

Diabetes mellitus e doença isquêmica do coração: estudo tipo caso-controle

Diabetes mellitus and ischaemic heart disease: case-control study

Suzana Alves de Moraes e José Maria Pacheco de Souza

Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP-Brasil

Resumo

Objetivou-se testar a associação do diabetes mellitus com a doença isquêmica do coração, procedendo-se ao ajustamento simultâneo para possíveis variáveis de confusão e/ou modificadoras de efeito. O estudo foi planejado sob a forma de um desenho tipo caso-controle, a coleta de dados estendeu-se de março de 1993 a fevereiro de 1994. Utilizou-se a estratégia de compor três bancos de dados que permitiram a realização do estudo em duas bases populacionais: uma base primária e uma base secundária. A amostra total foi composta por 833 indivíduos de ambos os sexos, na faixa etária de 30 a 69 anos completos, sendo todos residentes no município de São Paulo. A técnica estatística utilizada para a análise dos dados foi a regressão logística multivariada. Os resultados permitiram identificar que o diabetes mellitus não se constituiu em fator de risco independente para a doença isquêmica do coração, nas duas bases populacionais estudadas. Por outro lado, foi possível identificar, de forma consistente, um efeito independente para as variáveis *hipertensão arterial*, *hipercolesterolemia*, *hábito de fumar* e *antecedentes familiares de cardiopatia*. As interações consideradas de interesse, combinando-se história positiva de *diabetes* com as categorias de exposição de outras variáveis, não apresentaram significância estatística. São apresentadas algumas razões de ordem metodológica que exerceriam influência sobre a magnitude das medidas de efeito em diferentes bases populacionais. Conclui-se que o desaparecimento da associação diabetes x doença isquêmica do coração foi decorrente da presença, nos modelos, de potentes fatores de risco.

Diabetes mellitus, complicações. Isquemia miocárdia. Estudos de casos e controles.

Abstract

Several works have been reported diabetes as an independent risk factor for ischaemic heart disease. The use of different methodologies have been an obstacle to a comparison of these studies. The study realized has sought to test the association between diabetes and ischaemic heart disease, after adjusting for known confounders and/or modifiers of effect. The study was designed as a case control study and the period of data collection was one year (March/93 to February/94). The cases were compared with three kinds of controls in two

* Parte da Tese de Doutorado: "Diabetes mellitus e doença isquêmica do coração: um estudo tipo caso-controle", apresentada ao Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 1995. Projeto financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo. Processo nº 92/2558-0.

Correspondência para/Correspondence to: Suzana Alves de Moraes - Rua Albert Einstein, 1334/12 - 14051-110 Ribeirão Preto, SP - Brasil.

E - mail: samoraes@usp.br

Edição subvencionada pela FAPESP. Processo 95/2290-6.

Recebido em 11.8.1995. Reapresentado em 17.12.1995. Aprovado em 3.4.1996.

base-populations: primary and secondary. The sample was composed of 833 individuals of both genders of 30-69 years of age living in the city of S. Paulo, Brazil. Logistic regression was the statistical method used for the analysis of the data. The results showed that diabetes was not an independent risk factor for IHD. Hypertension, hypercholesterolemia, smoking and family antecedents of cardiovascular diseases were considered major risk factors for ischaemic heart disease. The interaction between diabetes and exposure levels of the others variables did not present statistical significance. Some methodological issues are presented to explain different magnitudes of effect according to the different kinds of controls. It is concluded that the presence of major risk factors in the models contributed to the disappearance of the association between diabetes and ischaemic heart disease.

Diabetes mellitus, complications. Myocardial ischaemia. Case-control studies.

INTRODUÇÃO

O perfil nosológico das sociedades contemporâneas, caracterizado por uma mudança em direção às doenças crônico-degenerativas, faz-se sentir também na maioria dos países de terceiro mundo, conferindo-lhes uma tendência de morbimortalidade semelhante a dos países desenvolvidos²¹.

Lolio e col.,¹⁵ estudando a mortalidade por doença isquêmica do coração (DIC) no Município de São Paulo, em uma série histórica (1970 a 1983), observaram queda significativa dos coeficientes ajustados no período, embora a comparação com as respectivas taxas de 27 países industrializados, em 1980, mantivesse o Município de São Paulo próximo àqueles países com as maiores taxas de mortalidade por esta causa.

Nos países em desenvolvimento, a presença de elevados níveis de fatores de risco para doenças crônicas não explica o declínio observado na mortalidade por DIC. Em 1992, resultados publicados pelo "International Clinical Epidemiology Network" (INCLIN)¹⁰, indicaram elevada prevalência de fatores de risco como o hábito de fumar, a hipercolesterolemia e a hipertensão arterial, em algumas capitais de países em desenvolvimento, estando incluídas Rio de Janeiro e São Paulo. A prevalência de diabetes mellitus no município de São Paulo, no final dos anos 80 (9,6%)¹⁶, foi comparável às respectivas taxas de países desenvolvidos, onde é considerado um problema de saúde pública.

Estudos epidemiológicos têm sido conduzidos em diversas partes do mundo com o propósito de investigar a relação do diabetes com a DIC. A maioria de tais estudos tem relatado ser o diabetes um fator de risco independente para a DIC (morbidade e mortalidade)^{11,12,13,18}. Entretanto, a comparabilidade entre os diferentes estudos torna-se, por vezes, limitada, em virtude de diferenças metodológicas, relaciona-

das, sobretudo, com a forma de aferição das exposições ou do evento resposta e/ou com a inclusão de diferentes conjuntos de variáveis a serem analisadas. Dentro desta perspectiva, o presente estudo tem por objetivo testar a associação do diabetes com a doença isquêmica do coração em duas bases populacionais distintas, procedendo-se ao ajustamento simultâneo e, em cada uma delas, para um mesmo conjunto de variáveis de confusão e/ou modificadoras de efeito.

MATERIAL E MÉTODO

O presente estudo foi planejado sob a forma de um desenho tipo caso controle^{7,19,20} tendo-se utilizado a estratégia de compor três bancos de dados, onde os casos foram comparados com três diferentes conjuntos de controles: controles de vizinhança; controles hospitalares e ambos os tipos de controles. A população foi constituída por indivíduos de ambos os sexos, na faixa etária de 30 a 69 anos completos, sendo todos residentes no Município de São Paulo. Os dados foram retirados de um estudo caso-controle cuja proposta original envolveu uma investigação epidemiológica mais ampla, bem como a análise de alguns aspectos metodológicos relativos a este tipo de delineamento, não sendo, em seu todo, objeto do presente estudo. A coleta de dados foi procedida entre março de 1993 e fevereiro de 1994.

Definição e Seleção de Casos

Foram considerados "casos" os indivíduos egressos do Pronto Socorro de um hospital especializado em doenças do coração, da cidade de São Paulo, entre os meses de março e maio de 1993, em cujas fichas de alta hospitalar constassem os códigos diagnósticos compreendidos entre 410 e 414 da Classificação Internacional de Doenças, IX Revisão¹⁷. O acesso a essas fichas deu-se a partir do Serviço de Arquivo Médico e Estatística do hospital estudado, que forneceu as fichas diárias de alta hospitalar de cada paciente, a partir das quais um médico treinado procedeu à seleção. Os casos elegíveis para o estudo foram

selecionados por ordem cronológica de alta hospitalar, até que se completasse o número previsto para o tamanho da amostra. Procedeu-se inicialmente ao cadastramento dos casos e mapeamento dos respectivos locais de residência, onde foi realizada uma entrevista padronizada. Em situações que impediram a entrevista do caso selecionado, como óbito, não localização do endereço ou recusa em participar do estudo, foi feita substituição, priorizando-se para a entrevista um caso com data de alta hospitalar próxima àquela do caso excluído.

Definição e Seleção de Controles

A cada semana foi confeccionada uma listagem contendo a distribuição por sexo e faixa etária dos casos entrevistados. Cada caso foi emparelhado por sexo e faixa etária (intervalo de 5 anos) com dois tipos de controles: um controle de vizinhança e um controle hospitalar, tendo sido previamente estabelecido que, para fazer parte do grupo-controle, os indivíduos não poderiam apresentar história atual ou pregressa de doença isquêmica do coração e/ou outras cardiopatias. Os controles de vizinhança foram selecionados a partir dos subdistritos de residência dos respectivos casos. Não foram selecionados controles da mesma residência do caso ou que apresentassem, em relação a este, algum grau de parentesco. Os controles hospitalares foram selecionados do ambulatório geral e didático do hospital estudado, cuja demanda se caracteriza pelo atendimento de pacientes de clínica geral em regime de pronto atendimento.

A detecção das exposições foi procedida mediante entrevistas utilizando-se um questionário pré-codificado, aplicado e preenchido por uma equipe de entrevistadores previamente treinada. Os entrevistadores eram pessoas com formação de nível superior ou estudantes universitários cursando, pelo menos, o terceiro ano de graduação. A duração média de cada entrevista foi de 40 min. As entrevistas com os casos e respectivos controles de vizinhança foram realizadas no domicílio de residência. As entrevistas com os controles hospitalares foram realizadas no próprio Ambulatório, em sala apropriada e destinada para este fim. Todos os participantes do estudo assinaram um termo de consentimento informado.

Além do *sexo* e da *idade*, as variáveis de interesse, expressas segundo o histórico de exposições, foram constituídas pelo seguinte elenco: a) *diabetes mellitus* (variável principal); b) *antecedentes familiares de cardiopatia*; c) *hipercolesterolemia*; d) *hipertensão arterial sistêmica*; e) *hábito de fumar* e f) *índice de massa corporal*. As exposições que expressam “doença” referem-se ao conhecimento prévio da condição a partir do diagnóstico.

A categoria de referência para a variável *sexo* foi representada pelos indivíduos de sexo feminino. A variável *idade* foi codificada em 4 categorias, com intervalos de 10 anos: “30 a 39”; “40 a 49”; “50 a 59” e “60 a 69 anos”. A primeira categoria foi considerada a de referência. O *hábito de fumar* foi codificado em três categorias: “não fumantes”, “ex-fumantes” e “fumantes”, utilizando-se como referência a categoria “não fumantes”.

Durante a entrevista foram tomadas medidas relativas ao peso e altura para o cálculo do índice de massa corporal atual (peso/altura²). Para obtenção das medidas antropométricas foram utilizados balanças portáteis e antropômetros confeccionados em alumínio, contendo escalas métricas em fibra de vidro. Os indivíduos foram também questionados sobre seu peso, 10 anos antes da data da entrevista, servindo esta informação para o cálculo do índice de massa corporal no passado. Os índices da massa corporal (IMC) foram primeiramente classificados em 3 categorias: “normal” (IMC < 25); “sobrepeso” (IMC: 25 a 29,9) e “obeso” (IMC ≥ 30), segundo critérios recomendados por Bray¹. A partir desta classificação foi criada a variável *BEV*, codificada em 4 níveis e indicativa da evolução do índice de massa corporal no decorrer dos 10 anos que antecederam à entrevista. Os indivíduos com IMC normal há 10 anos e atualmente se constituíram na categoria de referência “nível 1”. Os obesos ou com sobrepeso no passado e IMC normal no presente representaram o “nível 2”. Os que apresentaram IMC normal no passado e estiveram obesos ou com sobrepeso no presente compuseram o “nível 3”. Os indivíduos obesos ou com sobrepeso nos dois momentos representaram o “nível 4” de exposição.

As demais variáveis foram classificadas de forma dicotômica (“expostos” e “não expostos”) considerando-se os “não expostos” como as respectivas categorias de referência.

Os dados foram processados em microcomputador na forma de dupla entrada de dados, utilizando-se o programa Foxpro2⁶. Utilizou-se programa específico para a análise de consistência interna dos dados.

Foram realizadas 900 entrevistas: 300 casos, 300 controles de vizinhança e 300 controles hospitalares. Os registros que contiveram perdas de informações foram excluídos. A amostra remanescente ficou constituída por 833 indivíduos (280 casos e 553 controles). Esta composição recebeu o código C123 de onde foram extraídas as outras duas composições: C12 (casos+controles de vizinhança) e C13 (casos+controles hospitalares). O poder estatístico equivalente a cada uma destas composições foi calculado, utilizando-se os modelos propostos por Schlesselman²⁰, e tendo em vista a detecção de “odds ratios” ≥ 2,0 em um nível de 5% monocaudal de significância. Tais valores para as composições C123, C12 e C13 foram, respectivamente, 95%, 81% e 86%.

Análise Estatística

A técnica estatística utilizada foi a regressão logística multivariada⁸ (programa MULTLR³), procedendo-se à análise não condicional para as composições C123 e C13 e à análise condicional para a composição C12 (casos+controles de vizinhança). Inicialmente foram realizadas análises univariadas, utilizando-se, como critério de exclusão para os modelos multivariados, valores $p > 0,25$ para os testes de Wald. O critério adotado para a seleção de variáveis, a partir dos modelos multivariados, foi a razão de verossimilhança, utilizando-se níveis de significância ≤ 0,05.

RESULTADOS

A distribuição dos casos, segundo sexo e diagnóstico (CID-IX Revisão), nas composições C123 e C13, encontra-se na Tabela 1. A respectiva distribuição, para a composição C12, encontra-se na Tabela

2. Observa-se nessas tabelas que a estrutura por sexo dos casos exibiu uma razão masc./fem.=2/1. Com relação aos diagnósticos, nota-se um predomínio da angina do peito (código 413) em ambos os sexos. O infarto do miocárdio (código 410) foi mais frequente entre os homens. Com relação aos outros diagnós-

Tabela 1 - Número e percentagem de casos, segundo sexo e diagnóstico (Composições C123 e C13)*.

Diagnóstico (CID)**	Sexo		Total N° (%)
	Masculino N° (%)	Feminino N° (%)	
410	33 (17)	6 (7)	39 (14)
412	5 (3)	2 (2)	7 (3)
413	113 (59)	64 (73)	177 (63)
414	41 (21)	16 (18)	57 (20)
Total	192 (100)	88 (100)	280 (100)

* 1 = Casos; 2 = Controles de vizinhança; 3 = Controles hospitalares

** CID - Classificação Internacional de Doenças- IX Revisão

410 Infarto agudo do miocárdio

412 Infarto antigo do miocárdio

413 Angina do peito

414 Outras formas de doença isquêmica do coração

Tabela 2 - Número e percentagem de casos, segundo sexo e diagnóstico (Composição C12)*.

Diagnóstico (CID)**	Sexo		Total N° (%)
	Masculino N° (%)	Feminino N° (%)	
410	32 (18)	6 (7)	38 (14)
412	5 (3)	2 (2)	7 (3)
413	108 (60)	62 (72)	170 (64)
414	35 (19)	16 (19)	51 (19)
Total	180 (100)	86 (100)	266 (100)

* 1 = Casos; 2 = Controles de vizinhança

** CID - Classificação Internacional de Doenças- IX Revisão

410 Infarto agudo do miocárdio

412 Infarto antigo do miocárdio

413 Angina do peito

414 Outras formas de doença isquêmica do coração

Tabela 3 - Número e percentagem de casos e controles, segundo sexo e faixa etária (Composição C123)*.

F. Etária	Masculino		Feminino		Total N° (%)
	Caso N° (%)	Controle N° (%)	Caso N° (%)	Controle N° (%)	
30-39 anos	31 (16,1)	58 (16,3)	7 (8,0)	20 (10,1)	116 (13,9)
40-49 anos	53 (27,6)	93 (26,2)	26 (29,5)	61 (30,8)	233 (28,0)
50-59 anos	99 (51,6)	184 (51,8)	46 (52,3)	97 (49,0)	426 (51,1)
60-69 anos	9 (4,7)	20 (5,6)	9 (10,2)	20 (10,1)	58 (7,0)
Total	192 (100,0)	355 (100,0)	88 (100,0)	198 (100,0)	833 (100,0)

* 1=Casos; 2=Controles de vizinhança; 3=Controles hospitalares

Tabela 4 - Número e percentagem de casos e controles, segundo sexo e faixa etária (Composição C12)*.

F. Etária	Masculino		Feminino		Total N° (%)
	Caso N° (%)	Controle N° (%)	Caso N° (%)	Controle N° (%)	
30-39 anos	30 (16,7)	28 (17,6)	7 (8,1)	12 (11,2)	77 (14,5)
40-49 anos	48 (26,7)	40 (25,2)	25 (29,1)	34 (31,8)	147 (27,6)
50-59 anos	93 (51,7)	81 (50,9)	45 (52,3)	52 (48,6)	271 (50,9)
60-69 anos	9 (5,0)	10 (6,3)	9 (10,5)	9 (8,4)	37 (7,0)
Total	180 (100,0)	159 (100,0)	86 (100,0)	107 (100,0)	532 (100,0)

* 1=Casos; 2=Controles de vizinhança

Tabela 5 - Número e percentagem de casos e controles, segundo sexo e faixa etária (Composição C13)*.

F. Etária	Masculino		Feminino		Total Nº (%)
	Caso Nº (%)	Controle Nº (%)	Caso Nº (%)	Controle Nº (%)	
30-39 anos	31 (16,1)	29 (15,8)	7 (8,0)	7 (8,2)	74 (13,5)
40-49 anos	53 (27,6)	51 (27,9)	26 (29,5)	24 (28,2)	154 (28,1)
50-59 anos	99 (51,6)	96 (52,5)	46 (52,3)	43 (50,6)	284 (51,8)
60-69 anos	9 (4,7)	7 (3,8)	9 (10,2)	11 (12,9)	36 (6,6)
Total	192 (100,0)	183 (100,0)	88 (100,0)	85 (100,0)	548 (100,0)

* 1=Casos; 3=Controles hospitalares

ticos, observa-se uma distribuição similar para ambos os sexos.

As Tabelas 3, 4 e 5 referem-se às distribuições de casos e controles segundo sexo e faixa etária para as composições C123, C12 e C13, respectivamente. Nota-se razoável equilíbrio nas proporções de casos e controles segundo estas variáveis demográficas nas três composições. Pequenas diferenças na estrutura por sexo para a composição C12 (casos+controles de vizinhança) foram devidas ao fato de nem sempre ter sido possível encontrar um controle de vizinhança do mesmo sexo que o respectivo caso; nessas circunstâncias, optou-se por proceder ao emparelhamento do caso com um controle do sexo oposto, mantendo-se o emparelhamento por faixa etária.

A análise dos dados foi procedida em 4 etapas: a) análises univariadas; b) modelos multivariados incluindo-se termos de interação entre a exposição de principal interesse (diabetes mellitus) e as cate-

gorias de exposição das variáveis selecionadas para os modelos multivariados; c) modelos multivariados sem os termos de interação; d) modelos finais.

A variável *faixa etária* foi excluída das três composições a partir das análises univariadas ($p > 0,25$). Este mesmo critério permitiu a exclusão da variável sexo das composições C123 e C13. Os termos de interação foram excluídos dos modelos multivariados nas três composições, por não apresentarem significância estatística. A variável *BEV* (evolução do índice de massa corporal) foi excluída dos modelos finais por não apresentar significância estatística em nenhuma das três composições.

Nas Tabelas 6, 7 e 8 estão apresentados os *odds ratios* brutos e ajustados, com os respectivos intervalos de confiança, para as variáveis que compuseram os modelos finais para cada uma das composições do estudo. Observa-se que os *odds ratios* para a variável *diabetes* apenas apresentaram significância estatística

Tabela 6 - Odds Ratios brutos e ajustados com respectivos intervalos de confiança (95%) (Análise não condicional-Composição C123)*.

Variável	Análise bruta		Análise multivariada	
	Odds Ratio	Interv.Confiança (95%)	Odds Ratio	Interv.Confiança (95%)
Diabetes				
Sem História(1)	1,000		1,000	
Com História	2,525	1,653 - 3,859	1,359	0,811 - 2,277
A.F.C.				
Sem História(1)	1,000		1,000	
Com História	3,045	2,224 - 4,130	2,744	1,943 - 3,876
Háb. Fumar				
Não Fumante(1)	1,000		1,000	
Ex-Fumante	1,946	1,395 - 2,714	2,673	1,798 - 3,985
Fumante	1,381	0,970 - 1,966	2,064	1,355 - 3,142
Hiperc.				
Sem História(1)	1,000		1,000	
Com História	4,040	2,906 - 5,619	2,604	1,792 - 3,784
H.A.S				
Sem História(1)	1,000		1,000	
Com História	4,926	3,655 - 6,638	3,806	2,705 - 5,354

* 1 = Casos; 2 = Controles de vizinhança; 3 = Controles hospitalares

(1) Categoria de referência

A.F.C. Antecedentes familiares de cardiopatia

HIPERC. História de hipercolesterolemia

H.A.S. História de hipertensão arterial sistêmica

Tabela 7 - Odds Ratios brutos e ajustados com respectivos intervalos de confiança (95%) (Análise condicional - Composição C12)*.

Variável	Análise bruta		Análise multivariada	
	Odds Ratio	Interv.Confiança (95%)	Odds Ratio	Interv.Confiança (95%)
Diabetes				
Sem História(1)	1,000		1,000	
Com História	4,500	2,268 - 8,929	1,249	0,507 - 3,074
Sexo				
Feminino (1)	1,000		1,000	
Masculino	3,625	1,657 - 7,929	3,675	1,355 - 9,969
A.F.C.				
Sem História(1)	1,000		1,000	
Com História	2,594	1,725 - 3,900	2,175	1,225 - 3,861
Háb. Fumar				
Não Fumante(1)	1,000		1,000	
Ex-Fumante	3,520	2,134 - 5,807	2,817	1,415 - 5,605
Fumante	1,504	0,941 - 2,402	1,347	0,730 - 2,483
Hiperc.				
Sem História(1)	1,000		1,000	
Com História	5,294	3,153 - 8,890	3,568	1,850 - 6,881
H.A.S				
Sem História(1)	1,000		1,000	
Com História	9,714	5,604 - 16,840	7,677	4,085 - 14,424

* 1=Casos; 2=Controles de vizinhança
 (1) Categoria de referência
 A.F.C. Antecedentes familiares de cardiopatia
 HIPERC.História de hipercolesterolemia
 H.A.S. História de hipertensão arterial sistêmica

ca quando consideradas as análises brutas. Nos modelos multivariados tais *odds ratios* perderam magnitude e significância estatística. Destacam-se, em magnitude, os respectivos valores dos *odds ratios* para história de hipertensão arterial, nas três composições, que se mantiveram estatisticamente significantes, mesmo após o ajustamento para as demais variáveis que compuseram os modelos finais. Após o ajustamento para tais variáveis, os *odds ratios* para *antecedentes familiares de cardiopatia* e *história de hipercolesterolemia* também mantiveram significância estatística nas três composições. A variável *hábito de fumar* foi codificada em três níveis de exposição: “não fumantes”, “ex-fumantes” e “fumantes”. Observa-se, nas três composições, que a magnitude dos *odds ratios* para a categoria de “ex-fumantes” foi maior do que para a de “fumantes”. Em todas as composições, as categorias de exposição ao fumo apresentaram significância estatística nos modelos multivariados, com exceção da categoria de “fumantes” da composição C12 (casos + controles de vizinhança).

DISCUSSÃO

De acordo com os resultados apresentados nas Tabelas 6, 7 e 8 (análises multivariadas), o diabetes mellitus não se constituiu em fator de risco indepen-

dente para a DIC, em nenhuma das bases populacionais estudadas. Por outro lado, as variáveis *antecedentes familiares de cardiopatia*, *hábito de fumar*, *história de hipercolesterolemia* e *história de hipertensão arterial* apresentaram, nas diferentes bases populacionais, *odds ratios* estatisticamente significantes. A significância estatística dos *odds ratios* dessas variáveis permaneceu, inclusive, na composição C13 (base secundária); assim, a possível ocorrência do viés de Berkson²⁴, embora propiciando uma maior aproximação entre casos e controles, com relação a estas exposições, não foi suficiente para retirar-lhes o atributo de “fatores de riscos independentes” para a DIC.

A observação, nas três composições, de *odds ratios* de maior magnitude para a categoria de “ex-fumantes” do que para a categoria de “fumantes”, deveu-se provavelmente à utilização de casos prevalentes mais do que de casos incidentes, pressupondo-se, portanto, modificações no hábito de fumar a partir do diagnóstico daqueles casos. Tal limitação, decorrente da utilização de casos prevalentes no presente estudo caso-controle, não parece ser aplicável às demais exposições, em virtude de o método utilizado para a sua aferição não implicar modificações destas exposições a partir do diagnóstico de DIC.

Tabela 8 - Odds Ratios brutos e ajustados com respectivos intervalos de confiança (95%) (Análise não condicional-Composição C13)*.

Variável	Análise bruta		Análise multivariada	
	Odds Ratio	Interv.Confiança (95%)	Odds Ratio	Interv. Confiança (95%)
Diabetes				
Sem História(1)	1,000		1,000	
Com História	1,756	1,094 - 2,818	0,982	0,551 - 1,751
A.F.C.				
Sem História(1)	1,000		1,000	
Com História	3,957	2,793 - 5,606	4,022	2,721 - 5,946
Háb. Fumar				
Não Fumante(1)	1,000		1,000	
Ex-Fumante	1,538	1,052 - 2,249	2,303	1,454 - 3,647
Fumante	1,340	0,890 - 2,018	2,095	1,278 - 3,435
Hiperc.				
Sem História(1)	1,000		1,000	
Com História	3,521	2,374 - 5,221	2,478	1,585 - 3,875
H.A.S				
Sem História(1)	1,000		1,000	
Com História	3,510	2,507 - 4,913	2,705	1,813 - 4,038

* 1=Casos; 3=Controles hospitalares

(1) Categoria de referência

A.F.C. Antecedentes familiares de cardiopatia

HIPERC.História de hipercolesterolemia

H.A.S. História de hipertensão arterial sistêmica

Os casos elegíveis para o estudo foram selecionados por ordem cronológica de alta hospitalar, até que se completasse o número previsto para o tamanho da amostra. Os indivíduos elegíveis que não participaram do estudo em decorrência de óbito, recusa ou não localização foram substituídos, e, para esta substituição, respeitou-se a “ordem natural” de acesso ao Hospital, o que, de per si, dificultaria a introdução de vícios de seleção de casos. Melhor dizendo, as substituições não foram procedidas considerando-se, a priori, a disponibilidade, por parte desses casos, em participar do estudo, e sim, o pré-requisito da ordem cronológica de alta hospitalar. Desta forma, o “ambiente” de onde foram selecionados os “casos substitutos”, oferecia, teoricamente, oportunidade de participação de indivíduos comparáveis aos casos excluídos. Por outro lado, acredita-se que os indivíduos que foram a óbito (n=16), embora considerados casos mais graves, pouco teriam contribuído para o estudo, visto representarem uma perda de 5%, e mesmo assim com probabilidade de uma substituição equivalente em relação ao prognóstico.

Embora existam bases biológicas consistentes^{12,18,22}, imputando ao diabetes mellitus um papel independente na produção da DIC, os resultados do presente estudo não permitiram tal afirmação. O desaparecimento desta associação nas bases populacionais que contiveram controles hospitalares (C123 e C13) poderia ser atribuída, em parte, à ocorrência do viés de Berkson⁵. Ao se proceder à análise

multivariada condicional de uma composição eminentemente primária²³, como a C12 (casos+controles de vizinhança), o desaparecimento da associação diabetes x DIC parece ser explicado muito mais pela presença, no modelo, de potentes fatores de risco do que por problemas de superajustamento. A aplicação de técnicas para o ajuste de potenciais fatores de confusão, combinada com a estratificação para as variáveis de emparelhamento na análise (verossimilhança condicional) garantiriam a validade do estudo^{2,19} permitindo-se concluir, com base nos resultados que, na presença de potentes fatores de risco para a doença isquêmica do coração, o diabetes mellitus perdeu sua força de associação com a DIC.

O encontro de um efeito independente para as variáveis *hábito de fumar*, *história de hipercolesterolemia* e *história de hipertensão arterial* estão em consonância com os resultados apontados na literatura, sendo considerados os mais importantes fatores de risco para a DIC^{4,9,14}. Tais achados implicam no reconhecimento de um contexto multifatorial para a DIC, recomendando a implementação de Ações de Saúde direcionadas para a prevenção e controle simultâneos de tais fatores de risco.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Antonio Franchini Ramires, Diretor da Divisão de Coronariopatias do INCOR-FMUSP, pelo incentivo quanto à operacionalização

do Projeto. Ao Prof. Dr. Luiz Antonio Machado César, médico chefe do Setor de Emergências do INCOR-FMUSP, pelas valiosas sugestões quanto à seleção de controles hospitalares. Ao Dr. Paulo Andrade Lotufo, Diretor do Ambulatório Geral e

Didático do Hospital das Clínicas-HC-FMUSP, pelo empenho quanto ao acesso ao Ambulatório para a seleção dos controles hospitalares. Aos relatores da Revista pelas sugestões e comentários que muito contibuíram para a versão final do trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRAY, G.A. Obesity: basic considerations and clinical approaches. *DM*, **35**: (7) 1989.
2. BRESLOW, N. E. & DAY, N. E. *Statistical methods in cancer research*. Lyon, International Agency Research in Cancer, 1980. (IARC Scientific Publication, 32).
3. CAMPOS-FILHO, N. & FRANCO, E. L. MULTLR: a microcomputer program for multiple logistic regression by unconditional and conditional maximum likelihood methods. *Am. J. Epidemiol.*, **129**: 439-44, 1989.
4. CHUN, B. Y.; DOBSON, A. J.; HELLER, R. F. Smoking and incidence of coronary heart disease in an Australian population. *Med. J. Aust.*, **159**: 508-12, 1993.
5. FLANDERS, W. D.; BOYLE, C. A.; BORING, J. R. Bias associated with differential hospitalization rates in incident case-control studies. *J. Clin. Epidemiol.*, **42**: 395-401, 1989.
6. FOX HOLDINGS INC. FOXPRO VS 2.0 C./S. Pat. Pend. American Edition, 1991 [Software].
7. HENNEKENS, C.H. & BURING, J. E. Case-control studies. In: Hennekens, C. H. & Buring, J. E. *Epidemiology in medicine*. Boston, Little Brown and Company, 1987. p. 132-52.
8. HOSMER, D. W. & LEMESHOW, S. *Applied logistic regression*. New York, John Wiley & Sons, 1989.
9. HOUSTON, M. C. The management of hypertension and associated risk factors for the prevention of long-term cardiac complications. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **21** (Suppl. 2): S2-S13, 1993.
10. INCLLEN MULTICENTRE COLLABORATIVE GROUP. Risk factors for cardiovascular disease in the developing world: a multicentre collaborative study in International Clinical Epidemiology Network (INCLLEN). *J. Clin. Epidemiol.*, **45**: 841-7, 1992.
11. JARRET, R. J. & SHIPLEY, M.J. Type II (non- insulin-dependent) diabetes mellitus and cardiovascular disease-putative association via common antecedentes: further evidence from the Whitehall study. *Diabetologia*, **31**: 737-40, 1988.
12. KANNEL, W. B. Lipids, diabetes and coronary heart disease: insights from Framingham Study. *Am. Heart J.*, **110**: 1100-7, 1985.
13. KANNEL, W. B. Office assessment of coronary candidates and risk factor insights from the Framingham study. *J. Hipertens.*, **9**: 13-9, 1991.
14. LAAKSO, M.; LEHTO, S.; PENTTILA, I.; PYORALA, K. Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Circulation*, **88**: 1421-30, 1993.
15. LOLIO, C.A.; SOUZA, J. M. P.; LAURENTI, R. Decline in cardiovascular disease mortality in the city of São Paulo, Brazil, 1970 to 1983. *Rev. Saúde Pública*; **20**: 454-64, 1986.
16. MALERBI, D. A. & FRANCO, L. J. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 years. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care*, **15**: 1509-16, 1992.
17. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. *Manual da classificação estatística internacional de doenças, lesões e causas de óbito*. São Paulo, Centro da O.M.S. para Classificação das Doenças em Português, 1980.
18. PYORALA, K. Diabetes and coronary heart disease. *Acta Endocrinol.*, **110**: 11-9, 1985.
19. ROTHMAN, K. *Modern epidemiology*. Boston, Little Brown and Company, 1986.
20. SCHLESSELMAN, J.J. *Case-control studies-design conduct and analysis*. New York, Oxford University Press, 1982.
21. THE EPIDEMIOLOGICAL transition. [Editorial]. *Lancet*, **2**: 670, 1977.
22. VIINIKKA, L. Platelet function and thrombus in diabetes. *Acta Endocrinol.*, **110**: 31-4, 1985.
23. WALCHOLDER, S.; SILVERMAN, D.T.; MC LAUGHLIN, J.K.; MANDEL, J.S. Selection of controls in case-control studies. II-Types of controls. *Am. J. Epidemiol.*, **135**: 1029-41, 1992.
24. WALTER, S.D. Berkson's bias and its control in epidemiologic studies. *J. Chron. Dis.*, **33**: 721-5, 1980.