOS, 2008; TOMLINSON, 2008; MCLEAN, 2009).

A segurança da EEF vem sendo observada por décadas de experiência com essa metodologia (FLETCHER, 2001). Complicações, incluindo infarto do miocárdio, fibrilação ventricular, taquicardia ventricular sustentada, acidente vascular encefálico, foram relatadas em cerca de 1 em 6.000 pacientes submetidos ao EEF, taxa cinco vezes menor que a ecocardiografia com dipiridamol, e dez vezes menor que a ecocardiografia com dobutamina (VARGA, 2006). Óbitos ocorrem em 1 a cada 10.000 exames de acordo com a American Heart Association, baseado em uma revisão de mais de mil estudos abrangendo milhões de pacientes (FLETCHER, 2001).

As evidências disponíveis sugerem que a ecocardiografia sob estresse é um método seguro, sendo que o estresse físico é mais seguro que o estresse farmacológico (VARGA, 2006), e o dipiridamol mais seguro que a dobutamina (PICANO, 1992; PICANO, 1994). Essas conclusões estão de acordo com os resultados de um registro publicado em 2006 abrangendo mais de 85.000 exames, que relatou uma taxa de complicações de 0.01% (1 em 6.574) com o exercício, 0.17% (1 em 557) com a dobutamina, e 0.07% (1 em 1.294) com dipiridamol (ALBERT, 2006).

Um dos primeiros estudos, realizado em 95 pacientes, demonstrou a superioridade das imagens ecocardiográficas para detectar anormalidades indicativas de DAC, que não foram evidentes ao TE (ARMSTRONG, 1986). A importância desse estudo reside no fato de ter sido um dos primeiros a demonstrar que a EEF fornece informações adicionais em pacientes com respostas eletrocardiográficas não diagnósticas de isquemia (ARMSTRONG e RYAN, 2008). Os primeiros estudos como este foram rapidamente seguidos por diversos outros para avaliar a acurácia da EEF, demonstrando sensibilidade de 71% a 97%, com média de 88% (CROUSE, 1991; MARWICK, THOMAS H., 1995). Como o limiar de alterações da motilidade segmentar requerido para definição de um teste positivo variou entre os testes, é esperada uma relação inversa entre sensibilidade e especificidade (ARMSTRONG e ZOGHBI, 2005), com especificidade variando de 64% nos estudos de maior sensibilidade a 90% naqueles com menor sensibilidade, com média de 82% (CROUSE, 1991; MARWICK, THOMAS H., 1995). Como ocorre nos demais exames de imagem, a sensibilidade para a detecção de pacientes uniarteriais foi mais baixa (59% a 94%) que a de pacientes multiarteriais (85% a 100%) (ARMSTRONG e ZOGHBI, 2005).

Em uma série de meta-análises continuamente atualizadas para a detecção de DAC obstrutiva angiograficamente significativa, a EEF teve sensibilidade e especificidade

globais de 83% e 85%, respectivamente, de acordo com uma meta-análise de 55 estudos envolvendo 3.714 pacientes (FLEISCHMANN, 1998; KYMES, 2000; KIM, 2001; NOGUCHI, 2005; HEIJENBROK-KAL, 2007). A especificidade da EEF foi similar a da ecocardiografia com dobutamina, menor que a ecocardiografia com dipiridamol, e mais alta para todas as formas de ecocardiografia sob estresse em relação à tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) de estresse. A acurácia diagnóstica da EEF foi similar a de outras formas de estresse citadas anteriormente (SPECT de estresse ou ecocardiografia com dobutamina ou dipiridamol) (HEIJENBROK-KAL, 2007).

A EEF pode ainda ser útil na detecção de viabilidade miocárdica (SCHINKEL, 2007; RAMOS, 2008; TOMLINSON, 2008; MCLEAN, 2009). Catecolaminas endógenas produzidas durante o teste realizado com exercício de baixa carga podem também servir de estressor miocárdico para elucidar a reserva contrátil em miocárdio viável, com acurácia comparável a ecocardiografia com dobutamina em baixas doses (HOFFER, 1999).

4.1. Valor diagnóstico

A Ecocardiografia sob Estresse pelo Esforço Físico (EEF) é método já bem estabelecido na literatura como ferramenta de valor para diagnóstico e estratificação de risco da doença arterial coronariana (ELHENDY et al, 2001; GARRIDO et al, 2005; MARWICK et al, 1997; YAO et al, 2004). É considerada técnica de grande disponibilidade, segura, e de baixo custo, que não necessita de injeção de material radioativo, possibilita acesso à função ventricular esquerda e fornece informações relacionadas à capacidade no exercício e à presença, local e extensão da resposta de motilidade de parede em resposta ao estresse (FROELICHER et al, 2002; MARWICK 2003). Apresenta boa acurácia para detecção de DAC significativa em pacientes com probabilidade pré-teste intermediária ou alta, com maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de DAC em relação ao teste ergométrico, além do valor adicional na localização e quantificação da isquemia miocárdica (CAMPOS-FILHO et al, 2004).

O diagnóstico de DAC é baseado na alteração de motilidade de paredes no esforço e após indução de estresse. Alterações de motilidade da parede no repouso implicam que infartos prévios ocorreram ou que existe, no momento, uma isquemia suficiente para, no

repouso, causar função sistólica anormal. Se a alteração é provocada no momento do estresse, sugere-se, então a presença de uma DAC obstrutiva (ARMSTRONG et al, 2005).

Estudos pioneiros eram limitados pela qualidade limitada das imagens obtidas, porém com equipamentos modernos com digitalização de imagens, estudos subsequentes foram realizados mostrando sensibilidade média de 88% e especificidade média de 82% (ARMSTRONG et al, 1987; MARANGELLI et al, 1994).

Estudos comparando a EEF com a EED obtiveram a mesma acurácia diagnóstica, sendo esta última superior ao estresse por dipiridamol (COHEN et al, 1993), porém os fármacos endovenosos podem provocar efeitos colaterais e isquemia mais prolongada do que no esforço físico (MATHIAS et al, 1999). Fleischmann et al (FLEISCHMANN et al, 1998) estudaram 2.637 pacientes, demonstrando especificidade superior da EEF (77%) em comparação com a cintilografia miocárdica (64%). A ecocardiografia com exercício físico oferece certas vantagens sobre as imagens com radionuclídeos como procedimento auxiliar no diagnóstico de coronariopatia. O método oferece a possibilidade de determinar tanto a função ventricular global (fração de ejeção) quanto as anormalidades regionais de movimento da parede em resposta ao exercício (FROELICHER et al, 2002).

V. A “CASCATA ISQUÊMICA”

A “cascata isquêmica” se refere a uma sequência previsível de eventos fisiopatológicos que ocorrem no miocárdio após o surgimento de isquemia (NESTO e KOWALCHUK, 1987). A perfusão miocárdica é determinada pelo fluxo sanguíneo coronariano e o consumo de oxigênio pelo miocárdio. Qualquer desequilíbrio nessa relação de oferta e demanda pode resultar em isquemia miocárdica. Os eventos mecânicos, eletrocardiográficos e clínicos se que seguem ao estabelecimento de isquemia foram formalmente descritos em 1985 (HAUSER, 1985) e mais tarde receberam o nome de “cascata isquêmica” (NESTO e KOWALCHUK, 1987).

Classicamente as mudanças observáveis ocorrem de maneira sequencial, iniciando-se por anormalidades de perfusão seguidas de anormalidades na função ventricular, alterações eletrocardiográficas e finalmente, angina (Figura 1). A ecocardiografia tem a capacidade de detectar essas alterações fisiopatológicas em estágios mais iniciais, sendo,

portanto, mais sensível que a história, exame físico e eletrocardiograma na identificação de isquemia miocárdica (LEWIS, 2005).

A “cascata isquêmica” pode ser compreendida como um espectro de sensibilidade dos diferentes marcadores de isquemia, com a dor precordial sendo o menos sensível e a má perfusão regional, o mais sensível. Adicionalmente, através das modalidades de estresse, a ecocardiografia ajuda na avaliação e estratificação de risco de pacientes que se apresentam com dor precordial.

Tem sido bem documentado que a isquemia decorrente de obstrução coronariana pode ocorrer sem sinais clinicamente reconhecíveis como mudanças eletrocardiográficas ou sintomas como angina (GEFT, 1982; GOTTLIEB, 1986), o que fala a favor do reconhecimento e tratamento precoces da isquemia para melhorar a evolução do paciente (BELLER, 1988; KAUL, 2004).

FIGURA 1. A cascata isquêmica.

A importância do conceito de “cascata isquêmica” reside no fato de que redireciona o foco do aspecto final, a angina, para fatores fisiopatológicos subjacentes fundamentais que a precedem (NESTO e KOWALCHUK, 1987).

VI. ISQUEMIA MIOCÁRDICA

O desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio leva a alterações miocárdicas provocadas pela isquemia, que seguem uma sequência de fenômenos fisiopatológicos mencionados anteriormente, denominada “cascata isquêmica” (HAUSER, 1985; NESTO e KOWALCHUK, 1987). Ela é representada pelos seguintes eventos: heterogeneidade de perfusão, alteração metabólica, disfunção diastólica do VE, dissinergia regional, alterações eletrocardiográficas e finalmente, angina (HEYNDRICKX, 1978).

No miocárdio normal, durante a sístole, há um espessamento da musculatura que é bem demonstrado pelo ecocardiograma e, após submetemos o coração a um estresse, quer seja por estímulo físico ou farmacológico, podemos observar a quarta etapa da cascata isquêmica que é a diminuição ou ausência do espessamento sistólico, um evento precoce, sensível e específico da isquemia. A contratilidade do miocárdio não é uniforme e aumenta do subepicárdio para o subendocárdio, e este é responsável por 67% do espessamento demonstrado pela ecocardiografia durante a sístole (MYERS, 1986).

A contratilidade das regiões meso e epicárdicas funciona como “reserva” para situações que exijam maior inotropismo miocárdico, como estresse físico ou farmacológico, conhecido como reserva contrátil. Para que a ecocardiografia detecte as alterações isquêmicas, é necessária uma redução do fluxo coronariano de no mínimo 50% em relação ao fluxo de repouso, com envolvimento de pelo menos 20% de parede parietal e cerca de 5% da massa miocárdica. A Sociedade Americana de Ecocardiografia recomenda que o VE seja avaliado por planos ecocardiográficos padrão, definindo 16 segmentos e que os exames sejam gravados para posterior revisão (SCHILLER, 1989).

São dados escores a cada um dos 16 segmentos, sendo um para segmentos normais, dois para segmentos com diminuição do espessamento (hipocinéticos), três para segmentos com ausência de espessamento (acinéticos) e quatro para segmentos com movimentos discinéticos. O índice de escore da motilidade ventricular esquerda (IEMVE) é obtido pela soma dos escores conferidos a cada um dos 16 segmentos, divididos pelo número de segmentos estudados. A vantagem dessa análise é permitir estudar cada segmento do VE e correlacioná-lo com a artéria coronária comprometida.

VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERT, V., MIGUEL ANGEL RODRIGUEZ, G., et al. "Safety of Stress Echocardiography (from the International Stress Echo Complication Registry)." **Am J Cardiol** 98(4): 541-543, (2006).

ARMSTRONG WF, ZOGHBI WA. Stress echocardiography: current methodology and clinical applications. **J Am Coll Cardiol**; 45:1739-47, 2005.

ARMSTRONG, W. F. "Echocardiography in coronary artery disease". **Progr Cardiovasc Dis** 267-288 (1988).

ARMSTRONG, W. F. e RYAN, T. "Stress echocardiography from 1979 to present." **J Am Soc Echocardiogr** 21(1): 22-8, (2008).

ARMSTRONG, W. F. e ZOGHBI, W. A. "Stress echocardiography: current methodology and clinical applications." **J Am Coll Cardiol** 45(11): 1739-47, (2005).

ARMSTRONG, W. F., O'DONNELL, J., et al. "Complementary value of two-dimensional exercise echocardiography to routine treadmill exercise testing." **Ann Intern Med** 105(6): 829-35, (1986).

ARMSTRONG, W. F.; PELLIKKA, P. A.; RYAN, T.; CROUSE, L.; ZOGBI, W. A. "Stress echocardiography: recommendations for performance and interpretation of stress echocardiography". **J Am Soc Echocardiogr** 11:97-104 (1998).

ARMSTRONG, W. F.; ZOGHBI, W. A. "Stress echocardiography: current methodology and clinical applications." **J Am Coll Cardiol** 45(11): 1739-47, (2005).

ARMSTRONG, W.F., O'DONNELL, J., RYAN, T., FEIGENBAUM, H.- Effect of prior myocardial infarction and extent and location of coronary disease on accuracy of exercise echocardiography. **J Am Coll Cardiol**; 10:531-8; 1987.

ARMSTRONG, WF; PELLIKKA, PA; RYAN, T; CROUSE, L; ZOGHBI, WA - Stress echocardiography: recommendations for performance and interpretation of stress Echocardiography. Stress Echocardiography Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr**, v.11, ed 1, p. 97-104, 1998.

ARRUDA, A. M., DAS, M. K., et al. "Prognostic value of exercise echocardiography in 2,632 patients > or = 65 years of age." **J Am Coll Cardiol** 37(4): 1036-41, (2001).

ARRUDA, A. M., MCCULLY, R. B., et al. "Prognostic value of exercise echocardiography in patients after coronary artery bypass surgery." **Am J Cardiol** 87(9): 1069-73, (2001).

ARRUDA, A. M.; DAS, M. K.; *et al.* "Prognostic value of exercise echocardiography in 2,632 patients > or = 65 years of age." **J Am Coll Cardiol** 37(4): 1036-41, (2001).

ARRUDA, A. M.; MCCULLY, R. B.; OH, J. K.; MAHONEY, D. W.; SEWARD, J. B.; PELLIKKA, P. A. "Prognostic value of exercise echocardiography in patients after coronary artery bypass surgery". **J Am Coll Cardiol**. May 1;87(9):1069-73 (2001).

ARRUDA-OLSON, A. M., JURACAN, E. M., et al. "Prognostic value of exercise echocardiography in 5,798 patients: is there a gender difference?" **J Am Coll Cardiol** 39(4): 625-31, (2002).

ARRUDA-OLSON, A. M.; JURACAN, E. M.; *et al.* "Prognostic value of exercise echocardiography in 5,798 patients: is there a gender difference?" **J Am Coll Cardiol** 39(4): 625-31, (2002).

BALADY GL, LARSON MG, VASAN RS, LEIP EP, O'DONNELL CJ, LEVY D. **Usefulness of exercise testing in the prediction of coronary disease risk among asymptomatic person as a function of the Framingham Risk Score.** *Circulation*. 2004;110(14):1920-5 (1999)

BELLER, G. A. "Myocardial perfusion imaging for detection of silent myocardial ischemia." **Am J Cardiol** 61(12): 22F-28F, (1988).

BONOW RO, CARABELLO BA, CHATTERJEE K, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. **J Am Coll Cardiol** 2006; 48:e1– e148.

BOUZAS-MOSQUERA, A., PETEIRO, J., et al. "Prediction of mortality and major cardiac events by exercise echocardiography in patients with normal exercise electrocardiographic testing." **J Am Coll Cardiol** 53(21): 1981-90, (2009).

BOUZAS-MOSQUERA, A., PETEIRO, J., et al. "Prognostic value of exercise echocardiography in patients with left bundle branch block." **JACC Cardiovasc Imaging** 2(3): 251-9, (2009).

BURGESS MI, JENKINS C, SHARMAN JE, MARWICK TH. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise. **J Am Coll Cardiol** 2006; 47:1891–1900.

CAMAROZANO, A.; RABISCHOFFSKY, A.; MACIEL, B. C.; BRINDEIRO FILHO, D.; HOROWITZ, E. S.; PENA, J. L. B.; *et al.* "Diretrizes das indicações da ecocardiografia da Sociedade Brasileira de Cardiologia". **Arq Bras Cardiol** 93(6 supl.3):e265-e302, (2009).

CAMPOS FILHO, O., ZIELINSKY, P., et al. **Diretriz para Indicações e Utilização da Ecocardiografia na Prática Clínica**, scielo. 82: 11-34, (2004).

CAMPOS FILHO, O.; ZIELINSKY, P.; *et al.* "Diretriz para Indicações e Utilização da Ecocardiografia na Prática Clínica". **Revista Brasileira de Ecocardiografia** 82: 11-34, (2004)

CAMPOS-FILHO, O.; ZIELINSKY, P.; ORTIZ, J. – Diretriz para indicações e utilizações da Ecocardiografia na prática clínica. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 82, 2004.

CASTILO E, OSMAN NF, ROSEN B, et al: **Quantitative regional myocardial function with MRI imaging in a multicenter study, inter-observer and intra-observer agreement of fast strain analysis with harm MRI.** *Cardiovasc Mogn Rosen* 2005;7:783–789.

CERQUEIRA, M. D.; WEISSMAN, N. J.; DILSIZIAN, V.; JACOBS, A. K.; KAUL, S.; LASKEY, W. K.; *et al.* "Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association". **Circulation** 105: 539-42 (2002).

CHAUDHRY, F. A., BANGALORE, S., et al. "Comparison of stress-induced myocardial ischemia in patients with and without coronary arterial collaterals." **Am J Cardiol** 94(10): 1232-6, (2004).

CHEITLIN, M. D., ARMSTRONG, W. F., et al. "ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography)." **J Am Soc Echocardiogr** 16(10): 1091-110, (2003).

CHELLIAH R , ANATHARAM B , BURDEN L , ALHAJIRI A and SENIOR R. **Independent and incremental value of stress echocardiography over clinical and stress electrocardiographic parameters for the prediction of hard cardiac events in new-onset suspected angina with no history of coronary artery disease.** *EIJ Cardiovascular Imaging* Volume 11, Issue 10Pp. 875-882.

COHEN, J.L., OTTENWELLER, J.E., GEORGE, A.K., DUURI, S.- Comparison of dobutamine and exercise echocardiography for detecting coronary artery disease. **Am J Cardiol**; 72:1226-31, 1993.

COPPOLA A, ASTARITA C, OLIVIERO M, FONTANA D, PICARDI G, ESPOSITO K, MARFELLA R, COPPOLA L, GIUGLIANO D. **Impairment of coronary circulation by acute hyperhomocysteinemia in type 2 diabetic patients.** *Diabetes Care.* 2004;12:2055–2056. doi: 10.2337/diacare.27.8.2055.

CORTIGIANI L. Stress echocardiography and hypertension. **European Heart Journal**, v.32, p.1509–1518, 2011.

CROUSE, L. J., HARBRECHT, J. J., et al. "Exercise echocardiography as a screening test for coronary artery disease and correlation with coronary arteriography." **Am J Cardiol** 67(15): 1213-8, (1991).

CROUSE, L. J.; HARBRECHT, J. J.; VACEK, J. L.; ROSAMOND, T. L.; KRAMER, P. H. "Exercise echocardiography as a screening test for coronary artery disease and correlation with coronary arteriography". **Am J Cardiol** 67:1213-8 (1991).

D'ANDREA, A., SEVERINO, S., et al. "Prognostic value of supine bicycle exercise stress echocardiography in patients with known or suspected coronary artery disease." **Eur J Echocardiogr** 6(4): 271-9, (2005).

D'ANDREA, A.; SEVERINO, S.; *et al.* "Prognostic value of supine bicycle exercise stress echocardiography in patients with known or suspected coronary artery disease." **Eur J Echocardiogr** 6(4): 271-9, (2005).

DOUGLAS, P. S.; KHANDHERIA, B.; STAINBACK, R. F.; WEISSMAN, N. J.; PETERSON E. D.; HENDEL, R. C.; *et al.* "ACCF / ASE / ACEP / AHA / ASNC / SCAI / SCCT / SCMR 2008 appropriateness criteria for stress echocardiography". **Circulation** 117: 1478-97 (2008).

ELHENDY A, MAHONEY DW, BURGER KN, MCCULLY RB, PELLIKKA PA. **Prognostic value of exercise echocardiography in patients with classic angina pectoris.** *Am J Cardiol.* 2004;94(5):559-63

ELHENDY, A., MAHONEY, D. W., et al. "Prognostic value of exercise echocardiography in patients with classic angina pectoris." **Am J Cardiol** 94(5): 559-63, (2004).

ELHENDY, A.; ARRUDA, A.M.; MAHONEY, D.W.; PELLIKKA, P.A. - Prognostic stratification of diabetic patients by exercise echocardiography, **J Am Coll Cardiol**, v.37, p. 1551–1557, 2001.

ELHENDY, A.; MAHONEY, D. W.; BURGER, K. N.; MCCULLY, R. B.; PELLIKKA, P. A. "Prognostic value of exercise echocardiography in patients with classic angina pectoris". **Am J Cardiol** 94(5): 559-63, (2004).

ELHENDY, A.; MAHONEY, D. W.; *et al.* "Prognostic significance of the location of wall motion abnormalities during exercise echocardiography." **J Am Coll Cardiol** 40(9): 1623-9, (2002).

ERNE P, SCHOENENBERGER AW, ZUBER M, BURCKHARDT D, KIOWSKI W, DUBACH P, *et al.* Effects of anti-ischemic drug therapy in silent myocardial ischemia type I — the Swiss Interventional Study on Silent Ischemia type I (SWISSI I): a randomized, controlled pilot study. **Eur Heart J** 2007;28:2110–7.

FERKET BS, MD; GENDERS TSS, MSC; COLKESEN EB, MD; VISSER JJ, MD, PHD; SPRONK S, PhD; STEYEBERG EW, PHD; HUNINK MGM, MD, PHD. **Systematic Review of Guidelines on Imaging of Asymptomatic Coronary Artery Disease**. Journal of the American College of Cardiology, Volume 57, Issue 15, 12 April 2011, Pages 1591–1600.

FINE NM, MD, PELLIKKA PA, MD, SCOTT GC, MSc, GHARACHOLOU SM, MD, Robert B. McCully, MD. **Characteristics and Outcomes of Patients Who Achieve High Workload (≥ 10 Metabolic Equivalent) During Treadmill Exercise Echocardiography**. Mayo Clinic Proceedings. December 2013, Volume 88, Issue 12, Pages 1408–1419.

FLEISCHAMANN, K.E., HUNINK, M.G. KUNTZ, K.M., DOUGLAS, P.S.- Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. **JAMA**; 280:913-20, 1998.

FLEISCHMANN, K. E., HUNINK, M. G., *et al.* "Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance." **JAMA** 280(10): 913-20, (1998).

FLEISCHMANN, K. E.; HUNINK, M. G.; *et al.* "Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance." **JAMA** 280(10): 913-20, (1998).

FLETCHER, G. F., BALADY, G. J., et al. "Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association." **Circ Arrhythm Electrophysiol** 104(14): 1694-740, (2001).

FORSTER, T.; MCNEILL, A. J.; SALUSTRI, A.; REIJS, A. E.; EL-SAID, E. S.; ROELANDT J. R.; *et al.* "Simultaneous dobutamine stress echocardiography and technetium-99m isonitrile single-photon emission computed tomography in patients with suspected coronary artery disease". **J Am Coll Cardiol** 21:1591-6 (1993).

FOX K ,GARCIA MA, ARDISSINO D, BUSZMAN P, CAMICI PG, CREA F ,et al, **Working Group on the Management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina: executive summary: The Task Force on the Management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology.** Eur Heart J. 2006 ; 27 : 1341 - 81 .

FROELICHER, V.F.; MYERS, J.; FOLLANSBEE, W.P.; LABOVITZ, A.J. – Exercício e coração, ed 3, p. 345-360, **Ed Revinter**, 2002.

GARRIDO, I.P. et al - Prognostic Value of Exercise Echocardiography in Patients with Diabetes Mellitus and known or suspected coronary artery disease. **The American Journal of Cardiology**, v.96, p. 09-12, 2005.

GEFT, I. L., FISHBEIN, M. C., et al. "Intermittent brief periods of ischemia have a cumulative effect and may cause myocardial necrosis." **Circulation** 66(6): 1150-3, (1982).

GERT (Grupo de Estudos de Ressonância e Tomografia Cardiovascular) do Departamento de Cardiologia Clínica da Sociedade Brasileira de Cardiologia. "Diretrizes SBC Ressonância e Tomografia Cardiovascular". **Arq Bras Cardiol** vol 87, nº 3 (2006).

GIBBONS LW, MITCHEEL TL, WEI M, BLAIR SN, COOPER KH. **Maximal exercise test as a predictor of risk for mortality from coronary heart disease in asymptomatic men.** Am J Cardiol. Vol. 86. Núm. 1. p.53-58. 2000.

GIBBONS RJ, BALADY GJ, BRICKER JT, CHAITMAN BR, FLETCHER GF, FROELICHER VF et al., **American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines: ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines).** *J Am Coll Cardiol* 2002, **40**:1531-1540.

GIBBONS RJ, BALADY GJ, BRICKER JT, et al. **ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines).** *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1531–40.

GIBBONS, R. J., BALADY, G. J., et al. "ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines)." **J Am Coll Cardiol** 40(8): 1531-40, (2002).

GIBBONS, R. J.; BALADY, G. J.; *et al.* "ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines)". **J Am Coll Cardiol** 40(8): 1531-40, (2002).

GILES TD, BERK BC, BLACK HR, COHN JN, KOSTIS JB, IZZO JL, JR., et al. **Expanding the definition and classification of hypertension.** *Journal of clinical hypertension.* 2005 Sep;**7**:505-12.

GORAYA, T. Y., JACOBSEN, S. J., et al. "Prognostic value of treadmill exercise testing in elderly persons." **Ann Intern Med** 132(11): 862-70, (2000).

GOTTLIEB, S. O., WEISFELDT, M. L., et al. "Silent ischemia as a marker for early unfavorable outcomes in patients with unstable angina." **N Engl J Med** 314(19): 1214-9, (1986).

HARB SC, MD; COOK T, MPH, PhD; JABER WA, MD; MARWICK TH, MD, PhD, MPH. **Exercise Testing in Asymptomatic Patients After Revascularization.** JAMA Internal Medicine. June 11, 2012, Vol 172, No. 11.

HAUSER, A. M., GANGADHARAN, V., et al. "Sequence of mechanical, electrocardiographic and clinical effects of repeated coronary artery occlusion in human beings: echocardiographic observations during coronary angioplasty." **J Am Coll Cardiol** 5(2 Pt 1): 193-7, (1985).

HEIJENBROK-KAL, M. H., FLEISCHMANN, K. E., et al. "Stress echocardiography, stress single-photon-emission computed tomography and electron beam computed tomography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis of diagnostic performance." **Am Heart J** 154(3): 415-23, (2007).

HEIJENBROK-KAL, M. H.; FLEISCHMANN, K. E.; *et al.* "Stress echocardiography, stress single-photon-emission computed tomography and electron beam computed tomography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis of diagnostic performance." **Am Heart J** 154(3): 415-23, (2007).

HEYNDRICKX, G. R., BAIG, H., et al. "Depression of regional blood flow and wall thickening after brief coronary occlusions." **Am J Physiol** 234(6): H653-9, (1978).

HOFFER, E. P., DEWE, W., et al. "Low-level exercise echocardiography detects contractile reserve and predicts reversible dysfunction after acute myocardial infarction: comparison with low-dose dobutamine echocardiography." **J Am Coll Cardiol** 34(4): 989-97, (1999).

INNOCENTI, F., CALDI, F., et al. "Prognostic value of exercise stress test and dobutamine stress echo in patients with known coronary artery disease." **Echocardiography** 26(1): 1-9, (2009).

INNOCENTI, F.; CALDI, F.; *et al.* "Prognostic value of exercise stress test and dobutamine stress echo in patients with known coronary artery disease." **Echocardiography** 26(1): 1-9, (2009)

ISMAIL, G., LO, E., et al. "Long-term prognosis of patients with a normal exercise echocardiogram and clinical suspicion of myocardial ischemia." **Am J Cardiol** 75(14): 934-6, (1995).

JAHNKE, C., NAGEL, E., et al. "Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging." **Circ Arrhythm Electrophysiol** 115(13): 1769-76, (2007).

KAUL, S., SENIOR, R., et al. "Incremental value of cardiac imaging in patients presenting to the emergency department with chest pain and without ST-segment elevation: a multicenter study." **Am Heart J** 148(1): 129-36, (2004).

KAWATA T, DAIMON M, HASEGAWA R, et al. **Prognostic value of coronary flow reserve assessed by transthoracic Doppler echocardiography on long-term outcome in asymptomatic patients with type 2 diabetes without overt coronary artery disease.** *Cardiovasc Diabetol.* 2013; 12: 121. Published online Aug 27, 2013. doi: 10.1186/1475-2840-12-121

KIM, C.; KWOK, Y. S.; *et al.* "Pharmacologic stress testing for coronary disease diagnosis: A meta-analysis." **Am Heart J** 142(6): 934-44, (2001).

KRIVOKAPICH, J., CHILD, J. S., et al. "Prognostic usefulness of positive or negative exercise stress echocardiography for predicting coronary events in ensuing twelve months." **Am J Cardiol** 71(8): 646-51, (1993).

KRONMAL RA, MCCLELLAND RL, ROBERT D, STEVEN S, LIMA JA, et al. **Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects: results from the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA).** *Circulation* 2007; 115(21):2722e30.

KURL S, LAUKKANEN JA, RAURAMAA R, LAKKA TA, SIVENIUS J, SALONEN JT. **Systolic blood pressure response to exercise stress test and risk of stroke.** *Stroke* 2001; 32: 2036-2041

KYMES, S. M., BRUNS, D. E., et al. "Anatomy of a meta-analysis: a critical review of "exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance"." **J Nucl Cardiol** 7(6): 599-615, (2000).

KYMES, S. M.; BRUNS, D. E.; *et al.* "Anatomy of a meta-analysis: a critical review of "exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance"." **J Nucl Cardiol** 7(6): 599-615, (2000).

LAW M, WALD N, MORRIS J. **Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and stroke: a new preventive strategy.**Health Technol Assess, 7 (2003), pp. 1–94

LEWIS, W. R. "Echocardiography in the evaluation of patients in chest pain units." **Cardiol Clin** 23(4): 531-9, vii, (2005).

LLOYD-JONES, D., ADAMS, R., et al. "Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee." **Circ Arrhythm Electrophysiol** 119(3): 480-6, (2009).

LUOTOLAHTI, T. H.; TORELLI, J.; HARTIALA, J. "Exercise echocardiography in the diagnosis of coronary artery disease". **Ann Med** 28:73-7 (1996).

MARANGELLI, V., ILICETO, S., PICCINI, G., DeMARTINO, G. et al.- Detection of coronary artery disease by digital stress echocardiography: comparison of exercise, transesophageal atrial pacing and dipyridamole echocardiography. **J Am Coll Cardiol**;24:117-24, 1994.

MARCOVITZ, P. A., SHAYNA, V., et al. "Value of dobutamine stress echocardiography in determining the prognosis of patients with known or suspected coronary artery disease." **Am J Cardiol** 78(4): 404-8, (1996).

MARCOVITZ, P. A.; ARMSTRONG, W. F. "Accuracy of dobutamine stress echocardiography in detecting coronary artery disease". **Am J Cardiol** 69:1269-73 (1992).

MARK DB, BERMAN DS, BUDOFF MJ, CARR JJ, GERBER TC, HECHT HS, et al. **ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 expertconsensus document on coronary computed tomographic angiography: a report of the American College of Cardiology Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents.** *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;76(2):E1-42.

MARWICK, T. H., CASE, C., et al. "Prediction of mortality by exercise echocardiography: a strategy for combination with the duke treadmill score." **Circ Arrhythm Electrophysiol** 103(21): 2566-71, (2001).

MARWICK, T. H., TORELLI, J., et al. "Influence of left ventricular hypertrophy on detection of coronary artery disease using exercise echocardiography." **J Am Coll Cardiol** 26(5): 1180-1186, (1995).

MARWICK, T. H.; TORELLI, J.; HARJAI, K.; HALUSKA, B.; PASHKOW, F. J.; STEWART, W. J.; *et al.* "Influence of left ventricular hypertrophy on detection of coronary artery disease using exercise echocardiography". **J Am Coll Cardiol** 26:1180-6 (1995).

MARWICK, T., WILLEMART, B., et al. "Selection of the optimal nonexercise stress for the evaluation of ischemic regional myocardial dysfunction and malperfusion. Comparison of dobutamine and adenosine using echocardiography and 99mTc-MIBI single photon emission computed tomography." **Circ Arrhythm Electrophysiol** 87(2): 345-54, (1993).

MARWICK, T.; D'HONDT, A. M.; BAUDHUIN, T.; WILLEMART, B.; WIJNS, W.; DETRY, J. M.; *et al.* "Optimal use of dobutamine stress for the detection and evaluation of coronary artery disease: combination with echocardiography or scintigraphy, or both?". **J Am Coll Cardiol** 22:159-67 (1993).

MARWICK, T.H. - Stress Echocardiography. **Heart**; v. 89:113-118, 2003.

MARWICK, T.H. et al. – Use of Stress Echocardiography for prognosis evaluation of patients with known or suspected coronary artery disease. **J Am Coll Cardiology**, 30: 83-90, 1997.

MATHIAS JR, W.; TSUTSUI, J. M.; MOISÉS, V. A. "Doença arterial coronária: ecocardiografia na doença arterial coronária". **Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo** 19(3):274-83 (2009).

MATHIAS, Jr.W., ARRUDA, A., SANTOS F.C., et al.- Safety of dobutamine-atropine stress echocardiography: a prospective experience of 4,033 consecutive studies. **J Am Soc Echocardiogr**;12:785-91, 1999.

MCCULLY RB, ROGER VL, MAHONEY DW, KARON BL, OH JK, MILLER FA JR, et al. **Outcome after normal exercise echocardiography and predictors of subsequent cardiac events: follow-up of 1,325 patients.** *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(1):144-9.

MCKEOGH, J. R. "The diagnostic role of stress echocardiography in women with coronary artery disease: evidence based review." **Curr Opin Cardiol** 22(5): 429-33, (2007).

MCLEAN, D. S., ANADIOTIS, A. V., et al. "Role of echocardiography in the assessment of myocardial viability." **Am J Med Sci** 337(5): 349-54, (2009).

MENEGUELO RS, ARAÚJO CGS, STEIN R, MASTROCOLLA LE, ALBUQUERQUE PF, SERRA SM, et al; **Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico.** *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(5 supl. 1):1-26.

METZ, L.; BEATTIE, M.; HOM, R.; REDBERG, R.; GRADY, D.; FLEISCHMANN, K. "The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a metaanalysis". **J Am Coll Cardiol** 49:227-37, (2007).

MISSEL E, MINTZ GS, CARLIER SG, QIAN J, SHAN S, CASTELLANOS C, et al. **In vivo virtual histology intravascular ultrasound correlates of risk factors for sudden coronary death in men: results from the prospective, multi-centre virtual histology intravascular ultrasound registry.** *Eur Heart J.* 2008;29(17): 2141-7.

MOCK, M. B.; RINGQVIST, I.; FISHER, L. D.; DAVIS, K. B.; CHAITMAN, B. R.; KOUCHOUKOS, N. T.; *et al.* "Survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry". **Circulation** 66:562-8 (1982).

MYERBURG M, ROBERT J, INTERIAN A, et al. **Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk.** *Am J Cardiol* 1997;80:10e9

MYERS J, PRAKASH M, FROELICHER V, DO D, PARTIGTON S, ATWOOD JE. **Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing.** *N Engl J Med* 2002;346:793–801.

MYERS, J. H., STIRLING, M. C., et al. "Direct measurement of inner and outer wall thickening dynamics with epicardial echocardiography." ***Circ Arrhythm Electrophysiol*** 74(1): 164-72, (1986).

NAGEL, E.; LEHMKUHL, H. B.; BOCKSCH, W.; KLEIN, C.; VOGEL, U.; FRANTZ, E.; *et al.* "Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography". ***Circulation*** 99(6):763-70 (1999).

NANDALUR, K. R.; DWAMENA, B. A.; CHOUDHRI, A. F.; NANDALUR, M. R.; Carlos R. C. "Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis". ***J Am Coll Cardiol*** 50(14):1343-53 (2007).

NASIR K, MICHOS ED, BLUMENTHAL RS, et al. **Detection of high-risk young adults and women by coronary calcium and National Cholesterol Education Program Panel III guidelines.** *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1931e6.

NEATON JD, WENTWOORD D. **Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease: over-all findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group.** *Arch Intern Med.* 1992;152:5664.7.

NESTO, R. W. e KOWALCHUK, G. J. "The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia." ***Am J Cardiol*** 59(7): 23C-30C, (1987).

NOGUCHI, Y., NAGATA-KOBAYASHI, S., et al. "A meta-analytic comparison of echocardiographic stressors." **Int J Cardiovasc Imaging** 21(2-3): 189-207, (2005).

NOGUCHI, Y.; NAGATA-KOBAYASHI, S.; *et al.* "A meta-analytic comparison of echocardiographic stressors." **Int J Cardiovasc Imaging** 21(2-3): 189-207, (2005).

O'ROURKE RA, BRUNDAGE BH, FROELICHER VF, et al. **American college of cardiology/ American heart association expert consensus document on electronbeam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease.** J Am Coll Cardiol 2000;36:326e40.

OLIVEIRA J, BARRETO F, OLIVEIRA G, SOUSA A. **Exercise Echocardiography - A Decade of Clinic and Echocardiographic Experience.** Revista Brasileira de Ecocardiografia e imagem cardiovascular. 2011, **24**(1):51-63

OLIVEIRA, J. L. M.; BARRETO FILHO, J. A. S.; OLIVEIRA, G. P.; SOUSA, A. C. S. "Ecocardiografia sob Estresse Físico - Experiência Clínica e Ecocardiográfica de uma Década". **Rev bras ecocardiogr imagem cardiovasc** 24(1):51-63, (2011).

OLIVEIRA, J. L., BARRETO-FILHO, J. A., et al. "Prognostic value of exercise echocardiography in diabetic patients." **Cardiovasc Ultrasound** 7: 24, (2009).

OLIVEIRA, J. L., GOES, T. J., et al. "Chronotropic incompetence and a higher frequency of myocardial ischemia in exercise echocardiography." **Cardiovasc Ultrasound** 5: 38, (2007).

OLMOS, L. I.; DAKIK, H.; *et al.* "Long-term prognostic value of exercise echocardiography compared with exercise 201Tl, ECG, and clinical variables in patients evaluated for coronary artery disease." **Circ Arrhythm Electrophysiol** 98(24): 2679-86, (1998).

OTTO CM. **Fundamentos de Ecocardiografia Clínica.** 3ª ed. Editora Elsevier, 2005

PARASKEVAIDISA IA, TSOUGOSA E, PANOUA F, DAGRESA N, et al. **Diastolic stress echocardiography detects coronary artery disease in patients with asymptomatic type II diabetes.** Coronary Artery Disease 2010, 21:104–112

PETEIRO, J.; MONSERRAT, L.; *et al.* "Comparison of exercise echocardiography and the Duke treadmill score for risk stratification in patients with known or suspected coronary artery disease and normal resting electrocardiogram." **Am Heart J** 151(6): 1324 e1-10, (2006).

PICANO E. **Stress echocardiography: a historical perspective. Special article.** *Am J Med* 2003;114:126-30

PICANO E. **StressEchocardiography. 4th ed.** Heidelberg, Germany: Springer Verlag; 2003.

PICANO E; American College of Cardiology; American Heart Association. **Stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease.** *Indian Heart J.* 2003;55(3):223-7

PICANO, E. "Stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease." **Indian Heart J** 55(3): 223-7, (2003).

PICANO, E. "Stress echocardiography". **2th. Ed. Berlin (Heidelberg):** Springer-Verlag. (1994)

PICANO, E., MARINI, C., *et al.* "Safety of intravenous high-dose dipyridamole echocardiography. The Echo-Persantine International Cooperative Study Group." **Am J Cardiol** 70(2): 252-8, (1992).

PICANO, E., MATHIAS, W., JR., *et al.* "Safety and tolerability of dobutamine-atropine stress echocardiography: a prospective, multicentre study. Echo Dobutamine International Cooperative Study Group." **Lancet** 344(8931): 1190-2, (1994).

PICANO, E., PINGITORE, A., *et al.* "Stress echocardiographic results predict risk of reinfarction early after uncomplicated acute myocardial infarction: large-scale multicenter study. Echo Persantine International Cooperative (EPIC) Study Group." **J Am Coll Cardiol** 26(4): 908-13, (1995).

PIMENTEL WA. **Hemodinâmica e Angiocardiografia** : interpretação clínica– São Paulo: Sarvier, 1988

POLONSKY TS, MCCLELLAND RL, JORGENSEN NW, BILD DE, BURKE GL, GUERCI AD, et al. **Coronary artery calcium score and riskclassification for coronary heart disease prediction.** JAMA.2010;303:1610---6.12

PREVITALI, M.; LANZARINI, L.; FETIVEAU, R.; POLI, A.; FERRARIO, M.; FALCONE, C.; *et al.* "Comparison of dobutamine stress echocardiography, dipyridamole stress echocardiography and exercise stress testing for diagnosis of coronary artery disease". **Am J Cardiol** 72:865-70 (1993).

PUNDZIUTE, G., SCHUIJF, J. D., et al. "Prognostic value of multislice computed tomography coronary angiography in patients with known or suspected coronary artery disease." **J Am Coll Cardiol** 49(1): 62-70, (2007).

QUINONES, M. A.; VERANI, M. S.; HAICHIN, R. M.; MAHMARIAN, J. J.; SUAREZ, J.; ZOGHBI, W. A. "Exercise echocardiography versus 201Tl single-photon emission computed tomography in evaluation of coronary artery disease: analysis of 292 patients". **Circulation** 85:1026-31 (1992).

RAMOS, M., DEPASQUALE, E., et al. "Assessment of myocardial viability: review of the clinical significance." **Rev Cardiovasc Med** 9(4): 225-31, (2008).

RASSI JÚNIOR A. **Otimização do tratamento medicamentoso na doença arterial coronariana: tarefa para o subespecialista?** Arquivos Brasileiros de Cardiologia 2004; **83**:3.

ROCHITTE, C. E.; NOMURA, C.; CURY, R. C. "Doença Arterial Coronária – Tomografia Computadorizada Cardiovascular na Doença Arterial Coronária" . **Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo** vol. 19, nº 3. Jul-Set, 2009

ROGER, V. L., JACOBSEN, S. J., et al. "Prognostic value of treadmill exercise testing: a population-based study in Olmsted County, Minnesota." **Circ Arrhythm Electrophysiol** 98(25): 2836-41, (1998).

RUMBERGER JA, SIMONS DB, FITZPATRICK LA, SHEEDY PF, SCHWARTZ RS. **Coronary artery calcium area by electronbeam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area: a histopathologic correlative study.** *Circulation*.1995;92:2157--62.

SAWADA SG, RYAN T, CONLEY MJ, CORYA BC, Feigenbaum H, Armstrong WF. **Prognostic value of a normal exercise echocardiogram.** *Am Heart J*.1990;120(1):49-55

SAWADA, S. G., RYAN, T., et al. "Prognostic value of a normal exercise echocardiogram." **Am Heart J** 120(1): 49-55, (1990).

SCANLON, P. J., FAXON, D. P., et al. "ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions." **J Am Coll Cardiol** 33(6): 1756-824,

SCHIELE F, MENEVEAU N, SERONDE MF, et al. **C-reactive protein improves risk prediction in patients with acute coronary syndromes.** *Euro Heart Journal* de 2010; 31.(3) :290-297

SCHILLER, N. B., SHAH, P. M., et al. "Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms." **J Am Soc Echocardiogr** 2(5): 358-67, (1989).

SCHINKEL, A. F., BAX, J. J., et al. "Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes." **Curr Probl Cardiol** 32(7): 375-410, (2007).

SCHOENENBERGER AW, JAMSHIDI P, ZUBER M, Stuck AE, PFISTERER M, Erne P. **Coronary artery disease is common in asymptomatic patients with signs of myocardial ischemia.** *European Journal of Internal Medicine* 20 (2009) 607–610

SEHESTEDT T, JEPPESEN J, Hansen TW, et al. **Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE.** *Euro Heart Journal*. de 2010; 31 . (7) :883-891

SICARI R.; NIHOYANNOPOULOS, P.; EVANGELISTA, A.; KASPRZAK, J.; LANCELLOTTI, P.; POLDERMANS, D.; *et al.* "Stress echocardiography expert consensus statement": European Association of Echocardiography (EAE)". **Eur J Echocardiogr** 9 (4): 415-37 (2008).

SMITH SC, JR., BLAIR SN, BONOW RO, BRASS LM, CERQUEIRA MD, DRACUP K, *et al.* **AHA/ACC Guidelines for Preventing Heart Attack and Death in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology.** Journal of the American College of Cardiology. 2001 Nov 1;**38**:1581-3.

TAKEUCHI, M.; ARAKI, M.; NAKASHIMA, Y.; KUROIWA, A. "Comparison of dobutamine stress echocardiography and stress thallium-201 single-photon emission computed tomography for detecting coronary artery disease". **J Am Soc Echocardiogr** 6:593-602 (1993).

THE SOLVD INVESTIGATORS. **Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions.** N Engl J Med 1992;327:685–691.

TOMLINSON, D. R., BECHER, H., *et al.* "Assessment of myocardial viability: comparison of echocardiography versus cardiac magnetic resonance imaging in the current era." **Heart Lung Circ** 17(3): 173-85, (2008).

TUNSTALL-PEDOE H, MORRISON C, Woodward M, Fitzpatrick B, Watt G. **Sex differences in myocardial infarction and coronary deaths in the Scottish MONICA population of Glasgow 1985 to 1991: Presentation, diagnosis, treatment, and 28-day case fatality of 3991 events in men and 1551 events in women.** Circulation, 93 (1996), pp. 1981–1992.

VARGA, A., GARCIA, M. A., *et al.* "Safety of stress echocardiography (from the International Stress Echo Complication Registry)." **Am J Cardiol** 98(4): 541-3, (2006).

YAO, S., BANGALORE, S., *et al.* "Stress echocardiography: risk stratification, prognosis, patient outcomes and cost-effectiveness." **Minerva Cardioangiol** 57(3): 315-31, (2009).

YAO, S.S. et al - Novel Stress Echocardiographic Model Incorporating the extent and severity of wall motion abnormality for risk stratification and prognosis. **Am J Cardiol**, v.94, p.715-719, 2004.

YARED FS, MISSEL E, YARED GA, YARED A, et al. **Influência do Escore de Cálcio na Gravidade de Lesões Coronárias Moderadas Avaliadas pelo Ultrassom Intracoronário.** Rev Bras Cardiol Invasiva. 2013;21(2):146-51

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

ARQUIVOS BRASILEIROS DE CARDIOLOGIA

1. Os Arquivos Brasileiros de Cardiologia (Arq Bras Cardiol) são uma publicação mensal da Sociedade Brasileira de Cardiologia, indexada no Cumulated Index Medicus da National Library of Medicine e nos bancos de dados do MEDLINE, EMBASE, LILACS, Scopus e da SciELO com citação no PubMed (United States National Library of Medicine) em inglês e português.

2. Ao submeter o manuscrito, os autores assumem a responsabilidade de o trabalho não ter sido previamente publicado e nem estar sendo analisado por outra revista. Todas as contribuições científicas são revisadas pelo Editor-Chefe, pelo Supervisor Editorial, Editores Associados e pelos Membros do Conselho Editorial. Só são encaminhados aos revisores os artigos que estejam rigorosamente de acordo com as normas especificadas. Os trabalhos também são submetidos à revisão estatística, sempre que necessário. A aceitação será na originalidade, significância e contribuição científica para o conhecimento da área.

3. Seções

3.1. Editorial: todos os editoriais dos Arquivos são feitos através de convite. Não serão aceitos editoriais enviados espontaneamente.

3.2. Carta ao Editor: correspondências de conteúdo científico relacionadas a artigos publicados na revista nos dois meses anteriores serão avaliadas para publicação. Os autores do artigo original citado serão convidados a responder.

3.3. Artigo Original: os Arquivos aceitam todos os tipos de pesquisa original na área cardiovascular, incluindo pesquisas em seres humanos e pesquisa experimental.

3.4. Revisões: os editores formulam convites para a maioria das revisões. No entanto, trabalhos de alto nível, realizados por autores ou grupos com histórico de publicações na área serão bem-vindos. Não serão aceitos, nessa seção, trabalhos cujo autor principal não tenha vasto currículo acadêmico ou de publicações, verificado através do sistema Lattes (CNPQ), Pubmed ou SciELO. Eventualmente, revisões submetidas espontaneamente poderão ser reclassificadas como “Atualização Clínica” e publicadas nas páginas eletrônicas, na internet (ver adiante).

3.5. Comunicação Breve: experiências originais, cuja relevância para o conhecimento do tema justifique a apresentação de dados iniciais de pequenas séries, ou dados parciais de ensaios clínicos, serão aceitos para avaliação.

3.6. Correlação Anátomo-Clínica: apresentação de um caso clínico e discussão de aspectos de interesse relacionados aos conteúdos clínico, laboratorial e anátomo-patológico.

3.7. Correlação Clínico-Radiográfica: apresentação de um caso de cardiopatia congênita, salientando a importância dos elementos radiográficos e/ou clínicos para a consequente correlação com os outros exames, que comprovam o diagnóstico. Última-se daí a conduta adotada.

3.8. Atualização Clínica: essa seção busca focar temas de interesse clínico, porém com potencial de impacto mais restrito. Trabalhos de alto nível, realizados por autores ou grupos com histórico de publicações na área serão aceitos para revisão.

3.9. Relato de Caso: casos que incluam descrições originais de observações clínicas, ou que representem originalidade de um diagnóstico ou tratamento, ou que ilustrem situações pouco frequentes na prática clínica e que mereçam uma maior compreensão e atenção por parte dos cardiologistas serão aceitos para avaliação.

3.10. Imagem Cardiovascular: imagens clínicas ou de pesquisa básica, ou de exames complementares que ilustrem aspectos interessantes de métodos de imagem, que esclareçam mecanismos de doenças cardiovasculares, que ressaltem pontos relevantes da fisiopatologia, diagnóstico ou tratamento serão consideradas para publicação.

3.11. Ponto de Vista: apresenta uma posição ou opinião dos autores a respeito de um tema científico específico. Esta posição ou opinião deve estar adequadamente fundamentada na literatura ou em sua experiência pessoal, aspectos que irão ser a base do parecer a ser emitido.

4. Processo de submissão: os manuscritos deverão ser enviados via internet e sistema, disponível no endereço: <http://www.arquivosonline.com.br/2013/submissao>

5. Todos os artigos devem vir acompanhados por uma carta de submissão ao editor, indicando a seção em que o artigo deva ser incluído (vide lista acima), declaração do autor de que todos os coautores estão de acordo com o conteúdo expresso no trabalho, explicitando ou não conflitos de interesse* e a inexistência de problemas éticos relacionados.

6. Todos os manuscritos são avaliados para publicação no menor prazo possível, porém, trabalhos que mereçam avaliação especial para publicação acelerada (“fast-track”) devem ser indicados na carta de submissão ao editor.

7. Os textos e as tabelas devem ser editados em word e as figuras e ilustrações devem ser anexados em arquivos separados, na área apropriada do sistema. Figuras devem ter extensão JPEG e resolução mínima de 300 DPI. As Normas para Formatação de Tabelas, Figuras e Gráficos encontram-se em

[http://www.arquivosonline.com.br/publicacao/informacoes_autores.asp /](http://www.arquivosonline.com.br/publicacao/informacoes_autores.asp/)

http://publicacoes.cardiol.br/pub_abc/autor/pdf/manual_de_formatacao_abc.pdf

8. Conflito de interesses: quando existe alguma relação entre os autores e qualquer entidade pública ou privada que pode derivar algum conflito de interesse, essa possibilidade deve ser comunicada e será informada no final do artigo. Enviar a

Declaração de Potencial Conflito de Interesses para revista@cardiol.br, colocando no assunto número do artigo. Acesse:

http://www.arquivosonline.com.br/pdf/conflito_de_interesse_abc_2013.pdf

9. Formulário de contribuição do autor: o autor correspondente deverá completar, assinar e enviar por e-mail (revista@cardiol.br – colocar no assunto número do artigo) os formulários, explicitando as contribuições de todos os participantes, que serão informadas no final do artigo. Acesse:

http://www.arquivosonline.com.br/pdf/formulario_contribuicao_abc_2013.pdf

10. Direitos Autorais: os autores dos artigos aprovados deverão encaminhar para os Arquivos, previamente à publicação, a declaração de transferência de direitos autorais assinada por todos os coautores (preencher o formulário da página

http://publicacoes.cardiol.br/pub_abc/autor/pdf/Transferencia_de_Direitos_Autorais.pdf e enviar para revista@cardiol.br, colocando no assunto número do artigo).

11. Ética

11.1. Os autores devem informar, no texto e/ou na ficha do artigo, se a pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa de sua instituição em consoante à Declaração de Helsinki.

11.2. Nos trabalhos experimentais envolvendo animais, os autores devem indicar se os procedimentos seguidos seguiram os padrões éticos do comitê responsável por experimentação humana (institucional e nacional) e da Declaração de Helsinki de 1975, revisada em 2008. Se houver dúvida quanto à realização da pesquisa em conformidade com a Declaração de Helsinki, os autores devem explicar as razões para sua abordagem e demonstrar que o corpo de revisão institucional explicitamente aprovou os aspectos duvidosos do estudo. Ao relatar experimentos com animais, os autores devem indicar se as diretrizes institucionais e nacionais para o cuidado e uso de animais de laboratório foram seguidas.

11.3. Nos trabalhos experimentais envolvendo seres humanos, os autores devem indicar se os procedimentos seguidos seguiram os padrões éticos do comitê responsável por experimentação humana (institucional e nacional) e da Declaração de Helsinki de 1975, revisada em 2008. Se houver dúvida quanto à realização da pesquisa em conformidade com a Declaração de Helsinki, os autores devem explicar as razões para sua abordagem e demonstrar que o corpo de revisão institucional explicitamente aprovou os aspectos duvidosos do estudo. Estudos realizados em humanos devem estar de acordo com os padrões éticos e com o devido consentimento livre e esclarecido dos participantes conforme Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (Brasil), que trata do Código de Ética para Pesquisa em Seres Humanos e, para autores fora do Brasil, devem estar de acordo com Committee on Publication Ethics (COPE).

12. Ensaio clínicos

12.1. O International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) acredita que é importante promover uma base de dados de estudos clínicos abrangente e disponível publicamente. O ICMJE define um estudo clínico como qualquer projeto de pesquisa que prospectivamente designa seres humanos para intervenção ou comparação simultânea ou grupos de controle para estudar a relação de causa e efeito entre uma intervenção médica e um desfecho relacionado à saúde. As intervenções médicas incluem medicamentos, procedimentos cirúrgicos, dispositivos, tratamentos comportamentais, mudanças no processo de atendimento, e outros.

12.2. O número de registo do estudo deve ser publicado ao final do resumo. Serão aceitos qualquer registo que satisfaça o ICMJE, ex. <http://clinicaltrials.gov/>. A lista completa de todos os registros de ensaios clínicos pode ser encontrada no seguinte endereço: <http://www.who.int/ictrp/network/primary/en/index.html>.

12.3. Os ensaios clínicos devem seguir em sua apresentação as regras do CONSORT STATEMENT. Acesse <http://www.consort-statement.org/consort-statement/>

13. Citações bibliográficas: os Arquivos adotam as Normas de Vancouver – Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal (www.icmje.org).

14. Idioma: os artigos devem ser redigidos em língua portuguesa (com a ortografia vigente) e/ou inglês.

14.1. Para os trabalhos que não possuem versão em inglês ou que essa seja julgada inadequada pelo Conselho Editorial, a revista providenciará a tradução sem ônus para o(s) autor(es).

14.2. Caso já exista a versão em inglês, tal versão deve ser enviada para agilizar a publicação.

14.3. As versões inglês e português serão disponibilizadas na íntegra no endereço eletrônico da SBC (<http://www.arquivosonline.com.br>) e da SciELO (www.scielo.br), permanecendo à disposição da comunidade internacional.

15. Avaliação pelos Pares (peer review): todos os trabalhos enviados aos ABC serão submetidos à avaliação inicial dos editores, que decidirão, ou não, pelo envio a revisão por pares (peer review), todos eles pesquisadores com publicação regular em revistas indexadas e cardiologistas com alta qualificação (Corpo de Revisores dos ABC <http://www.arquivosonline.com.br/conselhoderevisores/>).

15.1. Os autores podem indicar até cinco membros do Conselho de Revisores para análise do manuscrito submetido, assim como podem indicar até cinco revisores para não participar do processo.

15.2. Os revisores tecerão comentários gerais sobre o manuscrito e decidirão se esse trabalho deve ser publicado, corrigido segundo as recomendações, ou rejeitado.

Resumo (nº máx. de	250	--	250	--	250	--	--	--	--
Nº máx. de palavras (incluindo referências	5000	1500	6500	1500	1500	2500	500	250	800
Nº máx. de	40	15	80	10	10	20	5	--	10
Nº máx. de tabelas + figs + vídeo	8	2	8	2	2	2	1	1	1

16. Os artigos deverão seguir a seguinte ordem:

16.1. Página de título

16.2. Texto

16.3. Agradecimentos

16.4. Legendas de figuras

16.5. Tabelas (com legendas para as siglas)

16.6. Referências

16.7. Primeira Página:

16.7.1. Deve conter o título completo do trabalho de maneira concisa e descritiva, em português e inglês, assim como um título resumido (com até 50 caracteres, incluindo espaços) para ser utilizado no cabeçalho das demais páginas do artigo;

16.7.1 Devem ser incluídos de três a cinco descritores (palavras-chave), assim como a respectiva tradução para as keywords (descriptors). Os descritores devem ser consultados nos sites: <http://decs.bvs.br/>, que contém termos em português, espanhol e inglês ou www.nlm.nih.gov/mesh, para termos somente em inglês;

16.8. Segunda Página:

16.8.1 Resumo (até 250 palavras): o resumo deve ser estruturado em cinco seções quando se tratar Artigo Original, evitando abreviações e observando o número máximo de palavras. No caso de Artigo de Revisão e Comunicação Breve, o resumo não é estruturado, respeitando o limite máximo de palavras.

Não cite referências no resumo:

- Fundamento (racional para o estudo);

- Objetivos;
- Métodos (breve descrição da metodologia empregada);
- Resultados (apenas os principais e mais significativos);
- Conclusões (frase(s) sucinta(s) com a interpretação dos dados). Obs.: Os Relatos de Caso não devem apresentar resumo.

16.9. Texto para Artigo Original: deve ser dividido em introdução, métodos, resultados, discussão e conclusões.

16.9.1. Introdução:

16.9.1.1. Não ultrapasse 350 palavras.

16.9.1.2. Faça uma descrição dos fundamentos e do racional do estudo, justificando com base na literatura.

16.9.2. Métodos: descreva detalhadamente como foram selecionados os sujeitos da pesquisa observacional ou experimental (pacientes ou animais de experimentação, incluindo o grupo controle, quando houver), incluindo idade e sexo.

16.9.2.1. A definição de raças deve ser utilizada quando for possível e deve ser feita com clareza e quando for relevante para o tema explorado.

16.9.2.2. Identifique os equipamentos e reagentes utilizados (incluindo nome do fabricante, modelo e país de fabricação, quando apropriado) e dê detalhes dos procedimentos e técnicas utilizadas de modo a permitir que outros investigadores possam reproduzir os seus dados.

16.9.2.3. Justifique os métodos empregados e avalie possíveis limitações.

16.9.2.4. Descreva todas as drogas e fármacos utilizados, doses e vias de administração.

16.9.2.5. Descreva o protocolo utilizado (intervenções, desfechos, métodos de alocação, mascaramento e análise estatística).

16.9.2.6. Em caso de estudos em seres humanos, indique se o trabalho foi aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa e se os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

16.9.3. Resultados: exibidos com clareza, subdivididos em itens, quando possível, e apoiados em número moderado de gráficos, tabelas, quadros e figuras. Evitar a redundância ao apresentar os dados, como no corpo do texto e em tabelas.

16.9.4. Discussão: relaciona-se diretamente ao tema proposto quando analisado à luz da literatura, salientando aspectos novos e importantes do estudo, suas implicações e limitações. O último período deve expressar conclusões ou, se pertinentes, recomendações e implicações clínicas.

16.9.5. Conclusões

16.9.5.1. Ao final da sessão “Conclusões”, indique as fontes de financiamento do estudo.

17. Agradecimentos: devem vir após o texto. Nesta seção, é possível agradecer a todas as fontes de apoio ao projeto de pesquisa, assim como contribuições individuais.

17.1. Cada pessoa citada na seção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome, uma vez que pode implicar em endosso dos dados e conclusões.

17.2. Não é necessário consentimento por escrito de membros da equipe de trabalho, ou colaboradores externos, desde que o papel de cada um esteja descrito nos agradecimentos.

18. Referências: os Arquivos seguem as Normas de Vancouver.

18.1. As referências devem ser citadas numericamente, por ordem de aparecimento no texto e apresentadas em sobrescrito.

18.2. Se forem citadas mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser digitadas, separadas por um traço (Exemplo: 5-8).

18.3. Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula (Exemplo: 12, 19, 23). As abreviações devem ser definidas na primeira aparição no texto.

18.5. As referências devem ser alinhadas à esquerda.

18.6. Comunicações pessoais e dados não publicados não devem ser incluídos na lista de referências, mas apenas mencionados no texto e em nota de rodapé na página em que é mencionado.

18.7. Citar todos os autores da obra se houver seis autores ou menos, ou apenas os seis primeiros seguidos de et al, se houver mais de seis autores.

18.8. As abreviações da revista devem estar em conformidade com o Index Medicus/Medline – na publicação List of Journals Indexed in Index Medicus ou por meio do site <http://locatorplus.gov/>.

18.9. Só serão aceitas citações de revistas indexadas. Os livros citados deverão possuir registro ISBN (International Standard Book Number).

18.10. Resumos apresentados em congressos (abstracts) só serão aceitos até dois anos após a apresentação e devem conter na referência o termo “resumo de congresso” ou “abstract”.

19. Política de valorização: os editores estimulam a citação de artigos publicados nos Arquivos.

20. Tabelas: numeradas por ordem de aparecimento e adotadas quando necessário à compreensão do trabalho. As tabelas não deverão conter dados previamente informados no

texto. Indique os marcadores de rodapé na seguinte ordem: *, †, ‡, §, //, ¶, #, **, ††, etc. O Manual de Formatação de Tabelas, Figuras e Gráficos para Envio de Artigos à Revista ABC está no endereço:

http://publicacoes.cardiol.br/pub_abc/autor/pdf/manual_de_formatacao_abc.pdf

21. Figuras: as figuras submetidas devem apresentar boa resolução para serem avaliadas pelos revisores. As legendas das figuras devem ser formatadas em espaço duplo e estar numeradas e ordenadas antes das Referências. As abreviações usadas nas ilustrações devem ser explicitadas nas legendas. O Manual de Formatação de Tabelas, Figuras e Gráficos para Envio de Artigos à Revista ABC está no endereço:

http://publicacoes.cardiol.br/pub_abc/autor/pdf/manual_de_formatacao_abc.pdf

22. Imagens e vídeos: os artigos aprovados que contenham exames (exemplo: ecocardiograma e filmes de cinecoronariografia) devem ser enviados através do sistema de submissão de artigos como imagens em movimento no formato MP4 com codec h:264, com peso de até 20 megas, para serem disponibilizados no site <http://www.arquivosonline.com.br> e nas revistas eletrônicas para versão tablet.

ARTIGO ORIGINAL**Preditores de placa aterosclerótica em assintomáticos isquêmicos ao ecoestresse físico
(Atherosclerotic plaque predictors in asymptomatic ischemic in exercise stress
echocardiography)**

Assintomáticos e preditores de aterosclerose

Camila Andrade Maia¹, Igor Lobão Barbosa¹, Antônio Carlos Sobral Sousa PhD^{1,2,4,5}, Enaldo Vieira de Melo¹, Thaianie Muniz Martins¹, Irlaneide da Silva Tavares^{1,2,5}, Igor Larchert Mota², Fabíola Santos Gabriel², Carlos José Oliveira Matos², Joselina Luzia Menezes Oliveira PhD^{1,2,3}.

1 - Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão, SE;

2 - Centro de ensino e pesquisa e Laboratório de Ecocardiografia da Fundação São Lucas, Aracaju, SE;

3 - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP;

4 - Fellow of the American College of Cardiology

5 - Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da UFS, São Cristóvão, SE - Brasil

Este estudo não teve nenhuma fonte de financiamento.

Correspondência: Joselina Luzia Menezes Oliveira

Praça Graccho Cardoso, n.76/402

49015-180 – Aracaju, SE

E-mail: jlobelem@cardiol.br

Descritores: Assintomático, Ecocardiografia Sob Estresse Físico, Isquemia Miocárdica, Cineangiocoronariografia

Key-Words: Asymptomatic; Exercise Stress Echocardiography; Myocardial Ischemia, Coronary Angiography

Resumo

Fundamento: A isquemia miocárdica ocorre em pacientes assintomáticos sem história prévia de doença arterial coronária (DAC). A ecocardiografia sob estresse físico (EEF) constitui o método de boa acurácia diagnóstica. A cineangiocoronariografia (CATE) é de fundamental importância para o diagnóstico e manejo de pacientes com DAC.

Objetivos: Avaliar as diferenças quanto à presença ou ausência de lesão aterosclerótica ao CATE em assintomáticos positivos para isquemia miocárdica à EEF; Definir os preditores da presença das placas ateroscleróticas neste grupo.

Métodos: Estudo observacional, transversal e analítico com 278 pacientes assintomáticos submetidos à EEF e ao CATE entre 01/01/2000 à 31/12/2012 divididos em dois grupos: Cate com Lesões (CL) e Cate normal (CN). A amostra não foi aleatória com pacientes escolhidos de forma consecutiva. Compararam-se variáveis quantitativas pelo teste t student e categóricas pelo qui-quadrado; analisaram-se os preditores independentes de lesão aterosclerótica mediante regressão logística e considerou-se significativo o $p < 0,05$.

Resultados: O CL foi composto por 233 (83,3%) pacientes e o CN por 45 (16,2%); a idade média foi maior no CL ($60,9 \pm 9,56$ anos vs $51,8 \pm 10,05$ anos) ($p < 0,001$). O grupo CL apresentou mais idade, sexo masculino (72,1% vs 53,3%, $p = 0,01$), hipertensão arterial sistêmica (65,2% vs 48,9%, $p = 0,03$) e dislipidemia (77,3% vs 57,8%, $p = 0,006$). O grupo CN apresentou mais obesidade leve (33,3% vs 14,2%, $p = 0,002$) e IMC ($26,7 \pm 3,73$ vs $29,06 \pm 4,7$, $p = 0,003$). A obesidade leve se comportou como fator protetor para lesão aterosclerótica neste estudo.

Conclusão: Os preditores de placa aterosclerótica em assintomáticos isquêmicos ao ecoestresse físico foram a idade, gênero masculino e isquemia do tipo fixa.

Abstract

Background: Myocardial ischemia occurs in asymptomatic patients with no history of coronary artery disease (CAD). The physical stress echocardiography (PSE) is a good accurate diagnostic method. Coronary angiography (CATE) is of indispensable for the diagnosis and management of patients with coronary artery disease (CAD).

Objective: Evaluate the differences in the presence or absence of atherosclerotic lesions in the CATE positive asymptomatic for myocardial ischemia to PSE; Define the predictors of the presence of atherosclerotic plaques in this group.

Methods: Observational, cross-sectional analytical study with 278 asymptomatic patients who underwent EPS and CATE between 01/01/2000 to 12/31/2012 divided into two groups: Cate with lesions (WL), normal Cate (NC). The sample was not randomly chosen patients consecutively. Quantitative variables were compared by student t test and chi-square for categorical; analyzed the independent predictors of atherosclerotic lesions by logistic regression and considered significant $p < 0.05$.

Results: The WL was composed of 233 (83.3%) patients and NC for 45 (16.2%); the average age was higher ($p < 0.001$) in WL (60.9 ± 9.56 years vs 51.8 ± 10.05 years). The WL group was older (60.9 vs $51.8 \pm 9.56 \pm 5.10$, $p < 0.001$), males (72.1% vs 53.3%, $p = 0.01$), hypertension (65.2% vs 48.9%, $p = 0.03$) and dyslipidemia (77.3% vs. 57.8%, $p = 0.006$). The NC group showed more obesity (33.3% vs 14.2%, $p = 0.002$) and BMI (26.7 ± 3.73 vs. 29.06 ± 4.7 , $p = 0.003$). Multivariate analysis showed that the independent predictors of CAD were age, male and fixed type of ischemia. Obesity behaved as a protective factor for atherosclerotic lesions in this study.

Conclusions: The atherosclerotic plaque predictors of ischemic asymptomatic physical stress echo were age, male and fixed type of ischemia.

Introdução

A doença arterial coronária (DAC) constitui, atualmente, a principal causa de mortalidade no Brasil¹. Trata-se de doença representada por fatores de risco independentes, tais como: hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), dislipidemia, antecedentes familiares de DAC, tabagismo, obesidade e sedentarismo². Quanto maior o número ou a gravidade deles, maior a chance de eventos cardiovasculares ou morte precoce³⁻⁹.

Nos últimos anos, avanços tecnológicos e terapêuticos permitiram um impacto positivo na redução da mortalidade e da morbidade relacionadas à DAC. A ecocardiografia tem papel importante no diagnóstico não invasivo de isquemia e viabilidade do miocárdio, estratificação de risco e prognóstico dos pacientes com DAC. Isso permite avaliação em tempo real com boa resolução espacial dos segmentos miocárdicos do ventrículo esquerdo (VE), fornecendo

informações a respeito da contratilidade miocárdica regional e global no repouso e no esforço^{10, 11}. Porém não oferece informações detalhadas sobre anatomia, localização ou grau de estreitamento das artérias coronárias. Apesar disso, a angiografia coronariana é o exame *gold standart* para avaliação direta e anatômica da DAC¹².

Isquemia miocárdica silenciosa (IMS) pode ocorrer em pacientes totalmente assintomáticos, mesmo na ausência de antecedentes de eventos isquêmicos¹³. Tem sido demonstrado que, em portadores deste tipo de isquemia, o uso de aspirina e controle rigoroso de fatores de risco coronarianos, podem reduzir a incidência de eventos cardíacos¹⁴. Em função disso sem sido documentada a elevada frequência de DAC em pacientes saudáveis, com sinais objetivos de IMS¹⁵.

As diretrizes vigentes desencorajam o uso de testes provocadores de isquemia miocárdica, em indivíduos assintomáticos; todavia, na prática clínica cotidiana, estes pacientes são frequentemente referendados para avaliação mediante as várias metodologias de estresse, devido ao risco potencial de DAC, em decorrência da presença de fatores de risco coronarianos. Assim, torna-se útil a identificação de características clínicas preditoras de IMS em pacientes coronarianos. Recentemente, Malhotra S e col., mostraram associação entre IMS detectada pós cintilografia do miocárdio e número de fatores de risco para DAC¹⁶.

Apesar dessa investigação, não logramos identificar trabalhos publicados acerca dessa questão específica, utilizando a ecocardiografia sob estresse físico (EEF). Com efeito, nem sempre os achados são reprodutíveis, se mudarmos a metodologia de investigação. Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar as diferenças entre as características clínicas, ecocardiográficas e eletrocardiográficas quanto à presença ou ausência de lesão aterosclerótica à cineangiocoronariografia em assintomáticos positivos para isquemia miocárdica à EEF. Assim como definir quais os preditores da presença das placas ateroscleróticas nestes indivíduos assintomáticos.

Métodos

População do Estudo – No período de janeiro de 2000 a dezembro de 2012, 9652 pacientes portadores de DAC comprovada ou suspeita foram encaminhados ao laboratório de Ecocardiografia (ECOLAB) da Clínica e Hospital São Lucas, considerado referência cardiológica em Aracaju/Sergipe, Brasil e possuidor de Acreditação nível três (IQG - Instituto

Qualisa de Gestão). Foram selecionados aqueles que eram assintomáticos (n=3645), entre estes os que foram positivos para isquemia miocárdica ao EEF (n=366) dos quais foram incluídos para análise subsequente apenas 278 (7,6% dos pacientes referendados) voluntários que atenderam aos seguintes critérios: apresentar EEF positivo para isquemia miocárdica, realização da cineangiocoronariografia após o EEF finalizado e ter idade maior ou igual a 25 anos. Quando o paciente foi submetido a mais de uma EEF ou cineangiocoronariografia durante o período de estudo foram utilizados apenas os resultados dos exames mais recentes. Com base na presença de lesão aterosclerótica à cineangiocoronariografia, os pacientes elegíveis foram divididos em dois grupos: CATE COM LESÃO constituído por 233 pacientes com lesões ateroscleróticas à cineangiocoronariografia e CATE NORMAL, por 45 portadores de cineangiocoronariografia sem lesão, ou seja, com resultado normal.

Os princípios éticos que regem a experimentação humana foram seguidos, e todos os pacientes assinaram termo de consentimento informado e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe

Características Clínicas - Os dados clínicos foram colhidos mediante questionário estruturado, no qual constava: peso, altura, sintomas, medicações, fatores de risco para DAC, histórico de cardiopatia e resultado de exames laboratoriais, realizados previamente.

Definiu-se dislipidemia como nível sérico de colesterol total superior a 200 mg/dL (após jejum de 12 horas) e/ou nível sérico de triglicérides superior a 150 mg/dL (após jejum de 12 horas) ou uso de agente antilipidêmico (estatinas e/ou fibratos). Considerou-se hipertensão arterial sistêmica quando os níveis pressóricos aferidos no membro superior, em repouso, eram maiores ou iguais a 140 x 90 mmHg, ou quando faziam uso de medicação anti-hipertensiva.

Diabetes mellitus (DM) foi definida pela presença de glicemia em jejum, acima de 126 mg/dL, ou pelo uso de insulina ou agentes hipoglicemiantes orais. Foram considerados obesos aqueles com índice de massa corpórea maior que 30 kg/m². História familiar de DAC prematura foi definida pela ocorrência de DAC clínica em qualquer parente de primeiro grau antes dos 55 anos nos homens e 65 anos nas mulheres. Foram considerados tabagistas aqueles que utilizaram tabaco no último mês.

Os motivos para a realização da EEF foram: check-up cardiológico, pré-operatório de cirurgia não-cardíaca, teste ergométrico (TE) positivo sem evidências clínicas de DAC e, TE negativo com características clínicas de DAC.

O estudo consistiu na realização de investigação clínica completa (anamnese e exame físico), seguida de eletrocardiograma (ECG) de doze derivações e ecocardiograma de repouso. Sequencialmente, realizou-se o teste ergométrico em esteira rolante e, logo em seguida, procedia-se, novamente, à aquisição das imagens ecocardiográficas após o esforço. A decisão em indicar a realização da cineangiocoronariografia após a realização do EEF positivo para isquemia miocárdica foi determinada pelo médico assistente de acordo com a prática clínica.

Protocolo da ecocardiografia sob estresse físico – O exame ecocardiográfico foi realizado em todos os participantes desta investigação, observando-se os aspectos técnicos classicamente descritos por Shiller et al.¹⁷ O esforço físico foi interrompido quando surgiam os seguintes sintomas e/ou sinais: dor precordial, dispnéia, fadiga muscular, HAS (PA $\geq$ 240x120 mmHg), hipotensão, pré-síncope e arritmias graves. Durante a prova, os indivíduos eram mantidos monitorizados continuamente, mediante o ECG de três derivações. A FC foi continuamente monitorizada e os pacientes encorajados a ultrapassar 85% da FC máxima preconizada para a idade. A carga de esforço foi expressa em equivalentes metabólicos (METs). O TE era considerado positivo para isquemia miocárdica quando se constatava infradesnívelamento horizontal ou descendente do segmento ST $\geq$ 1mm para homens e $\geq$ 1,5mm para mulher, a 0,08 seg. do ponto J¹⁸. Para registro ecocardiográfico em repouso e imediatamente após o exercício, os pacientes eram acomodados em decúbito lateral esquerdo para realização da leitura ecocardiográfica em janelas acústicas paraesternais e apicais. As imagens ecocardiográficas foram obtidas por meio do equipamento Hewlett Packard/Phillips SONOS 5500 com transdutor de 2,5 mHz e gravadas em videocassete ou Display Video Digital.

A motilidade regional da parede do VE foi acessada semiquantitativamente por ecocardiografista experiente, com nível III de treinamento, conforme preconizado pela Sociedade Americana de Ecocardiografia. A motilidade no repouso e após o esforço foi quantificada com a utilização do de 16 segmentos e graduado em: 1 (normal), 2 (hipocinético), 3 (acinético) e 4 (discinético). O índice de escore da motilidade ventricular esquerda (IEMVE) foi obtido somando-se o escore de cada segmento e dividindo-se o valor encontrado por 16, número total de segmentos do VE.

Ademais, a função sistólica ventricular esquerda também foi estudada. Com base no IEMVE, os pacientes eram classificados em normais (igual a 1), com disfunção ventricular leve (entre 1,01 e 1,6), com disfunção ventricular moderada (entre 1,61 e 2) e com disfunção ventricular grave (maior que 2)¹⁹.

O desenvolvimento de alterações de motilidade segmentar induzida pelo esforço foi considerado indicador de isquemia miocárdica. A constatação de resposta isquêmica à EEF foi assim classificada: a) isquêmica, quando surgia alteração de movimentação segmentar do VE induzida pelo esforço; b) isquemia fixa, quando se verificava anormalidade segmentar em repouso, permanecendo inalterada após a execução do exercício e c) isquemia fixa e induzida, quando o esforço propiciava a piora de alteração segmentar previamente existente ou provocava o surgimento de anormalidade em outra região do VE. Os indivíduos que apresentaram resposta hiperdinâmica e mobilidade preservada em todos 16 segmentos foram considerados normais e, por isso, excluídos do estudo.

Cineangiocoronariografia - Foi realizada voluntariamente em todos os 278 pacientes (positivos para isquemia miocárdica à EEF) deste estudo. Utilizou-se a técnica de Judkins, preferencialmente por via femoral direita²⁰. Os angiogramas obtidos foram analisados por hemodinamicista experiente de nosso serviço, usando sistema de escore quantitativo. Após a realização do método e de acordo com o encontrado, esses pacientes foram subdivididos em dois grupos: a) DAC aterosclerótica (lesões $> 50\%$ e $\leq 50\%$)

Análise estatística - As variáveis quantitativas foram descritas como média e desvio padrão (DP). Foi aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar o pressuposto de normalidade da amostra estudada. Em seguida, utilizou-se o teste T de Student ou o teste de Mann-Whitney para grupos independentes, de acordo com padrão de normalidade da amostra. Quanto às variáveis categóricas, utilizou-se frequência absoluta e percentagem. Para comparar características das variáveis categóricas entre os dois grupos, utilizou-se o teste do Qui-quadrado ou teste exato de Fisher quando mais adequado.

Realizou-se uma regressão logística com ajustes para as variáveis independentes. Foram apresentados os valores de odds ratio, acompanhados do intervalo de confiança de 95%. Para realizar os cálculos estatísticos, recorreu-se ao software Statistical Package for the Social Sciences, na versão 21 (SPSS 21, Chicago IL). Foi considerado como significância estatística para todos os testes um $p < 0,05$, bicaudal.

Resultados

Características Clínicas - Foram avaliados 278 pacientes, sendo 69,1% (192) dos pacientes do sexo masculino. A média de idade foi $59,5 \pm 10,2$ com a mínima de 29 e máxima de 85 anos. (Tabela 1)

Todos os pacientes foram submetidos à cineangiocoronariografia, dos quais 83,3% (233) apresentaram presença de lesões ateroscleróticas e 16,2% (45) apresentaram resultado normal. Entre as alterações ao EEF houve uma maior prevalência de pacientes Isquêmicos 45% (125) com índice de confiança (IC) de 39.2 – 51.1, seguidos de Isquêmicos Fixos 38.5% (107) com IC de 32.7 – 44.2 e em menor número de Isquêmicos Fixo e Induzido 16.5% (46) com IC de 12.6 – 44.2.

Houve diferença entre os grupos (CATE COM LESÕES vs CATE NORMAL) com relação ao sexo, obesidade, HAS, idade, IMC, Dislipidemia, Infarto agudo do miocárdio prévio, Revascularização cirúrgica e Angioplastia. A frequência do sexo masculino, a média de idade, a presença de HAS, dislipidemia, a frequência de IAM prévio, RM e Angioplastia foram maiores no grupo que apresentou lesões à Cineangiocoronariografia. Enquanto que a frequência de obesos e a média do IMC foram maiores nos pacientes que apresentaram resultado normal. Não houve diferença entre os grupos com relação a diabetes mellitus, tabagismo e antecedentes familiares de DAC. (Tabela 1)

Características Ecocardiográficas - Os pacientes com lesões ao CATE apresentaram uma média de IEMVE de repouso e esforço significativamente maior ($p < 0,001$). Houve diferença com relação às alterações de motilidade do ventrículo esquerdo, tanto em repouso ($p = 0.009$), como no esforço ($p = 0.053$). Vale ressaltar que houve uma tendência do paciente sem lesão ao CATE (grupo CATE NORMAL) em apresentar dispneia durante o esforço físico, mesmo havendo resultado semelhante entre os grupos estudados. Não houve diferença significativa nas demais variáveis ecocardiográficas analisadas. (Tabela 2) (Figura 2)

O grupo com presença de lesões ao CATE apresentou: 76,8% (96) resultados isquêmicos, 90,7% (97) com isquemia fixa e 87% (40) com isquemia fixa e induzida. Já o grupo com resultado normal apresentou 23,2% (29) resultados isquêmicos, 9,3% (10) de isquemia fixa e 13% (6) com isquemia fixa e induzida, demonstrando que há diferença entre os grupos ($p = 0,01$). (Figura 1) (Figura 3)

Análise de Regressão Logística - A análise de regressão logística ajustada permaneceu associada de maneira independente apenas à idade, sexo masculino e isquemia do tipo fixa. A HAS, diabetes mellitus e antecedentes familiares de DAC não se comportaram como FR preditor para a DAC aterosclerótica. A obesidade se mostrou como fator protetor para DAC aterosclerótica. (Tabela 3)

Discussão

Na presente investigação, são relatados vários achados clínicos relevantes de amostra significativa de pacientes assintomáticos positivos para isquemia miocárdica, e posteriormente à cineangiocoronariografia. Entre 9.652 pacientes referendados para nosso serviço, 3.645 (37,7%) eram assintomáticos, entre estes 366 (10%) eram positivos para isquemia miocárdica ao EEF e este estudo foi formado por uma população de 278 (7,6%) pacientes que preencheram os critérios de inclusão. Esta pesquisa mostrou que 10% (n=366) dos pacientes assintomáticos apresentaram isquemia miocárdica ao EEF, este achado serve de suporte para as diretrizes vigentes que geralmente advogam contra a realização de testes isquêmicos em indivíduos assintomáticos. Outro achado foi que as características clínicas: idade, sexo e isquemia fixa demonstraram-se independentemente associados a resultados positivos para presença de lesões ateroscleróticas ao CATE em pacientes assintomáticos. Enquanto que obesidade, HAS, dislipidemia e IMC foram significativas, mas não foram preditoras de presença de lesão aterosclerótica nesta população.

Achados semelhantes foram relatados por Descalzo M e cols. que encontraram 13,8% de assintomáticos com escore de cálcio elevado nas artérias coronárias²¹. A relevância destes achados enfatiza a necessidade de se refinar os escores de estratificação de risco cardiovasculares tradicionais. Outro estudo com uma amostra de 11.057 pacientes encaminhados para cintilografia de perfusão de estresse miocárdico constatou também, que aproximadamente 12% eram assintomáticos, revelando baixa prevalência de IMS nesta população e, por conseguinte, baixo valor preditivo positivo de um resultado anormal¹⁶.

Em comparação com os dados de literatura, a população estudada foi composta predominantemente por indivíduos do sexo masculino, na sexta década de vida, sinalizando para uma população em que a DAC é mais presente²².

Dos 487 pacientes encaminhados para o estudo Swiss Interventional Study on Silent

Ischemia type I (SWISSI I), 263 foram diagnosticados com IMS, resultando em uma prevalência de 54%¹⁴, sendo superior à encontrada no nosso estudo (10%). Uma revisão de literatura mostrou índices de prevalência de IMS variando entre 9 e 57%^{23,24}. Esse amplo intervalo é devido, provavelmente, a diferenças na população estudada (idade dos pacientes, inclusão ou exclusão de pacientes com fatores de alto risco ou sintomas de DAC e definição de IMS). As diferentes técnicas usadas (ECG de repouso, TE, EEF, cintilografia do miocárdio ou angiografia coronária), assim como o número de testes positivos requeridos para o diagnóstico de IMS, são igualmente responsáveis pela ampla variedade de prevalências da IMS¹⁴.

De acordo com este estudo, a idade teve uma razão de chance de presença de lesão aterosclerótica. A idade tem estrita relação com a DAC, uma vez que esse processo patológico se acentua com o envelhecimento²⁵. Descreveram que o risco de eventos cardiovasculares (CV) para idosos entre 80-89 anos de idade chega a ser 16 vezes maior do que em adultos com idade entre 40-49 anos²⁶. Malhotra S e cols. Verificaram que em idosos com idade ≥ 74 anos, a presença e o número de fatores de risco não foram preditores de IMS¹⁶. Recentemente, um estudo do grupo que avaliou o prognóstico da incompetência cronotrópica no paciente idoso obteve uma média de idade de $67,3 \pm 6,2$, entre os idosos competentes cronotrópico, revelando uma idade maior em comparação com a nossa análise²⁷ ($59,5 \pm 10,2$).

A EEF é um método útil para prever eventos cardíacos em pacientes diabéticos com DAC suspeita ou diagnosticada¹³. No nosso estudo, a DM está presente em 20,6% (48) dos pacientes que apresentaram lesão aterosclerótica ao CATE, porém essa característica clínica foi semelhante entre os grupos, não apresentando significância, como também não foi considerada como fator preditor para presença de aterosclerose neste grupo de pacientes. Elhendy e cols. estudaram 563 pacientes diabéticos com DAC que se submeteram à EEF durante um período médio de três anos, e 50 pacientes (9%) sofreram algum evento cardíaco durante o seguimento²⁸. Malhotra S e cols. encontraram associação positiva entre DM e IMS, com uma razão de chance maior que duas vezes¹⁶, em contrapartida nosso estudo encontrou uma razão de chances de 1,5 vezes.

A frequência de obesidade foi maior no grupo que apresentou resultado normal à cineangiocoronariografia, sendo este mesmo grupo o que teve maior média de IMC ($29,06 \pm 4,7$) e com população mais jovem ($51,8 \pm 10,05$). Após a análise da regressão logística, a obesidade se comportou como um fator protetor independente de DAC aterosclerótica, fato semelhante ao encontrado em estudo de Silveira e cols³⁰. Trabalhos publicados demonstram o efeito protetor da obesidade, de acordo com o IMC, nos pacientes submetidos à

cineangiocoronariografia³¹. No estudo CADILLAC, Nikolski e cols. evidenciaram relação entre IMC elevado e menor mortalidade³². O “paradoxo da obesidade” também tem sido observado em pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva e em submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio. Acredita-se que, em obesos, essa proteção decorra da presença de maior diâmetro coronariano e de faixas etárias mais baixas.³²⁻³⁴

Quanto às características ecocardiográficas, o grupo CATE COM LESÕES exibiu, ainda, significativamente ($p < 0,01$) maior média de IEMVE no repouso e no esforço comparado ao grupo CATE NORMAL. A fração de ejeção não apresentou diferença significativa entre os grupos da nossa população, resultado compatível ao encontrado no estudo de Mahfouz RA e cols.³⁵, no qual compararam assintomáticos hipertensos e normotensos com relação à ocorrência de IMS e de disfunção diastólica. Vale ressaltar que não houve diferença com relação à fração de ejeção entre os grupos, pois trata-se de uma amostra de pacientes que foram submetidos ao esforço físico e apresentaram capacidade física preservada, além do que, 90% desses pacientes são da rede de saúde suplementar, portanto com maior possibilidade de aderir ao tratamento, resultando em um melhor desempenho ao exame.

Secundo PFC e cols. e Vasconcelos FL e cols., estudos da nossa linha de pesquisa, que avaliaram os parâmetros ecocardiográficos nos indivíduos não-idosos e o bloqueio de ramo esquerdo em pacientes submetidos à EEF, respectivamente, encontraram diferenças do IMVE e IEMVE em repouso e no esforço. Em contrapartida nosso estudo evidenciou diferença no IEMVE em repouso e no esforço, mas os grupos foram semelhantes com relação ao IMVE ($102 \pm 31,7$ vs $98,6 \pm 30,6$; $p=0,54$)

Apesar de não ter havido diferença entre os grupos quanto à presença de dispneia no esforço físico ($p=0,059$), houve uma tendência do grupo com resultado normal ao CATE, em apresentar maior frequência desse achado. É interessante ressaltar que este mesmo grupo apresentou maior frequência de obesos, semelhante aos achados do estudo de Travassos e cols³⁸.

O comportamento da isquemia à EEF demonstrou que o grupo de portadores de DAC crônica (isquemia fixa e isquemia fixa + induzida) foram mais assintomáticos. Embora esses grupos apresentem pacientes com mais fatores de risco para DAC, eles se apresentam, neste estudo, mais assintomáticos devido ao fato de serem mais conscientes acerca da sua doença, mais estáveis e usando maior número de medicamentos. Isso corrobora dizer que a partir do momento que o paciente tem conhecimento de sua condição coronariana crônica ele apresenta melhor evolução clínica com as mudanças de hábito e acompanhamento terapêutico.

A confluência de fatores de risco CV contribui para o desenvolvimento da doença aterosclerótica e para a ocorrência de eventos CVs. Portanto, o reconhecimento dos fatores de risco preditores de DAC, mesmo em indivíduos assintomáticos com IMS, deve merecer atenção especial de prevenção primária, uma vez que já foi demonstrado que estes pacientes podem apresentar doença obstrutiva coronariana significativa¹⁵.

Limitações

O estudo em foco apresenta limitações. Os pacientes foram selecionados em um único centro, o qual realiza em sua maioria EEF em usuários da rede de saúde suplementar, apresentando uma pequena quantidade de pacientes usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), o que indiretamente levou a um maior diferenciamento amostral em relação à população-alvo. A exclusão definitiva de sintomas com base no referendamento para realização da EEF é difícil em análise retrospectiva. Além disso, os fatores de risco coronarianos foram auto reportados no momento da execução do exame, não sendo confirmado mediante análise de prontuários médicos.

Conclusão

A idade, o sexo e a presença de isquemia miocárdica fixa foram os preditores independentes de placa aterosclerótica em assintomáticos isquêmicos na ecocardiografia sob estresse pelo esforço físico.

Referências bibliográficas

1. Bonaca MP, Morrow DA. Definindo um papel para novos biomarcadores em Síndromes Coronárias Agudas. *Química Clínica de 2008*; 54:1424-1431
2. M. Law, N. Wald, J. Morris, Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and stroke: a new preventive strategy. *Health Technol Assess*, 2003; 7, 1–94

3. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT, Smialek J, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation*. 2001 Feb 20;103:934-40.
4. Epstein SE, Cannon RO, 3rd. Site of increased resistance to coronary flow in patients with angina pectoris and normal epicardial coronary arteries. *Journal of the American College of Cardiology*. 1986 Aug;8:459-61.
5. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension*. 2001 Apr;37:1053-9.
6. Giles TD, Berk BC, Black HR, Cohn JN, Kostis JB, Izzo JL, Jr., et al. Expanding the definition and classification of hypertension. *Journal of clinical hypertension*. 2005 Sep;7:505-12.
7. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2011 Jul-Aug; 5:259-352.
8. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, et al. [IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2007 Apr;88 Suppl 1:2-19.
9. Sociedade Brasileira de C, Sociedade Brasileira de H, Sociedade Brasileira de N. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2010 Jul;95(1 Suppl):1-51.
10. Marwick TH. Current status of non-invasive techniques for the diagnosis of myocardial ischemia. *Acta Clin Belg* 1992; 47: 1-5
11. Armstrong WF, Echocardiography in coronary artery disease. *Progr Cardiovasc Dis* 1988;30:267-88

12. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *The New England journal of medicine*. 2010 Mar 11;362(10):886-95.
13. Oliveira JLM, Barreto-Filho JA, Oliveira CRP, Góes TJ, Santana TA, Sousa ACS, et al. Prognostic value of exercise echocardiography in diabetic patients: *Cardiovascular Ultrasound* 2009; may29;7:24.
14. Xanthos T, Ekmektzoglou KA, Papadimitriou L. Reviewing myocardial silent ischemia: specific patient subgroups. *Int J Cardiol* 2008;124:139–48.
15. Schoenenberger WA, Jamshidi P, Zuber M, Stuck AE, Pfisterer M, Erne P. Coronary artery disease is common in asymptomatic patients with signs of myocardial ischemia. *European Journal of Internal Medicine* 20 (2009) 607–610.
16. Malhotra S, Sharma R, Kliner DE, Follansbee WB, Soman P. Relation between silent myocardial ischemia and coronary artery disease risk factors. *Journal of Nuclear Cardiology* 2013; 20, 5; 731-8
17. Shiller N, Shah PM, Crawford M, De Maria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989; 2 (5): 358-67
18. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF et al., American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines: ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002, 40:1531-1540.
19. Gardin JM, Adams DB, Douglas PS, Feigenbaum H, Forst DH, Fraser AG, et al. Recommendations for a standardized report for adult transthoracic echocardiography: a report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and Task Force for a Standardized Echocardiography Report. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15(3):275-90

20. Judkins MP: Selective coronary arteriography: a percutaneous transfemoral technic. *Radiology* 1967, 89: 815.
21. Descalzo M, Vidal-Pérez R, Leta R, Alomar X, Pons-Lladó G, Carreras F. Usefulness of coronary artery calcium for detecting significant coronary artery disease in asymptomatic individuals. *Rev Clin Esp.* 2014.
22. Mansur AP, Armaganijan D, Amino JG, Sousa AC, Simão AF, Brito AX, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes de doença coronariana crônica: angina estável. *Arq Bras Cardiol.* 2004; 8(2):6-43.
23. Koistinen MJ. Prevalence of asymptomatic myocardial ischaemia in diabetic subjects. *BMJ* 1990;301:92-5
24. Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in noninsulin-dependent diabetes mellitus. Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD) Group. *Am J Cardiol* 1997;79:134–9
25. Britov AN, Bystrova MM. New guidelines of the Joint National Committee (USA) on Prevention, Diagnosis and Management of Hypertension. From JNC VI to JNC VII. *Kardiologija.* 2003;43: 93-7.
26. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;14;360(9349):1903-13
27. Santana JS, Filho JCSF, Neto AAS, Melo EV, Santana NO, Barreto ATF, et al. Prognostic Value of Chronotropic Incompetence in Elderly Patients Undergoing Exercise Echocardiography *Arq. Bras. Cardiol.* 2013, 100, 5
28. Elhendy A, Arruda AM, Mahoney DW, Pellikka PA: Prognostic stratification of diabetic patients by exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2001, 37:1551-1557
29. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol real and risk from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356.222 primary screeners of Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 28238

30. Silveira, MGM; Sousa, ACS, et al. "Avaliação da isquemia Miocárdica em Obesos Submetidos à Ecocardiografia sob Estresse Físico". *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2015; 104(5):394-400.
31. Gurm HS, Whitlow PL, Kip KE; BARI Investigators. The impact of body mass index on short- and long-term outcomes in patients undergoing coronary revascularization: insight from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(5):834-40.
32. Nikolski E, Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Teoh JE, et al. Impact of the body mass index on outcomes after primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2006;151(1):168-75.
33. Cox N, Resnic FS, Popma JJ, Simon DI, Eisenhauer AC, Rogers C. Comparison of the risk of vascular complications associated with femoral and radial access coronary catheterization procedures in obese versus nonobese patients. *Am J Cardiol*. 2004;94(9):1174-7.
34. Tarastchuk JC, Guérios EE, Bueno Rda R, Andrade PM, Nercolini DC, Ferraz JG, et al. Obesity and coronary intervention: should we continue to use Body Mass Index as a risk factor? *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(5):284-9.
35. Mahfouz RA, Tahlawi MA, Ateya AA, Elsaied A. Early Detection of Silent Ischemia and Diastolic Dysfunction in Asymptomatic Young Hypertensive Patients *Echocardiography*. 2011 May; 28(5):564-9
36. Secundo PFC, Santos BFO, Júnior JAS, Silva JB, Souza AR, Barreto-Filho JA, et al. Parâmetros Clínicos e Ecocardiográficos Associados a Baixo Índice Cronotrópico em Pacientes Não Idosos. *Arq Bras Cardiol*, 2012; 98(5):413-420
37. Vasconcelos FL, Santos BFO, Santana NO, Faro GB, Rocha RO, Leal VV, et al. Valor Prognóstico da Ecocardiografia sob Estresse Físico em Portadores de Bloqueio do Ramo Esquerdo. *Arq Bras Cardiol* 2011;97(6):478-484
38. Travassos, TF; Sousa, ACS; Barreto Filho, AJS, et al. "Isquemia Miocárdica Investigada com Ecocardiografia sob Estresse Físico em Pacientes com Incompetência Cronotrópica em uso de Betabloqueador" *Ver Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc*. 2012; 23(2):22-30

Tabelas

TABELA 1. Características clínicas da população de estudo quanto à presença de lesão aterosclerótica

Variável	CATE COM LESÕES	CATE NORMAL	P
	83,3% (233)	16,2% (45)	
Sexo Masculino	72.1% (168)	53.3% (24)	0.01
Obesidade	14.2% (33)	33.3% (15)	0.002
Hipertensão Arterial Sistêmica	65.2% (152)	48.9%(22)	0.03
Idade	60.9±9.56	51.8±10.05	< 0,001
IMC	26.7±3.73	29.06±4.7	0.003
Diabetes Mellitus	20.6%(48)	13.3%(6)	0.259
Dislipidemia	77.3%(180)	57.8%(26)	0.006
Tabagismo	5.2%(12)	8.9%(4)	0.324
Antecedentes familiares de DAC	63.9%(149)	66.7%(30)	0.727
Infarto prévio	24.1%(56)	8.9%(4)	0.02
Revascularização	19%(44)	0.0%(0)	0.001
Angioplastia + Stent	18.5%(43)	0.0%(0)	0.002

CATE: Cineangiocoronariografia; DAC: doença arterial coronariana; IMC: índice de massa corpórea.

TABELA 2. Achados estruturais e funcionais da EEF em pacientes positivos para isquemia miocárdica e submetidos à cineangiocoronariografia

Variável	CATE COM LESÕES 83,3% (233)	CATE NORMAL 16,2% (45)	p
Aorta	3.24±0.40	3.4±0.71	0.18
Átrio esquerdo	4.06±0.57	3.97±0.58	0.54
Fração de ejeção	0.63±0.08	0.61±0.07	0.23
Índice de massa do VE	102±31.7	98.6±30.6	0.54
IEMVE repouso	1.34±0.4	1.06±0.1	<0.001
IEMVE esforço	1.21±0.2	1.1±0.1	<0.001
Espessura relativa do VE	30.5±5.82	31.2±5.6	0.51
Alteração segmentar repouso	58.8%(137)	37.8%(17)	0.009
Alteração segmentar esforço	57.9%(135)	73.3%(33)	0.053
Tempo de esteira	7.11±2.81	7.58±2.96	0.335
HAS pico	11.3%(26)	20.5%(9)	0.09
Dispnéia no esforço	11.7%(27)	22.2%(10)	0.059
Arritmias simples	31.8%(74)	40%(18)	0.28
Arritmias severas	3.9%(9)	0.0%(0)	0.18
Incompetência cronotrópica	21%(49)	15.6%(7)	0.402
Resposta do TE PREVIO à EEF (positiva)	27.5%(64)	28.9%(13)	0.98
Ascendente ST	12.6%(29)	8.9%(4)	0.48

Retificado ST	22.5%(52)	28.9%(13)	0.35
Descendente ST	29.4%(68)	26.7%(12)	0.708

CATE: Cineangiogramia; EEF: Ecocardiografia sob estresse pelo esforço físico; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; IEMVE: Índice do escore de motilidade do ventrículo esquerdo; TE: Teste ergométrico; VE: ventrículo esquerdo.

TABELA 3. Regressão logística multivariada com parâmetros associados à presença de lesão aterosclerótica à cineangiogramia.

Parâmetro associado	OR ajustada	IC 95%	P
Sexo	3,074	1,442-6,555	0,004
Idade	1,11	1,067-1,155	<0,001
Obesidade	2,26	0,999-5,111	0,050
Isquemia Fixa	2,536	1,105-5,820	0,028
HAS	2,049	0,972-4,319	0,059
Dislipidemia	1,497	0,681-3,292	0,316
Antecedentes Familiares	0,749	0,337-1,664	0,468
Diabetes	1,486	0,514-4,297	0,465

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

Figuras

FIGURA 2: Resultado da EEF em assintomáticos positivos para isquemia miocárdica e submetidos à cineangiocoronariografia

FIGURA 3: Paciente, do sexo masculino, 57 anos de idade com CI (85% da máxima prevista para a idade FC = 139 batimentos por minuto). Ele alcançou FC = 110 batimentos

por minuto. Na EEF, foram observados septo apical acinético e segmento ântero-apical hipocinético e o CATE demonstrou estenose coronariana superior a 50%.

FIGURA 4: Paciente, do sexo masculino, 57 anos de idade com CI (85% da máxima prevista para a idade FC = 139 batimentos por minuto). Ele alcançou FC = 114 batimentos por minuto. Na EEF, foram observados septo infero-medial acinético e segmento infero-apical hipocinético e o CATE demonstrou estenose coronariana direita superior a 70%.

ANEXOS:

Anexo 1: Modelo do Questionário

IDENTIFICAÇÃO				
NOME:		SEXO: () M () F	DATA: __/__/__	
Profissão:	Idade:	Peso:	Altura:	IMC:
SINTOMAS				
() Assintomático () Dispneia () Precordialgia típica () Precordialgia atípica				
FATORES DE RISCO PARA DAC				
() hipertensão () diabetes () dislipidemia () obesidade () tabagismo () anteced. familiares				
() sedentário () ativo () atleta () alcoólatra () bebe socialmente () não bebe				
ANTECEDENTES PATOLÓGICOS				
() pré-operatório () IAM antigo () IAM recente () revascularização () angioplastia () stent				
MEDICAÇÕES EM USO				
() βbloq. () nitrato () cálcio () IECA () BRA () aspirina () estatina () clopidogrel				
EXAMES PRÉVIOS				
T. ERGOMÉTRICO	() positivo () negativo () ineficaz () não realizado () BRE			
CATETERISMO	() positivo () negativo () não realizado			
LESÕES CATE	() CD __% () DA __% () CX __% () ^a Mg __% () Diag __% () DP __%			
CINTILOGRAFIA	() positivo () negativo () não realizado			
SCAN CARÓTIDAS	EMIC: Dir____ Esq____ / Placas: () Dir__% () Esq__%			
LABORATORIAIS	Glic:____;CT:____;HDL:____;LDL:____;TGL:____;TSH:____;T4L:____			
	T3:____;Uréia:____;Creat.:____;K ⁺ :____;TGO/AST:____;TGP/ALT:____			
ECOCARDIOGRAFIA SOB ESTRESSE PELO ESFORÇO FÍSICO				
INDICAÇÕES EE	() Pré-operatório () Precordialgia () Estratificação risco			
	() TE positivo s/ clínica () TE negativo c/ clínica			
ACHADOS DURANTE A EE	() Alteração Segmentar () Alteração sob esforço () HAS			
	() Arritmia Repouso () Arritmia Severa () Outras			
() Alt. segmento ST ____mm → () ascendente () retificado () descendente				
RESULTADO EE	() Normal () Isquêmico () Fixo () Fixo+Induzido			
FC	Repouso:	Pico:	Final:	
FC ATINGIDA	() Máxima () Submáxima () Abaixo da Submáxima () Acima da Máxima			
PRESSÃO ARTERIAL	Má x	Inicial:	Pico:	Final:

	Mín	Inicial:	Pico:	Final:		
Tempo:	MPH:	Estágio:	IMVE:	FE:	ERVE:	
IEMVE → Repouso: _____ e Exercício: _____						
RESULTADO DO CATE APÓS EE		----- -----				

Anexo 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Convidamos o(a) senhor(a) a participar da nossa linha de Pesquisa em Ecocardiografia sob Estresse pelo Esforço Físico no estado de Sergipe. Trata-se de uma metodologia mundialmente aceita, utilizada para estudo de doenças cardíacas, esclarecendo diagnósticos, estratificando riscos cardiovasculares e oferecendo informações importantes no controle terapêutico das coronariopatias, valvopatias e miocardiopatias.

O nosso exame utiliza o estressor mais fisiológico, que é o esforço físico realizado em esteira ou bicicleta ergométrica, com acompanhamento de eletrocardiograma durante todo o protocolo e captação de imagens e ecocardiográficas gravadas em DVD e fotografadas simultaneamente.

O nosso grupo realiza todos os exames no ECOLAB (Laboratório de Ecocardiografia do Hospital São Lucas) em conjunto com a Universidade Federal de Sergipe, onde integramos o grupo de Pesquisa Cardiológica de Sergipe, cujos trabalhos têm contribuído efetivamente para a evolução da Cardiologia em nosso Estado.

Os resultados ficarão sob responsabilidade da Dr^a. Joselina Luzia Menezes Oliveira, professora do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, sua identidade será preservada e a divulgação destes resultados só será feita entre estudiosos do assunto.

A participação no estudo não apresenta riscos a sua saúde física e mental e é totalmente voluntária, sendo garantida a possibilidade de recusa em participá-lo a qualquer momento sem que isto lhe acarrete qualquer prejuízo. Estamos a sua disposição para esclarecer qualquer dúvida com relação a mesma.

Eu, _____, tendo compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação no estudo e estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha participação implicam, concordo em dele participar e para isso DOU MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.

Assinatura do paciente ou responsável: _____

Testemunha: _____

Prof^a. Msc. Joselina Luzia Menezes de Oliveira – CRM 1018

(79) 3211-1671/ 9979-3958 / 9989-2632