

# Efeito Dose-Resposta de Fatores de Risco para a Doença Isquêmica do Coração em População Masculina

Suzana Alves de Moraes, José Maria Pacheco de Souza

São Paulo, SP

**Objetivo** - Diversos estudos têm apontado a relevância da hipertensão arterial (HA), do hábito de fumar e da hipercolesterolemia como fatores de risco para a doença isquêmica do coração (DIC), entretanto, poucos têm investigado a existência de um gradiente linear, relacionando a quantidade dessas exposições com eventos coronários. Avaliamos o efeito de diferentes graus de exposição a estas variáveis sobre a DIC, procedendo-se ao ajustamento para possíveis variáveis de confusão.

**Métodos** - O estudo foi planejado sob a forma de um desenho tipo caso-controle e a coleta de dados estendeu-se de março/93 a fevereiro/94. Foram estudados 547 indivíduos do sexo masculino, entre 30 e 69 anos completos, todos residentes no município de São Paulo. Foram comparados 192 casos com 355 controles (172 controles de vizinhança e 183 controles hospitalares). A técnica estatística utilizada para a análise dos dados foi a regressão logística multivariada.

**Resultados** - Os resultados permitiram identificar um gradiente linear para as variáveis duração da HA, duração da hipercolesterolemia e n.º de cigarros consumidos/dia. As variáveis duração do diabetes e duração do hábito de fumar não evidenciaram esta tendência.

**Conclusão** - Alguns aspectos metodológicos que podem ter exercido influência sobre a tendência dos odds ratios nas categorias de exposição das variáveis duração do diabetes e duração do hábito de fumar são discutidos, concluindo-se que os efeitos dose-resposta observados para as variáveis duração da HA, duração da hipercolesterolemia e n.º de cigarros consumidos/dia foram independentes da presença, nos modelos, de potentes fatores de risco para a DIC.

**Palavras-chave:** fatores de risco, isquemia miocárdica, estudos de casos e controles

## Dose-Response Effect of Risk Factors for Ischemic Heart Disease in Males

**Purpose** - Several authors have reported hypertension, smoking and hypercholesterolemia as independent risk factors for ischemic heart disease (IHD), but few of them have investigated the existence of a linear gradient related to the levels of these exposures and IHD. We evaluated the effect of different levels of these exposures and IHD after adjusting for known confounders.

**Methods** - The study was designed as a case-control and the period of data collection was from March/93 until February/94. The sample was composed of 547 men aged 30-69 years living in the city of São Paulo. We compared 192 cases with 355 controls (172 neighbourhood controls and 183 hospital controls). Logistic regression was the statistical method used to analyse of the data.

**Results** - The results showed a linear gradient for known duration of hypertension, known duration of hypercholesterolemia and daily number of cigarettes smoked. The variables known duration of diabetes mellitus and duration of smoking did not present such a tendency.

**Conclusion** - Some methodological issues are presented to explain the absence of a linear gradient for known duration of diabetes mellitus and duration of smoking. It is concluded that the dose-response effect detected for known duration of hypertension, known duration of hypercholesterolemia and daily number of cigarettes consumed were independent of the presence of major risk factors for ischemic heart disease.

**Key-words:** risk factors, ischemic heart disease, case-control studies

Arq Bras Cardiol, volume 68 (nº2), 91-97, 1997

Faculdade de Saúde Pública - USP - Projeto financiado pela FAPESP. Processo nº 92/2558-0.

Correspondência: Suzana Alves de Moraes - Rua Albert Einstein, 1334/12 - 14051-110 - Ribeirão Preto, SP

e-mail: samoraes@usp.br

Recebido para publicação em 2/10/96

Aceito em 13/11/96

O atual estágio da transição demográfico-epidemiológica pelo qual atravessam as sociedades em desenvolvimento, ao lado da adoção de um moderno estilo de vida, tem-lhes conferido uma mudança nos padrões de morbimortalidade em direção às doenças crônico-degenerativas, entre as quais se destacam o diabetes mellitus, a hipertensão

arterial (HA), a doença isquêmica do coração (DIC), a obesidade e a gota<sup>1,2</sup>.

Lolio e col<sup>3</sup>, estudando a mortalidade por DIC no município de São Paulo, de 1970 a 1983, observaram queda significativa nos coeficientes ajustados por idade no período, embora a comparação com as respectivas taxas de 27 países industrializados mantivesse o município de São Paulo próximo àqueles países com as maiores taxas de mortalidade por esta causa.

Entre as inúmeras condições associadas à DIC, apontadas na literatura, parece haver unanimidade em considerar a HA, a hipercolesterolemia e o hábito de fumar como os mais potentes fatores de risco para a DIC<sup>4-6</sup>. A investigação, todavia, de um efeito dose-resposta, relacionando diferentes níveis de exposição a estes fatores de risco com a DIC, não tem sido constante, subtraindo-se, desta forma, a possibilidade de se identificar um efeito de gradação. Um efeito dose resposta para a duração da HA foi apontado por alguns autores<sup>7-11</sup>, não se tendo encontrado, em publicações dos últimos 10 anos, trabalhos que relacionassem o efeito da duração da hipercolesterolemia com a DIC.

Nosso estudo teve por objetivo avaliar a existência de um efeito dose-resposta entre diferentes níveis de exposição a esses fatores de risco e a DIC, procedendo-se ao ajustamento simultâneo para possíveis variáveis de confusão.

## Métodos

O estudo foi planejado sob a forma de um desenho tipo caso-controle<sup>12</sup> com coleta de dados entre março/93 e fevereiro/94. Foram estudados 547 indivíduos do sexo masculino, de 30 a 69 anos completos, todos residentes no município de São Paulo. Foram comparados 192 casos com 355 controles (172 controles de vizinhança e 183 controles hospitalares). Os dados foram retirados de um estudo caso-controle<sup>13,14</sup>, 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.

Foram considerados casos os indivíduos egressos do Pronto Socorro do INCOR-FMUSP, de março a maio/93, em cujas fichas médicas de alta hospitalar constassem, como diagnóstico primário ou secundário, os códigos compreendidos entre 410 e 414 da Classificação Internacional de Doenças, IX Revisão<sup>15</sup>. As fichas de acesso, bem como as da alta hospitalar de cada paciente foram fornecidas pelo Serviço de Arquivo Médico e Estatística Hospitalar do INCOR. Os casos elegíveis seguiram ordem cronológica de alta hospitalar, até que se completasse o número previsto para o tamanho da amostra. Procedeu-se ao cadastramento dos casos e mapeamento dos respectivos locais de residência, onde foi realizada 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 a substituição, priorizando-se para a entrevista um caso com data de alta hospitalar próxima àquela do caso excluído.

A cada semana foi confeccionada uma listagem contendo a distribuição por faixa etária dos casos entrevistados. Cada caso foi emparelhado por 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 DIC 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 da Clínicas-FMUSP, 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 treinados. Os entrevistadores eram pessoas com formação de nível superior ou estudantes universitários cursando, pelo menos o 3º ano de graduação sem conhecimento das hipóteses do estudo. A duração média de cada entrevista foi de 40min. 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 da idade, as variáveis de interesse foram constituídas por: a) diabetes mellitus; b) antecedentes familiares de cardiopatia; c) hipercolesterolemia; d) HA sistêmica; e) hábito de fumar e f) obesidade. As exposições que expressam doença referem-se ao conhecimento prévio da condição a partir do diagnóstico. Os níveis de exposição para as variáveis duração do diabetes, da HA, da hipercolesterolemia e do hábito de fumar foram classificados mediante investigação da duração destas exposições, considerando-se para o hábito de fumar, além da duração, o número de cigarros consumidos/dia e exposição atual ou pregressa à condição.

A escolha inicial das possíveis variáveis de confusão foi fundamentada, em princípio, pelo seu reconhecimento em estudos epidemiológicos anteriores, com objetivos similares aos do presente estudo, sendo procuradas, tanto quanto possível, as bases biológicas que explicassem suas associações com a variável resposta e com as demais variáveis independentes, evitando-se, assim, a inclusão de variáveis intervenientes<sup>16</sup>.

A variável idade foi classificada em quatro categorias, com intervalos de 10 anos: 30 a 39; 40 a 49; 50 a 59 e 60 a 69 anos. A 1ª categoria foi considerada a de referência. As variáveis diabetes mellitus, antecedentes familiares de cardiopatia, hipercolesterolemia e HA sistêmica foram tratadas como dicotômicas (expostos e não expostos), constituindo-se os não expostos as respectivas categorias de referência. O critério de classificação para a categoria de expos-

tos foi baseado no histórico de exposições, e, para o caso da HA, levou-se em consideração o uso atual ou pregresso de medicação anti-hipertensiva. Para avaliação do efeito dose-resposta, a variável duração de diabetes foi codificada em quatro níveis, segundo os quartis de duração dos controles: <1 ano; >1 <5anos; >5 <10 anos e >10 anos. A categoria de referência para esta variável foi representada pelos não diabéticos e por aqueles com duração <1 ano. A duração da HA foi codificada em dois níveis de exposição: <2 anos e >2 anos de duração, utilizando-se como ponto de corte a mediana de duração nos controles. A respectiva categoria de referência foi representada pelos não hipertensos. A duração da hipercolesterolemia foi codificada em dois níveis de exposição: <3 anos e >3 anos de duração, utilizando-se como ponto de corte a mediana de duração nos controles. A respectiva categoria de referência foi constituída pelos indivíduos sem história de hipercolesterolemia. O hábito de fumar foi codificado em três categorias: não fumantes; ex-fumantes e fumantes, utilizando-se como referência a categoria de não fumantes. A duração do hábito de fumar foi codificada em dois níveis de exposição: <30 anos e >30 anos de duração, utilizando-se como ponto de corte a mediana de duração nos controles. A categoria de referência foi representada pelos não fumantes. A variável n.º de cigarros consumidos/dia foi também codificada em dois níveis de exposição: <20 unidades/dia e >20 unidades/dia, utilizando-se como ponto de corte o equivalente a um maço de cigarros/dia. A respectiva categoria de referência foi representada pelos não fumantes.

O critério utilizado para classificação da obesidade foi o índice de massa corporal (peso/altura<sup>2</sup>). Para a obtenção das medidas antropométricas foram utilizadas balanças portáteis e antropômetros confeccionados em alumínio, contendo escalas métricas em fibra de vidro. Os indivíduos também foram questionados sobre seu peso 10 anos antes da data da entrevista, servindo esta informação para o cálculo do índice de massa corporal (IMC) no passado. Os IMC foram primeiramente classificados em três categorias: normal (IMC<25); sobrepeso (IMC: 25 a 29,9) e obeso (IMC>30), segundo os critérios recomendados por Bray<sup>17</sup>. A partir desta classificação foi criada a variável BEV (evolução do índice de massa corporal), codificada em quatro níveis e indicativa da evolução do IMC no decorrer dos 10 anos que antecederam a entrevista. Os indivíduos com IMC

Diagnóstico (CID)**	N.º (%)
410	33 (17)
412	5 (3)
413	113 (59)
414	41 (21)
Total	192 (100)

\*\*CID- Classificação Internacional de Doenças - IX Revisão; 410- infarto agudo do miocárdio; 412- infarto antigo do miocárdio; 413- angina de peito; 414- outras formas de doença isquêmica do coração

F. etária	Caso N° (%)	Controle N° (%)	Total N° (%)
30-39 anos	31 (16,1)	58 (16,3)	89 (16,3)
40-49 anos	53 (27,6)	93 (26,2)	146 (26,6)
50-59 anos	99 (51,6)	184 (51,8)	283 (51,8)
60-69 anos	9 (4,7)	20 (5,6)	29 (5,3)
Total	192 (100)	355 (100)	547 (100)

Variável	Caso N° (%)	Controle N° (%)
<b>Diabetes</b>		
Sem história (1)	164 (85,4)	326 (91,8)
Com história	28 (14,6)	29 (8,2)
<b>Duração diabetes</b>		
=0 ≤ 1 ano	170 (88,5)	336 (94,6)
>1 ≤ 5 anos	11 (5,7)	9 (2,5)
>5 ≤ 10 anos	4 (2,1)	6 (1,7)
>10 anos	7 (3,6)	4 (1,1)
<b>Antecedentes familiares de cardiopatia</b>		
Sem história (1)	61 (31,8)	207 (58,3)
Com história	131 (68,2)	148 (41,7)
<b>Hábito fumar</b>		
Não fumante (1)	35 (18,2)	106 (29,9)
Ex-fumante	98 (51,0)	130 (36,6)
Fumante	59 (30,7)	119 (33,5)
<b>Duração fumo</b>		
Não fumante (1)	35 (18,2)	106 (29,9)
≤ 30 anos	99 (51,6)	157 (44,2)
> 30 anos	58 (30,2)	92 (25,9)
<b>Nº cigarros/dia</b>		
Não fumante (1)	35 (18,2)	106 (29,9)
≤ 20 unidades	90 (46,9)	182 (51,3)
> 20 unidades	67 (34,9)	67 (18,9)
<b>BEV</b>		
Normal/normal (1)	44 (22,9)	135 (38,0)
Obeso/normal	15 (7,8)	21 (5,9)
Normal/obeso	57 (29,7)	81 (22,8)
Obeso/obeso	76 (39,6)	118 (33,2)
<b>História de hipercolesterolemia</b>		
Sem história (1)	119 (62,0)	311 (87,6)
Com história	73 (38,0)	44 (12,4)
<b>Duração hipercolesterolemia</b>		
Sem história (1)	119 (62,0)	311 (87,6)
≤ 3 anos	37 (19,3)	30 (8,5)
> 3 anos	36 (18,8)	14 (3,9)
<b>História de hipertensão arterial sistêmica</b>		
Sem história (1)	71 (37,0)	259 (73,0)
Com história	121 (63,0)	96 (27,0)
<b>Duração hipertensão arterial sistêmica</b>		
Sem história (1)	71 (37,0)	259 (73,0)
≤ 2 anos	60 (31,3)	55 (15,5)
> 2 anos	61 (31,8)	41 (11,5)

(1)- categoria de referência; BEV- índice de Bray em 2 ocasiões: há 10 anos e atualmente.

**Tabela IV - Duração do diabetes - odds ratios brutos e ajustados com respectivos intervalos de confiança (95%) segundo as variáveis do estudo e o tipo de análise**

Variável	Análise bruta		Análise multivariada	
	Odds ratio	Interv. confiança	Odds ratio	Interv. confiança
Duração diabetes				
=0 ≤ 1 anos (1)	1,00		1,00	
> 1 ≤ 5 anos	2,42	0,90 - 6,53	1,43	0,51 - 4,05
> 5 ≤ 10 anos	1,32	0,30 - 5,41	1,56	0,35 - 6,93
> 10 anos	3,46	0,89 - 14,42	2,96	0,64 - 13,80
Antecedentes familiares de cardiopatia				
Sem história (1)	1,00		1,00	
Com história	3,00	2,03 - 4,44	2,73	1,82 - 4,10
Hábito de fumar				
Não fumante (1)	1,00		1,00	
Ex-fumante	2,28	1,39 - 3,75	2,28	1,35 - 3,88
Fumante	1,50	0,89 - 2,55	1,88	1,08 - 3,30
História de hipercolesterolemia				
Sem história (1)	1,00		1,00	
Com história	4,34	2,75 - 6,85	2,97	1,85 - 4,76
História de hipertensão arterial sistêmica				
Sem história (1)	1,00		1,00	
Com história	4,60	3,09 - 6,84	3,61	2,40 - 5,44
(1) categoria de referência				

normal há 10 anos e atualmente constituíram-se na categoria de referência nível 1; os obesos ou com sobrepeso no passado e IMC normal no presente, o nível 2; os que apresentaram IMC normal no passado e estiveram obesos ou com sobrepeso no presente, o nível 3; os indivíduos obesos ou com sobrepeso nos dois momentos o nível 4.

Foram realizadas 597 entrevistas: 206 casos, 185 controles de vizinhança e 206 controles hospitalares. Os registros que contiveram perdas de informações foram excluídos. A amostra remanescente ficou constituída por 547 indivíduos: 192 casos, 172 controles de vizinhança e 183 controles hospitalares. O poder estatístico foi calculado utilizando-se

o modelo proposto por Schlesselman<sup>12</sup>, tendo em vista a detecção de *odds ratios* > 2,0 em um nível de 5% monocausal de significância. O valor encontrado foi de 85%. Os dados foram processados em microcomputador na forma de dupla entrada de dados, utilizando-se o programa Foxpro vs 2.0<sup>18</sup>. Utilizou-se programa específico para a análise de consistência interna dos dados.

A técnica estatística utilizada foi a regressão logística multivariada não condicional<sup>19</sup> (programa MULTLR<sup>20</sup>). 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

**Tabela V - Duração do hábito de fumar - odds ratio brutos e ajustados com respectivos intervalos de confiança (95%) segundo as variáveis do estudo e o tipo de análise**

Variável	Análise bruta		Análise multivariada	
	Odds ratio	Interv. confiança	Odds ratio	Interv. confiança
Diabetes				
Sem história (1)	1,00		1,00	
Com história	1,92	1,06 - 3,47	1,33	0,69 - 2,55
Antecedentes familiares de cardiopatia				
Sem história (1)	1,00		1,00	
Com história	3,00	2,03 - 4,44	2,71	1,81 - 4,10
Duração do hábito de fumar				
Não fumante (1)	1,00		1,00	
≤ 30 anos	1,91	1,17 - 3,11	2,06	1,23 - 3,44
> 30 anos	1,91	1,11 - 3,28	2,07	1,17 - 3,64
História de hipercolesterolemia				
Sem história (1)	1,00		1,00	
Com história	4,34	2,75 - 6,85	2,96	1,84 - 4,74
História de hipertensão arterial sistêmica				
Sem história (1)	1,00		1,00	
Com história	4,60	3,09 - 6,84	3,74	2,49 - 5,62
(1) categoria de referência				

Tabela VI - Nº cigarros/dia - odds ratio brutos e ajustados com respectivos intervalos de confiança (95%) segundo as variáveis do estudo e o tipo de análise				
Variável	Análise bruta		Análise multivariada	
	Odds ratio	Interv.confiança	Odds ratio	Interv.confiança
Diabetes				
Sem história (1)	1,00		1,00	
Com história	1,92	1,06 - 3,47	1,38	0,72 - 2,67
Antecedentes familiares de cardiopatia				
Sem história (1)	1,00		1,00	
Com história	3,00	2,03 - 4,44	2,59	1,72 - 3,90
Nº de cigarros consumidos/dia *				
Não fumante (1)	1,00		1,00	
≤ 20 unidades	1,50	0,92 - 2,44	1,67	1,01 - 2,78
> 20 unidades	3,03	1,75 - 5,25	3,15	1,76 - 5,64
História de hipercolesterolemia				
Sem história (1)	1,00		1,00	
Com história	4,34	2,75 - 6,85	2,83	1,75 - 4,55
História de hipertensão arterial sistêmica				
Sem história (1)	1,00		1,00	
Com história	4,60	3,09 - 6,84	3,84	2,54 - 5,80

(1) categoria de referência; \* tendência significante (p<0,01).

adotado para a seleção de variáveis, a partir dos modelos multivariados, foi a razão de verossimilhança, utilizando-se níveis de significância <0,05<sup>21</sup>. Os testes de tendência para os odds ratios de variáveis com mais de duas categorias foram realizados utilizando-se o programa MULTLR<sup>20</sup>.

## Resultados

A distribuição dos casos, segundo diagnóstico, encontra-se na tabela I. Nota-se um predomínio da angina do peito (código 413) em relação às demais categorias diagnósticas.

A tabela II refere-se à distribuição de casos e controles segundo faixa etária. Observa-se um razoável equilíbrio nas

proporções de casos e respectivos controles segundo esta variável demográfica. A tabela III refere-se à distribuição de casos e controles segundo as variáveis de exposição.

A análise dos dados foi procedida em três etapas: a) análises univariadas; b) modelos multivariados contendo as categorias de duração das variáveis de interesse; c) modelos finais.

A variável faixa etária não foi cogitada na análise em virtude de se ter procedido ao emparelhamento de casos e controles, para esta variável, na fase de delineamento do estudo. A variável BEV foi excluída dos modelos finais por não apresentar significância estatística.

Nas tabelas de IV a VIII estão apresentados os odds

Tabela VII - Duração hipercolesterolemia - odds ratio brutos e ajustados com respectivos intervalos de confiança (95%) segundo as variáveis do estudo e o tipo de análise				
Variável	Análise bruta		Análise multivariada	
	Odds ratio	Interv.confiança	Odds ratio	Interv.confiança
Diabetes				
Sem história (1)	1,00		1,00	
Com história	1,92	1,06 - 3,47	1,36	0,72 - 2,58
Antecedentes familiares de cardiopatia				
Sem história (1)	1,00		1,00	
Com história	3,00	2,03 - 4,44	2,85	1,91 - 4,25
Hábito de fumar				
Não fumante (1)	1,00		1,00	
Ex-fumante	2,28	1,39 - 3,75	1,94	1,16 - 3,22
Fumante	1,50	0,89 - 2,55	1,82	1,05 - 3,13
Duração de hipercolesterolemia *				
Sem história (1)	1,00		1,00	
≤ 3 anos	3,22	1,84 - 5,67	2,19	1,23 - 3,89
> 3 anos	6,72	3,34 - 13,70	4,67	2,30 - 9,51
História de hipertensão arterial sistêmica				
Sem história (1)	1,00		1,00	
Com história	4,60	3,09 - 6,84	4,08	2,73 - 6,11

(1) categoria de referência; \* tendência significante (p<0,01).

**Tabela VIII - Duração da hipertensão - odds ratio brutos e ajustados com respectivos intervalos de confiança (95%) segundo as variáveis do estudo e o tipo de análise**

Variável	Análise bruta		Análise multivariada	
	Odds ratio	Interv.confiança	Odds ratio	Interv. confiança
Diabetes				
Sem história (1)	1,00		1,00	
Com história	1,92	1,06 - 3,47	1,31	0,68 - 2,52
Antecedentes familiares de cardiopatia				
Sem história (1)	1,00		1,00	
Com história	3,00	2,03 - 4,44	2,69	1,79 - 4,04
Hábito de fumar				
Não fumante (1)	1,00		1,00	
Ex-fumante	2,28	1,39 - 3,75	2,25	1,33 - 3,78
Fumante	1,50	0,89 - 2,55	1,84	1,05 - 3,19
História de hipercolesterolemia				
Sem história (1)	1,00		1,00	
Com história	4,34	2,75 - 6,85	2,94	1,83 - 4,71
Duração da hipertensão arterial sistêmica *				
Sem história (1)	1,00		1,00	
≤ 2 anos	3,98	2,46 - 6,43	3,47	2,13 - 5,64
> 2 anos	5,43	3,27 - 9,03	3,93	2,33 - 6,61

(1) categoria de referência; \* tendência significativa (p>0,01).

*ratios* brutos e ajustados, com os respectivos intervalos de confiança, para as variáveis que compuseram os modelos finais. Note-se que cada modelo final foi composto, respectivamente, pelos níveis de exposição das variáveis duração do diabetes, duração do hábito de fumar, n.º de cigarros consumidos/dia, duração da hipercolesterolemia e duração da HA, ajustados para os potenciais fatores de confusão. Observa-se que os *odds ratios* das variáveis n.º de cigarros consumidos/dia, duração da hipercolesterolemia e duração da HA apresentaram um gradiente linear, segundo os níveis de exposição. O mesmo não se observou para os *odds ratios* das variáveis duração do hábito de fumar e duração do diabetes. O *odds ratio* para a variável diabetes (histórico de exposição), embora significativo no modelo univariado, perdeu magnitude e significância estatística após o ajustamento para as demais variáveis contidas nos modelos finais. Os *odds ratios* das variáveis hábito de fumar, antecedentes familiares de cardiopatia, história de hipertensão arterial e história de hipercolesterolemia mantiveram significância estatística mesmo após o ajustamento para os potenciais fatores de confusão.

## Discussão

De acordo com os resultados apresentados na tabela IV, os *odds ratios* ajustados de duração do diabetes não apresentaram significância estatística. A dispersão de indivíduos diabéticos nas categorias de exposição da variável (n=41) gerou estimativas instáveis das medidas de efeito, não havendo, portanto, indicação para se testar uma possível tendência dos respectivos *odds ratios*.

Os *odds ratios* ajustados para a variável duração do hábito de fumar (tab. V), embora significantes, não foram indicativos de um gradiente linear. A distribuição dos indivíduos em cada categoria de exposição desta variável in-

cluiu ex-fumantes e fumantes que foram agrupados segundo a duração do hábito. É possível que tal agrupamento tenha contribuído para o achado de medidas de efeito similares visto que o hábito de fumar, assim tratado (não fumantes, ex-fumantes e fumantes) exibiu *odds ratios* de maior magnitude para a categoria de ex-fumantes, comparados aos não fumantes, do que para a de fumantes comparados aos não fumantes (tab. IV, VII e VIII). O achado de *odds ratios* de maior magnitude para a categoria de ex-fumantes pode ser explicado pela inclusão de casos prevalentes no estudo, com possíveis modificações no hábito de fumar a partir de um diagnóstico prévio de DIC.

As tabelas VI, VII e VIII indicam, respectivamente, que o n.º de cigarros consumidos/dia, a duração da hipercolesterolemia e a duração da HA apresentaram um efeito dose-resposta na produção da DIC (modelos multivariados). Efeitos semelhantes para a quantidade de cigarros consumidos/dia e para duração da HA foram também relatados por outros autores (He<sup>7</sup>, Nayak e col<sup>8</sup>, Puscmayer<sup>9</sup>, Ramsdale e col<sup>10</sup> e Stevanov e col<sup>11</sup>).

O efeito dose resposta observado para duração da hipercolesterolemia ficou evidente neste estudo, embora em outro artigo publicado pelos autores<sup>22</sup> a investigação de tal efeito em uma população de ambos os sexos não tenha sido indicativa de um gradiente linear. A comparação com outros estudos ficou prejudicada em virtude de não se ter encontrado, em publicações dos últimos 10 anos, trabalhos que relacionassem o efeito da duração da hipercolesterolemia com a DIC. A variável hipercolesterolemia quando tratada de forma dicotômica (expostos x não expostos) apresentou *odds ratios* significantes, o que está de acordo com resultados relatados em outros estudos<sup>23-25</sup>. O efeito de sua duração sobre os eventos coronários carece, entretanto, de confirmação através da realização de novos estudos.

Ao se proceder, na fase de delineamento do estudo, ao

emparelhamento, por faixa etária, de casos e controles, procurou-se minimizar o efeito do envelhecimento na determinação do risco de doença, de sorte que os *odds ratios* calculados pudessem refletir o efeito de diferentes níveis destas exposições sobre a DIC, independentemente da idade. Destaca-se também que a indicação de gradação para as variáveis n.º de cigarros consumidos/dia, duração da hipercolesterolemia e duração da HA persistiu mesmo após o ajustamento para as demais variáveis de confusão.

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 INCOR, o que, de per si, dificultaria a introdução de vícios de seleção de casos; as substituições não foram procedidas considerando-se, *a priori*, a disponibilidade, por parte destes casos, em participar do estudo, e sim, o pré-re-

quisito da ordem cronológica de alta hospitalar. Desta forma, o ambiente de onde foram selecionados os casos substituídos oferecia teoricamente, oportunidade de participação de indivíduos comparáveis aos 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 em torno de 5% e, mesmo assim, com probabilidade de uma substituição equivalente em relação ao prognóstico.

Os resultados do estudo confirmam, pois, a relevância da HA, da hipercolesterolemia e do hábito de fumar como fatores de risco para a DIC, além de indicarem o efeito deletério do tempo de exposição à HA e à hipercolesterolemia, bem como, da quantidade de cigarros consumidos/dia.

### Agradecimentos

Aos Drs José Antonio Franchini Ramires, Paulo Andrade Lotufo pela colaboração emprestada ao estudo.

### Referências

1. Simmet P, White M - Lifestyle health and disease: a comparison between Papua New Guinea and Australia. *Med J Aust* 1978; 1: 1-5.
2. The epidemiological transition. *Lancet* 1977; 2: 670.
3. Lolio CA, Souza JMP, Laurenti R - Decline in cardiovascular disease mortality in the city of São Paulo, Brazil, 1970 to 1983. *Rev Saúde Pública* 1986; 20: 454-64.
4. Goldstein MR - Cholesterol inhibition, cancer and coronary heart disease. *Lancet* 1992; 340: 127-8.
5. Kannel WB - Hypertension as a risk factor for cardiac events. Epidemiologic results of long-term studies. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21: S27-S37.
6. Therrien JM, Lavie CJ - Smoking and ischaemic heart disease. *Postgrad Med* 1992; 91: 74-6.
7. He Y - Hypertension and angiographically defined coronary heart disease. *Chung Hua Liu Hsing Ping Hsueh Tsa Chih* 1989; 10: 282-6.
8. Nayak KC, Gett SS, Sharda DP et al - Treadmill exercise testing in asymptomatic chronic smokers to detect latent coronary heart disease. *Indian Heart J* 1989; 41: 62-5.
9. Pushmayer V - Smoking as a risk factor for the development of arterial occlusive disease. *Acta Univ Carol* 1984; 105: 1-134.
10. Ramsdale DR, Faragher EB, Bray CL et al - Smoking and coronary heart disease assessed by routine coronary arteriography. *Br Med J* 1985; 290: 197-200.
11. Stevanov G, Minkova V, Vretenarska M et al - Hypertension incidence and its reflection in vascular and organic lesions in 9014 autopsies of subjects over 14 years of age. *Vutr Boles* 1981; 20: 54-60.
12. Schlesselman JJ - Case Control Studies-Design, Conduct and Analysis. New York: Oxford University Press, 1982.
13. Moraes SA, Souza JMP - Diabetes mellitus e doença isquêmica do coração. Comparação por sexo. *Arq Bras Cardiol* 1996; 66: 59-63.
14. Moraes SA, Souza JMP - Diabetes mellitus e doença isquêmica do coração. Um estudo tipo caso-controle. *Rev Saúde Pública* 1996; 30(4): 364-71
15. Organização Mundial da Saúde-OMS - Manual da Classificação Estatística Internacional de Doenças, Lesões e Causas de Óbito. Centro da OMS para Classificação das Doenças em Português. São Paulo, 1980.
16. Miettinen OS, Cook EF - Confounding: essence and detection. *Am J Epidemiol* 1981; 114: 593-603.
17. Bray GA - Obesity: basic considerations and clinical approaches. *Dis Mon* 1989; 35: 454-537.
18. Fox Holdings Inc. Foxpro vs. 2.0. C./S - Pat. Pend American Edition, 1991.
19. Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE - Applied regression analysis and other multivariable methods. Boston: PWS-KENT Publishing Company, 1988.
20. Campos-Filho N, Franco EL - MULTLR-A microcomputer program for multiple logistic regression by unconditional and conditional maximum likelihood methods. *Am. J. Epidemiol* 1989; 129: 439-44.
21. Hosmer DW, Lemeshow S - Applied Logistic Regression. New York: John Wiley & Sons, 1989.
22. Moraes SA, Souza JMP - Efeito dose-resposta de fatores de risco para a doença isquêmica do coração. *Rev Saúde Pública* 1996; 30(5): 471-78
23. Robbins DC, Howard BV - Lipoprotein (a) and diabetes. *Diabetes Care* 1991; 14: 347-9.
24. Simons LA - Triglyceride levels and the risk of coronary heart disease. A view from Australia. *Am J Cardiol* 1992; 70: 14-8.
25. Stamler J, Stamler R, Brown W et al - Serum Cholesterol. Doing the right thing. *Circulation* 1993; 88: 1954-60.