

# Fatores de Risco Associados com Infarto Agudo do Miocárdio na Região Metropolitana de São Paulo. Uma Região Desenvolvida em um País em Desenvolvimento

*Risk Factors Associated With Acute Myocardial Infarction in the São Paulo Metropolitan Region. A Developed Region in a Developing Country*

Álvaro Avezum, Leopoldo Soares Piegas, Júlio César R. Pereira  
São Paulo, SP

## Objetivo

Identificar os fatores de risco, associados com infarto agudo do miocárdio (IAM), com as respectivas forças de associação, na região metropolitana de São Paulo.

## Métodos

Os casos eram pacientes com diagnóstico de primeiro IAM com elevação do segmento ST e os controles eram indivíduos sem doença cardiovascular conhecida. Foram incluídos 271 casos e 282 controles provenientes de 12 hospitais. Os fatores avaliados: raça, escolaridade, estado civil, renda familiar, história familiar de insuficiência coronariana, antecedentes de hipertensão arterial e de diabetes mellitus, reposição hormonal em mulheres, tabagismo, atividade física, consumo de álcool, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicérides e glicose, índice de massa corporal e relação cintura-quadril.

## Resultados

Os seguintes fatores de risco apresentaram associação independente com IAM: tabagismo (razão de chances [OR]=5,86; intervalo de confiança [IC] 95% 3,25-10,57;  $p < 0,00001$ ), relação cintura-quadril [tercil superior vs. inferior] (OR=4,27; IC 95% 2,28-8,00;  $p < 0,00001$ ), antecedentes de hipertensão arterial (OR=3,26; IC 95% 1,95-5,46;  $p < 0,00001$ ), relação cintura-quadril [tercil intermediário vs. inferior] (OR=3,07; IC 95% 1,66-5,66;  $p = 0,0003$ ), nível sérico de LDL-colesterol (OR=2,75; IC 95% 1,45-5,19;  $p = 0,0018$ ), antecedentes de diabetes mellitus (OR=2,51; IC 95% 1,45-5,19;  $p = 0,023$ ), história familiar de insuficiência coronariana (OR=2,33; IC 95% 1,44-3,75;  $p = 0,0005$ ) e HDL-colesterol (OR=0,53; IC 95% 0,32-0,87;  $p = 0,011$ ).

## Conclusão

Tabagismo, relação cintura-quadril, antecedentes de hipertensão arterial e de diabetes, história familiar de insuficiência coronariana, níveis séricos de LDL-colesterol e de HDL-colesterol encontram-se independentemente associados com IAM na região metropolitana de São Paulo.

## Palavras-chave

infarto agudo do miocárdio, fatores de risco, estudo de caso-controle

## Objective

To identify the risk factors associated with acute myocardial infarction (AMI) and their respective powers of association in the São Paulo metropolitan region.

## Methods

The cases comprised patients diagnosed with first AMI with an ST segment elevation. The controls were individuals with no known cardiovascular disease. The study comprised 271 cases and 282 controls from 12 hospitals. Risk factors were as follows: ethnic group; educational level; marital status; family income; family history of coronary artery disease; antecedents of arterial hypertension and of diabetes mellitus; hormonal replacement in women; smoking; physical activity; alcohol consumption; total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride, and glucose levels; body mass index; and waist-hip ratio (WHR).

## Results

The following risk factors showed and independent association with AMI: smoking [odds ratio (OR)=5.86; 95% confidence interval (CI) 3.25-10.57;  $P < 0.00001$ ]; waist-hip ratio (first vs. third tertile) (OR=4.27; 95% CI 2.28-8.00;  $P < 0.00001$ ); antecedents of arterial hypertension (OR=3.26; 95% CI 1.95-5.46;  $P < 0.00001$ ); waist-hip ratio (first vs second tertile) (OR=3.07; 95% CI 1.66-5.66;  $P = 0.0003$ ); LDL-cholesterol level (OR=2.75; 95% CI 1.45-5.19;  $P = 0.0018$ ); antecedents of diabetes mellitus (OR=2.51; 95% CI 1.45-5.19;  $P = 0.023$ ); family history of coronary artery disease (OR=2.33; 95% CI 1.44-3.75;  $P = 0.0005$ ); and HDL-cholesterol level (OR=0.53; 95% CI 0.32-0.87;  $P = 0.011$ ).

## Conclusion

Smoking, waist-hip ratio, antecedents of arterial hypertension and of diabetes mellitus, family history of coronary artery disease, and LDL-cholesterol and HDL-cholesterol levels showed to be independently associated with AMI within the São Paulo metropolitan region.

## Key words

acute myocardial infarction, risk factors, case-control study

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Hospital do Coração da Associação do Sanatório Sírio, Hospital São Luis, Hospital São Paulo, Hospital do Servidor Público Municipal, Hospital Santa Marcelina, Hospital Santa Casa de São Paulo, Hospital Municipal de Santo André, Hospital e Maternidade Brasil, Hospital Santa Paula, Hospital Wladimir Arruda.

Endereço para correspondência: Álvaro Avezum Júnior.

Rua Joinville, 637/701 - Cep 04008-011 - São Paulo, SP

E-mail: [avezum@yahoo.com](mailto:avezum@yahoo.com)

Enviado em 05/05/2004 - Aceito em 10/02/2005

De acordo com projeções para o ano 2020, a doença cardiovascular (DCV) permanecerá como causa principal de mortalidade e incapacitação, e atualmente, as regiões em desenvolvimento contribuem mais marcadamente sobre o ônus da DCV que as desenvolvidas<sup>1</sup>. Esse aumento da DCV em regiões em desenvolvimento resulta, provavelmente, de três fatores: reduções da mortalidade por causas infecto-parasitárias, com aumento da expectativa de vida, estilo de vida e mudanças sócio-econômicas associados à urbanização, conduzindo a níveis mais elevados de fatores de risco para DCV; e suscetibilidade especial de determinadas populações (por causa de genes específicos), levando a maior impacto sobre eventos clínicos quando comparadas às populações de regiões ocidentais desenvolvidas<sup>1</sup>.

Os coeficientes de mortalidade por infarto agudo do miocárdio (IAM) e doença cerebrovascular (DCbV), específicos por idade, em regiões metropolitanas do Brasil, apresentam perfis de risco diferentes de outros países. Cerca de 50% dos óbitos masculinos por doença arterial coronariana (DAC) ocorrem na faixa etária abaixo de 65 anos, enquanto em outros países (Estados Unidos, Cuba e Inglaterra) essa proporção encontra-se em torno de 25%<sup>1</sup>. No município de São Paulo, apesar do declínio da mortalidade por DAC e DCbV a partir de meados da década de 70, as DCV, relacionadas à aterosclerose, ainda representam o principal grupo de causas de óbito no Estado, como nos países desenvolvidos<sup>2,3</sup>.

O conhecimento sobre fatores de risco para DCV ou DAC provém de estudos realizados em países desenvolvidos na América do Norte e Europa Ocidental. Não é, portanto, totalmente seguro, nem perfeitamente aceitável, fazer extrapolações para a população brasileira dos resultados obtidos primariamente nesses países. Não só a prevalência dos fatores de risco pode diferir significativamente, como também o impacto de cada fator em uma determinada população pode ser drasticamente diferente. Adicionalmente, os fatores protetores para DAC podem ser diferentes, promovendo, assim, impactos não clinicamente similares.

Depreende-se do exposto que qualquer política de saúde atendendo o ponto de vista individual, institucional ou governamental deve ser baseada, preferencialmente, em dados obtidos na população local. Conseqüentemente, um estudo caso-controle avaliando os fatores de risco associados com IAM, em nossa região, constitui etapa fundamental para avaliarmos o impacto real dos fatores de risco em nossa população. O objetivo do presente estudo é a identificação da força de associação entre fatores de risco cardiovascular e IAM na região metropolitana de São Paulo.

## Métodos

Estudo caso-controle, de base hospitalar, multicêntrico (12 hospitais na região metropolitana de São Paulo), coleta de dados prospectiva utilizando formulário de medidas antropométricas e coleta de sangue para avaliação laboratorial de perfil lipídico e glicose. A população do estudo envolveu indivíduos com diagnóstico de IAM (primeira manifestação) com elevação de segmento ST (casos) e sem diagnóstico de doença cardiovascular (controles).

Os critérios de elegibilidade de inclusão para casos foram: pacientes admitidos nas Unidades de Emergência ou Unidades Coronarianas com diagnóstico de primeiro IAM com elevação de segmento ST: dor precordial com início  $\leq$  24 horas, alterações no

eletrocardiograma (ECG) compatíveis com IAM, com elevação de segmento ST, aumento dos níveis séricos da fração MB da creatinoquinase (CKMB) e/ou creatinoquinase (CK) total de pelo menos duas vezes o valor normal de referência do laboratório local. Para exclusão: doença valvar, doença crônica consumptiva e condição clínica que, a critério do investigador, pudesse impedir a inclusão ou prejudicar a análise do estudo.

Os critérios de elegibilidade de inclusão para controles foram: ausência de diagnóstico conhecido de DCV, ECG dentro dos limites da normalidade (exceção feita para ectopia atrial isolada), portadores de HAS sem alteração no ECG e pacientes diabéticos sem suspeita de DCV associada. Em hospitais gerais, a seleção de controles incluiu pacientes admitidos no hospital, provenientes, por exemplo, de clínicas de oftalmologia, otorrinolaringologia, ortopedia ou cirurgia plástica. Em hospitais especializados em cardiologia, a seleção de controles incluiu indivíduos que procuraram o hospital para doação de sangue ou para realização de exame de *check-up* de rotina, funcionários da instituição ou familiares de pacientes hospitalizados. Os critérios de exclusão foram: diagnóstico prévio de DAC ou qualquer outra DCV, incluindo doença vascular cerebral e periférica, hepatopatias e nefropatias, história de dor precordial sugestiva de isquemia coronariana, neoplasias ou qualquer outra co-morbidade significativa, gravidez, mudança recente ( $<$ 30 dias) nos hábitos alimentares e condição clínica que, a critério do investigador, pudesse impedir a inclusão ou prejudicar a análise do estudo.

Os seguintes dados foram obtidos: amostra de sangue de 10ml foi coletada e analisada nos hospitais participantes. A coleta de sangue para exame de lipídes foi até 24 horas do início dos sintomas de IAM e glicose entre cinco e oito dias da admissão hospitalar para os casos e lipídes e glicose até 30 dias da inclusão para os controles. As dosagens de colesterol total, HDL-colesterol, triglicérides e glicemia foram feitas por método direto, enquanto o cálculo de LDL-colesterol foi feito por método indireto, utilizando-se a equação de Friedewald (LDL-colesterol = colesterol total - HDL-colesterol - triglicérides/5).

A variável dependente era IAM e as independentes, os fatores de risco cardiovascular de interesse para este estudo caso-controle (raça, escolaridade, estado civil, renda familiar, história familiar de insuficiência coronariana, antecedentes de hipertensão arterial, de diabetes mellitus (DM), tabagismo, atividade física, consumo de álcool, níveis séricos de colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicérides e glicose, índice de massa corporal e relação cintura-quadril).

As comparações entre as variáveis foram conduzidas após o ajuste por idade e gênero. A análise univariada foi utilizada como estratégia de avaliação das relações entre doença e exposição para as variáveis estudadas. Foram calculados as médias, os desvios padrão, as medianas e os intervalos máximo e mínimo para as variáveis contínuas, sendo as comparações entre casos e controles realizadas por testes paramétricos e não-paramétricos, conforme aplicável. Para o modelo logístico, foram consideradas todas as variáveis que na análise univariada mostravam significância estatística ( $p < 0,05$ ). As variáveis assim selecionadas tiveram suas eventuais interações examinadas em uma matriz de correlação e todas as interações com coeficiente de correlação  $\geq 0,5$  foram incorporadas ao modelo. Para cada variável foram calculados a



razão de chances e o intervalo de confiança de 95%. Todas as variáveis foram categorizadas para a construção do modelo multivariado, estabelecendo-se, antecipadamente, a categoria de referência para a estimativa de risco. O método utilizado para a regressão logística foi o "forward stepwise", estabelecendo-se nível de significância de 0,05 para entrada de variáveis e de 0,10 para saída de variáveis. As variáveis foram analisadas por meio de regressão logística não-condicional<sup>4-5</sup>. Com o objetivo de detectar alguma diferença nos resultados da análise multivariada, pela potencial heterogeneidade dos casos e controles incluídos nos 12 hospitais participantes, foi realizada uma análise adicional. O cálculo de tamanho amostral foi baseado na prevalência de fatores de risco cardiovascular na população brasileira, utilizando razão de chance de 2,0, proporção de um caso para um controle, teste de hipóteses bicaudal, poder estatístico de 90% e alfa de 0,05.

Este estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa dos 12 hospitais participantes.

## Resultados

Foram incluídos 553 indivíduos (271 casos e 282 controles). O número total de indivíduos representados na análise multivariada foi de 494, devido à falta de dados em relação a alguma variável independente necessária à realização desta análise. As variáveis contínuas, com as respectivas médias e desvios padrão, estão descritas na tabela I.

De acordo com a análise univariada, as seguintes variáveis apresentaram associação com risco aumentado ou reduzido de desenvolver IAM: estado civil, estar aposentado, história familiar de insuficiência coronariana, antecedentes de HAS e DM, tabagismo, atividade física, LDL-colesterol, HDL-colesterol, glicose, IMC e RCQ. Por meio da análise multivariada, as seguintes variáveis apresentaram associação independente positiva com IAM, tabagismo, antecedente de HAS, antecedente de DM, história familiar de insuficiência coronariana, RCQ e nível sérico de LDL-colesterol. A maior força de associação independente para o desenvolvimento de IAM foi o tabagismo (OR=5,86; IC 95%=3,25-10,57) e a menor foi a história familiar de insuficiência coronariana (OR=2,33; IC 95%=1,44-3,75). O nível sérico de HDL-colesterol apresentou associação independente negativa com IAM. A tabela II descreve essas variáveis, com as respectivas razões de chances, intervalos de confiança de 95% e valores de p.

A figura 1 descreve a representação gráfica dessas variáveis com suas respectivas forças de associação.

Após o controle da variável hospital participante no modelo multivariado, os resultados obtidos previamente foram mantidos. Portanto, a diferença numérica entre casos e controles, promovendo diferenças qualitativas entre os mesmos, foi desconsiderada com a demonstração da homogeneidade dos resultados.

## Discussão

Esses dados permitiram a determinação dos fatores de risco independentemente associados ao IAM, em uma amostra da população metropolitana da cidade de São Paulo. A análise de regressão logística não-condicional, demonstra que os fatores de risco tabagismo, RCQ, antecedente de HAS, antecedente de DM, história familiar de DAC e nível sérico de LDL-colesterol estão independentemente associados com risco elevado de IAM. Dentre os fatores de risco, o tabagismo foi o mais potente fator de risco independente identificado.

Esse estudo demonstra o tabagismo como o fator de risco independente mais importante para IAM. A importância do tabagismo vem sendo demonstrada ao longo dos anos por uma série de evidências intra e inter-populacionais. Um estudo ecológico, avaliando tabagismo e mortalidade por DAC, por meio da comparação entre capitais de regiões metropolitanas do Brasil em 1988, sugeriu clara associação entre fumo e a mortalidade por DAC<sup>6</sup>. Recentemente, um estudo de base hospitalar, caso-controle, avaliando fatores de risco para IAM, em indianos, o fator preditor de IAM mais importante nesse estudo foi o tabagismo (OR=3,6)<sup>7</sup>. Comparativamente, o estudo conduzido na região metropolitana

**Tabela I - Descrição das variáveis independentes contínuas com médias e desvios padrão**

Variável independente	Caso		Controle	
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão
Idade	58,00	13,00	47,00	12,00
Colesterol total	195,74	47,66	195,46	51,97
HDL-colesterol	36,20	10,38	42,36	14,05
LDL-colesterol	130,79	43,24	123,52	44,34
Triglicérides	146,73	93,18	150,84	93,99
Glicose	130,58	66,98	104,31	32,89
IMC	26,78	4,12	25,64	4,61
RCQ	0,98	0,10	0,91	0,11

IMC - Índice de massa corporal; RCQ - Relação cintura-quadril.

**Tabela II - Variáveis associadas independentemente com IAM\***

Variável independente	OR	IC 95%	p
Tabagismo (≥ 5 cigarros/dia vs. nunca)	5,86	3,20-10,57	< 0,00001
Relação cintura-quadril (tercil 1 vs. tercil 3)	4,27	2,28-8,00	< 0,00001
Antecedentes de hipertensão arterial (presente vs. ausente)	3,26	1,95-5,46	< 0,00001
Relação cintura-quadril (tercil 1 vs. tercil 2)	3,07	1,66-5,66	0,0003
LDL-colesterol (< 100 mg/dl vs. ≥ 100 mg/dl)	2,75	1,45-5,19	0,0018
Antecedentes de diabetes (presente vs. ausente)	2,51	1,13-5,56	0,0230
História familiar de insuficiência coronariana (presente vs. ausente)	2,33	1,44-3,75	0,0005
HDL-colesterol (≥ 40 mg/dl vs. < 40 mg/dl)	0,53	0,32-0,87	0,011

OR - "Odds ratio" (razão de chances); IC - Intervalo de confiança de 95%; \* Análise multivariada por meio de regressão logística não-condicional.

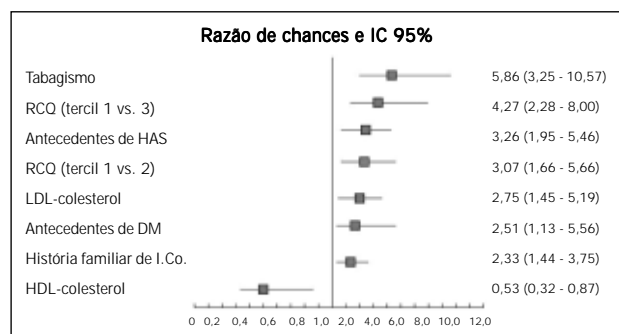


Fig. 1 - Variáveis associadas independentemente com infarto agudo do miocárdio. RCQ - relação cintura-quadril; HAS - hipertensão arterial sistêmica; LDL - lipoproteína de densidade baixa; DM - diabetes mellitus; I.Co - insuficiência coronariana; HDL - lipoproteína de densidade alta; IC - intervalo de confiança.

de São Paulo identifica o tabagismo ( $\geq 5$  cigarros/dia) com uma potência maior do que o estudo indiano ( $OR=5,86$  vs.  $6,7$ ). Outro estudo caso-controle de base hospitalar, conduzido na Argentina também demonstrou resultados semelhantes<sup>8</sup>. No estudo de Moraes e Souza<sup>9</sup>, houve associação significativa independente do tabagismo com risco aumentado de DAC, em homens, em relação aos ex-fumantes ( $OR=2,24$ ) e aos fumantes ( $OR=1,84$ ); nas mulheres, houve apenas associação significativa e independente com risco aumentado de DAC nos ex-fumantes ( $OR=2,68$ ), confirmando os resultados do nosso estudo, porém com potência menor de associação em relação a este estudo e com associação mais intensa nos ex-fumantes em comparação com os fumantes atuais. Uma das possíveis explicações seria o fato de que, no presente estudo, foi analisado o IAM, um evento em que a trombose coronariana exerce um efeito predominante na gênese da ocorrência aguda, enquanto no estudo de Moraes e Souza<sup>9</sup>, foi analisado a DAC, que não envolvia apenas IAM. Pode-se sugerir que o tabagismo apresenta força de associação mais potente com o evento aterotrombótico do IAM que a aterosclerose coronariana isoladamente. Neste estudo, o risco aumentado resultante do tabagismo foi de  $5,86$  em comparação com  $1,80$  no ECF. Como o IAM é a principal causa de óbito no Estado de São Paulo, dados sobre tabagismo e mortalidade complementam a compreensão do elo entre tabagismo, IAM e óbito decorrente de DAC. Os resultados do *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT)<sup>10</sup>, também confirmaram a relação gradual entre número de cigarros e óbito decorrente de DAC.

Neste estudo, o fator de risco antecedente de DM mostrou ser fator de risco independentemente associado ao IAM. Esse achado é consistente com aquele obtido em estudos de coorte, de base populacional, os quais demonstram que o DM tipo 2 confere risco para DAC cerca de duas vezes maior em homens e de três vezes maior em mulheres. No ECF<sup>11</sup>, a presença de DM dobrou o risco de DCV, ajustado por idade, em homens e triplicou o risco em mulheres. Infarto do miocárdio, angina e morte súbita foram duas vezes mais frequentes em diabéticos quando comparados com não-diabéticos. Após análise ajustada para todos os outros fatores de risco, o DM continuou a ser o principal fator de risco cardiovascular independente. No estudo MRFIT<sup>10</sup>, o risco de óbito cardiovascular em 12 anos de seguimento foi aproximadamente três vezes mais alto em homens, comparados com os controles não-diabéticos. No estudo de Moraes e Souza<sup>9</sup> uma das

interpretações para o desaparecimento do DM como fator preditor independente para DAC pode ser a presença de fatores de risco mais potentes que o DM na ocorrência dos eventos coronarianos avaliados como DAC, no modelo multivariado, como também, possivelmente, os diabéticos estavam adequadamente tratados, reduzindo o risco de DCV.

Os dados do estudo atual sugerem fortemente que a presença de HAS como antecedente mostrou ser um fator de risco potente e independentemente associado ao IAM. Essa correlação foi demonstrada em diversos estudos epidemiológicos, e a redução do risco de DCV com seu controle foi documentada em inúmeros estudos clínicos em prevenção primária<sup>12-14</sup>. No estudo de Moraes e Souza<sup>9</sup>, foi demonstrado que a HAS é um fator preditor independente para a ocorrência de DAC ( $OR=3,67$ ; em mulheres e  $OR=4,38$ , em homens). De acordo com o *Seven Countries Study*<sup>12</sup>, cada incremento de  $10$  mmHg na mediana da pressão arterial sistólica na população correspondia à duplicação do risco de óbito coronariano. O estudo MRFIT<sup>13</sup> também demonstrou relação direta entre elevação dos níveis das pressões arteriais sistólica e diastólica e incidência subsequente de mortalidade por DAC durante seguimento de  $11,6$  anos em homens inicialmente sem DAC. Finalmente, os resultados de uma meta-análise de nove estudos observacionais prospectivos, incluindo  $418.343$  indivíduos inicialmente livres de DAC, demonstraram que o aumento do risco para mortalidade por DAC iniciava-se em níveis de pressão arterial diastólica entre  $73$  mmHg e  $78$  mmHg, sendo esse aumento superior a cinco vezes quando os níveis se encontravam entre  $73$  mmHg e  $105$  mmHg<sup>14</sup>.

Os dados do estudo da região metropolitana de São Paulo são corroborados por outros estudos caso-controle demonstrando a importância da história familiar de insuficiência coronariana para o risco de IAM. Um estudo caso-controle realizado na Argentina analisou a relação entre história familiar de IAM e risco de IAM<sup>8</sup>. Um total de  $1.070$  indivíduos foi incluído, demonstrando-se que o fato de ter um familiar em primeiro grau com história de IAM aumenta o risco de apresentar IAM ( $OR=2,18$ ). Quando a história envolvia apenas um familiar com IAM o risco era menor ( $OR=2,04$ ), em comparação com dois ou mais familiares ( $OR=3,18$ ). É interessante notar que a associação foi mais potente para indivíduos mais jovens ( $OR=4,42$  para indivíduos com idade  $< 55$  anos) comparativamente aos mais velhos ( $OR=3,0$  para indivíduos  $\geq 55$  anos) com dois ou mais familiares com IAM. Moraes e Souza<sup>9</sup>, demonstraram a associação independente dos antecedentes familiares de cardiopatia com o risco aumentado de DAC ( $OR=2,71$ , em mulheres;  $OR=3,29$  em homens). No Brasil, o estudo FRICAS (Fatores de Risco para Infarto Agudo do Miocárdio no Brasil), que incluiu  $591$  indivíduos em  $20$  cidades,  $13$  das quais no Estado de São Paulo, demonstrou que história familiar de insuficiência coronariana foi associada ao risco de IAM, por meio de análise univariada<sup>15</sup>. Grande proporção das DCV pode ser atribuída à predisposição herdada ou familiar.

Neste estudo caso-controle foi avaliado o IMC e a RCQ para avaliação de obesidade. O IMC não esteve independentemente associado à ocorrência de IAM. O *Nurses' Health Study* demonstrou que o IMC de  $27$  a  $29$  associou-se a risco relativo de óbito de  $1,6$ , o IMC de  $29$  a  $32$  associou-se a risco de  $2,1$  e o IMC  $\geq 32$  associou-se a risco de  $2,2$  comparativamente ao grupo de IMC abaixo

de 19<sup>16</sup>. O estudo NHANES relatou risco relativo de 1,5 para DCV, tardiamente na vida, para mulheres com IMC acima de 29, quando comparadas com a população referente (IMC < 21)<sup>17</sup>. Em adição, a obesidade esteve associada com hipertrofia miocárdica, independentemente de HAS e com taxas mais altas de insuficiência cardíaca no ECF<sup>18</sup>. Adicionalmente, os estudos observacionais sugerem associação entre IMC e DCV ou DAC; e não IAM isoladamente.

A RCQ, por sua vez, foi um fator extremamente potente associado independentemente com o desenvolvimento de IAM. Essa medida revestiu-se de grande sensibilidade, pois permitiu que mesmo na comparação entre os tercís médio e baixo houvesse a demonstração de associação estatisticamente significativa. De acordo com os dados obtidos neste estudo a RCQ constitui uma medida mais sensível que o IMC para identificação de risco independente associado com IAM. Entre os maiores estudos que examinaram a relação entre obesidade abdominal e DAC, destaca-se o *Nurses' Health Study*. Este estudo, que avaliou a relação cintura-quadril, RCQ  $\geq 0,88$  estava associada a risco relativo de 3,25 para DAC, comparativamente a RCQ < 0,72<sup>19</sup>. A obesidade abdominal também foi um fator preditor de risco de acidente vascular cerebral no *Physician's Health Study*<sup>20</sup>. A RCQ acima de 0,9 em homens ou de 0,8 em mulheres indica obesidade abdominal<sup>21,22</sup>.

Neste estudo, o nível sérico de colesterol total não mostrou ser preditor independente para a ocorrência de IAM. Os níveis médios de colesterol total nos casos foram similares aos dos controles (195,74 vs. 195,46 mg/dl). A análise descritiva envolvendo a mediana dos níveis séricos de colesterol total mostra valores mais elevados nos casos em relação aos controles (193,0 vs. 199,0 mg/dl). Provavelmente, como especificado anteriormente, a explicação metodologicamente plausível é a possibilidade de poder estatístico insuficiente. A direção da diferença (casos com níveis superiores aos controles) e a plausibilidade biológica, permite-nos interpretar esses achados como promissores. Seria possível, também, sugerir que os níveis de colesterol total nos controles eram razoavelmente elevados, aproximando-se dos casos, dificultando, assim, a detecção de diferença. Apesar de essa possibilidade não poder ser afastada, pode-se raciocinar com base em dois cenários para melhor compreensão dos dados atuais. Se houve um viés de seleção no recrutamento de controles, permitindo, inconscientemente, a inclusão de controles com níveis de colesterol total acima da média da população geral, teria sido observada atenuação dessa diferença. Por outro lado, ao se analisar os níveis de colesterol total dos controles, comparativamente aos níveis obtidos em um estudo transversal envolvendo 8.045 indivíduos de nove capitais, os resultados demonstram que os níveis desse estudo são superiores aos obtidos neste estudo caso-controle, o que indica que possivelmente não houve viés de seleção suficiente para tornar os resultados obtidos inválidos (198,40 mg/dl vs. 195,46 mg/dl)<sup>23</sup>. Corroborando os resultados deste estudo, o EFC<sup>24</sup> demonstrou que, apesar de os níveis de colesterol, significativamente elevados, representarem fator de risco para DAC, aproximadamente 80% dos indivíduos que desenvolveram infarto do miocárdio apresentava níveis de colesterol total na mesma faixa que aqueles que não desenvolveram infarto do miocárdio.

Neste estudo, o nível sérico mais alto de HDL-colesterol, de acordo com as recomendações do NCEP (< 40 mg/dl), demons-

trou estar significativamente associado à proteção contra IAM. O estudo conduzido na região metropolitana confirma, em nossa população, os resultados dos estudos descritos anteriormente, estabelecendo os níveis séricos de LDL-colesterol e HDL-colesterol como fatores independentes associados com IAM.

Neste estudo, não houve associação independente com IAM de acordo com o estado civil avaliado (solteiro vs. não-solteiro). Preferiu-se interpretar os achados como plausibilidade biológica insuficiente. Certamente, porém, estudos posteriores, com maior número de indivíduos, assegurariam poder estatístico suficiente para avaliar essa hipótese. Com relação a essa hipótese, postulou-se que, dependendo do estado civil, o nível de estresse mental poderia ser diferente, podendo ser um fator de risco potencial associado ao IAM. Em estudo prospectivo realizado em homens suecos, foi detectado que o estresse mental estava associado a risco aumentado de eventos coronarianos subsequentes<sup>25</sup>. Adicionalmente, em 12 regiões russas, entre 1989 e 1994, quanto maior o estresse mental causado por eventos importantes na vida (óbito de familiares, perda de emprego, etc.), maior foi o declínio na expectativa de vida dos homens<sup>26</sup>.

Não foi detectada associação independente entre atividade física e ocorrência de IAM. Existe uma plausibilidade biológica para que se possa aguardar um efeito protetor da atividade física contra o IAM. Além disso, existe grande potencial para redução do risco por DCV naqueles inicialmente sedentários e que se tornam moderadamente ativos<sup>27</sup>. Entretanto, aqueles que permanecem sedentários apresentam risco mais alto para DCV e mortalidade por todas as causas<sup>28</sup>. Múltiplos estudos prospectivos publicados durante os últimos 35 anos demonstram relação forte, consistente e gradual entre atividade física de recreação e ocupacional, relatada pelos indivíduos e eventos cardiovasculares, mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular<sup>29-33</sup>.

Diversos estudos sugerem relação progressiva entre níveis de glicose e risco aumentado de DCV em indivíduos não-diabéticos e diabéticos. Em adição, em uma análise de meta-regressão de todos os estudos de coorte de indivíduos não-diabéticos, os níveis de glicose basais estavam relacionados a eventos cardiovasculares e mortalidade subsequentes<sup>34</sup>. No presente estudo, apesar de os casos apresentarem níveis séricos médios superiores aos controles (130,58 mg/dl vs. 104,31 mg/dl), essa diferença não demonstrou associação independente com a ocorrência de IAM, pela análise multivariada. Novamente, é preciso atribuir a esse fato a falta de poder estatístico suficiente para que níveis séricos iguais ou superiores a 126 mg/dl (32,8% nos casos vs. 13,2% nos controles) possam ser considerados fatores preditores independentemente associados a IAM.

Os resultados deste estudo demonstraram que o nível sérico de triglicérides não foi independentemente associado à ocorrência de IAM. Ao contrário do comportamento dos outros lípidos, a média do nível sérico de triglicérides nos casos foi mais baixa que nos controles (146,73 mg/dl vs. 150,84 mg/dl). Pode-se supor que houve um viés de seleção, permitindo a inclusão de controles com níveis similares ou mais elevados que os casos. Ao se considerar que níveis séricos de triglicérides constituem fator de risco independente para IAM, de acordo com outros estudos, o viés de seleção seria uma alternativa plausível. Os dados quanto a essa associação entre IAM e triglicérides elevados são, entretanto, controversos de acordo com as evidências atuais, permitindo sugerir

que os triglicérides talvez não constituam fator de risco independente para IAM, na população estudada.

Os caucasianos foram comparados a outros grupos étnicos, denominados não-caucasianos (negros, mulatos, asiáticos e outros), não havendo associação da raça com a ocorrência de IAM. Novamente, a possibilidade de poder estatístico insuficiente para detectar essas diferenças pode ser postulada como explicação potencial.

A raça ou grupo étnico, tem sido descrita como fator que proporciona diferentes taxas de risco de eventos cardiovasculares. O projeto MONICA<sup>35</sup> descreveu as taxas de eventos relacionados à DAC demonstrando que, de acordo com o país (incluindo gênero feminino e masculino), essas taxas variam de menos de 50/100.000 até acima de 900/100.000. Nos Estados Unidos, o maior impacto negativo da DCV foi encontrado nos indivíduos da raça negra, com taxas de mortalidade por DAC mais em homens e mulheres<sup>36</sup>. No estudo SHARE<sup>37</sup> (*Study of Health Assessment and Risk in Ethnic Groups*) a aterosclerose carotídea determinada por meio de ultra-sonografia foi mais prevalente em sul-asiáticos, comparativamente a europeus e chineses (11%, 5% e 2%, respectivamente;  $p=0,0004$ ).

De acordo com os dados deste estudo, não houve associação independente significativa entre grau de escolaridade e renda familiar com ocorrência de IAM. Apesar da plausibilidade biológica desses fatores, provavelmente, não houve poder estatístico suficiente para detectar essa diferença neste estudo. Por outro lado, no estudo caso-controle indiano, que apresentava poder estatístico similar a este, essas diferenças puderam ser detectadas. Como outras doenças epidêmicas, a DAC apresenta relação próxima com a condição social e, sua prevalência parece estar fortemente relacionada às condições sociais e culturais da sociedade. Essa assertiva é evidenciada pela observação do declínio rápido das taxas de DAC paralelamente às mudanças econômicas nos Estados Unidos e no Japão, como também pelo aumento dessas taxas em países do Leste Europeu e da América Latina<sup>7</sup>.

Este estudo demonstrou que o consumo de álcool (três a seis vezes por semana) em comparação com a ausência de consumo (abstemia) não confere proteção quanto à ocorrência de IAM. A possibilidade de poder estatístico insuficiente não pode ser afastada. Em adição, pode ter ocorrido multi-colinearidade. Isso significa que, pelo fato de muitos fatores terem sido analisados pelo número de indivíduos incluídos, alguns fatores de certa forma relacionados (álcool e tabagismo, por exemplo) poderiam exercer influência a ponto de não permitir a detecção do fator em questão (álcool).

Estudos observacionais demonstraram uma curva J relacionando consumo de álcool e mortalidade total<sup>38</sup>. O ponto de menor mortalidade ocorreu entre aqueles que consumiam uma ou duas doses por dia<sup>39</sup> e a mortalidade total aumentou naqueles que consumiam mais de duas doses por dia. Embora exista declínio gradual das taxas de mortalidade por DAC com o aumento do consumo de álcool, a mortalidade decorrente de outras doenças aumenta de acordo com o número de doses consumidas. O consumo exagerado de álcool pode causar vários efeitos adversos para a saúde, incluindo HAS e acidente vascular cerebral<sup>40,41</sup>. Dados recentes demonstraram que a proteção contra DAC não parece diferir de acordo com o tipo de bebida alcoólica consumida<sup>42</sup>. Acrescentando plausibilidade a essa hipótese, um estudo caso-controle de base populacional realizado na República Tcheca,

demonstrou que o risco mais baixo foi encontrado entre aqueles que consumiam álcool quase que diariamente ou diariamente ( $OR=0,38$ ) e entre aqueles que consumiam entre quatro e oito litros de cerveja por semana ( $OR=0,34$ ).

As seguintes limitações podem ser consideradas neste estudo: viés de seleção em relação à inclusão de controles, poder estatístico insuficiente para detectar associações significativas em relação a determinados fatores e presença de fatores de confusão

A definição de casos envolvia critérios bem estabelecidos para diagnóstico de IAM. Portanto, a chance de viés de seleção para os casos torna-se remota. Apesar da definição de controles ser adequada, existe a possibilidade de inclusão de indivíduos com doença cardiovascular sem diagnóstico conhecido, demonstrando viés de seleção dos controles. Se este viés, além de presente, for de magnitude moderada ou importante, a chance de detectar associações entre fatores de risco e IAM torna-se atenuada. Alguns centros incluíram mais casos, outros mais controles, e outros incluíram mais casos e controles que a média dos hospitais. Para determinar se os controles incluídos em hospitais especializados eram similares ou não apresentavam diferenças substanciais em relação aos controles incluídos nos 10 hospitais gerais, foram comparadas as características demográficas entre esses controles. Não houve diferença estatisticamente significativa ao se comparar essas variáveis entre os controles de dois hospitais especializados com os controles de 10 hospitais gerais, exceto em relação à renda familiar e atividade física (mais frequentes em hospitais especializados), e colesterol total < 200 mg/dl e LDL-colesterol < 100 mg/dl (mais frequentes em hospitais gerais).

Conforme ressaltado anteriormente, é possível que pequenas diferenças não tenham sido detectadas, com base no tamanho da amostra e no poder estatístico deste estudo. Para isso, o cálculo de tamanho de amostra e de poder estatístico deste estudo foi realizado previamente, determinando-se que a razão de chances mínima com interesse de ser detectada seria de 2,0. Razões de chances inferiores a 2,0, pela relevância questionável para a prática clínica.

Os objetivos da prevenção em pacientes com DAC, como também em indivíduos de alto risco, envolvem os mesmos princípios: redução do risco de eventos isquêmicos clinicamente relevantes, com conseqüente diminuição da mortalidade e da incapacitação prematuras e prolongamento da sobrevida. Como a DAC é multifatorial em sua origem, torna-se importante estimar o risco absoluto do indivíduo (risco de desenvolver DAC fatal ou não-fatal durante os próximos 10 anos) por meio da presença dos fatores de risco. Os indivíduos com maior risco multifatorial devem ser identificados e selecionados para intervenções de estilo de vida e, quando apropriado, para intervenções farmacológicas. As ações em cardiologia preventiva devem ser baseadas na prevalência e nas taxas de mortalidade da doença em questão. Dentro desse contexto, existe uma condição extremamente prevalente, o IAM, que figura como principal causa de mortalidade na população de São Paulo. Conseqüentemente, a diminuição do ônus da DAC, particularmente do IAM, poderia ser iniciada pela redução dos fatores de risco que, comprovada e independentemente, estejam associados com a ocorrência do mesmo. Neste estudo, foi possível detectar quais eram esses fatores, com suas respectivas forças de associação, os fundamentais para o estabelecimento de políticas de saúde preventivas na região metropolitana de São Paulo, tanto no que se refere às estratégias populacionais como à prática clínica



diária. Com base nos dados obtidos, as ações preventivas promotoras de saúde cardiovascular podem ser hierarquizadas.

Os resultados deste estudo caso-controle permitem o direcionamento das políticas em cardiologia preventiva, visando às reduções da incidência de IAM e de suas conseqüências de morbidade e mortalidade, por meio do controle efetivo dos fatores de risco identificados.

## Agradecimentos

Aos indivíduos incluídos neste estudo, aos investigadores principais e associados dos hospitais participantes (Anexo A) pela inestimável contribuição tornando possível a realização deste estudo.

Além dos autores principais desse artigo, também participaram do estudo os Pesquisadores listados abaixo:

Anexo A - Lista de hospitais participantes, investigadores principais e associados, e número de casos e controles incluídos					
Hospital	Cidade	Investigador Principal	Investigador Associado	Casos	Controles
Hospital do Coração da Associação do Sanatório Sirio	São Paulo	J. Farran	I. Fernandes	87	51
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia	São Paulo	R. Ramos	A. Timerman	26	65
Hospital São Luiz	São Paulo	R. Dreicon	L. Ferreira	18	34
Hospital São Paulo	São Paulo	A. Carvalho	F. Fonseca	20	24
Hospital do Servidor Público Municipal	São Paulo	E. Sales Filho	J. Almeida	16	25
Santa Casa de São Paulo (Unidade Pronto Socorro)	São Paulo	V. Golin	A. Pereira	11	11
Santa Casa de São Paulo (Unidade Coronariana)	São Paulo	R. Franken	Y. Francisco	14	2
Hospital Santa Marcelina	São Paulo	C. Del Carlo	C. Blecher	20	19
Hospital Santa Paula	São Paulo	O. Gebara	G. Cividanes	14	5
Hospital Universitário Wladimir Arruda	Santo Amaro	C. Gun	E. Araújo Jr.	11	17
Hospital Municipal de Santo André	Santo André	E. Dancini	E. Daminello	29	9
Hospital e Maternidade Brasil	Santo André	F. Borelli	G. Amarante	5	20
Total				271	282

## Referências

- Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from disease, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. USA. Harvard School of Health, 1996.
- Lolio CA, Laurenti R. Evolução da mortalidade por doença isquêmica do coração no município de São Paulo, 1970 a 1981. *Arq Bras Cardiol* 1986; 46: 153.
- Uemura K, Pisa Z. Recent trends in cardiovascular disease mortality in 27 industrialized countries. *Wld Hlth Stat Quart* 1971; 38: 1617-25.
- Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. New York: John Wiley & Sons, 1989.
- Campos Filho N, Franco EL. A microcomputer program for multiple logistic regression by unconditional and conditional maximum likelihood methods. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 439-44.
- Lotufo PA, Benseñor IJ, Lolio CA. Tabagismo e mortalidade por doença isquêmica do coração. Estudo comparativo das capitais de regiões metropolitanas do Brasil, 1988. *Arq Bras Cardiol* 1995; 64: 7-9.
- Pais P, Pogue J, Yusuf S. Risk factors for acute myocardial infarction in Indians: a case-control study. *Lancet* 1996; 348: 358-63.
- Ciruzzi M, Schargrodsky H, Rozlosnik J et al. Frequency of family history of acute myocardial infarction in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997; 80: 122-7.
- Moraes AS, Souza JMP. Diabetes mellitus e doença isquêmica do coração. Comparação por sexo. *Arq Bras Cardiol* 1996; 66: 59-63.
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D, And The Multiple Risk Factor Intervention Trail Group. Diabetes, other risk factors and 12 year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-44.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes And Cardiovascular Disease. The Framingham study. *JAMA* 1979; 241: 2035-38.
- Keys A. The Seven Countries Study: a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1980.
- Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood Pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: U.S. population data. *Arch Intern Med* 1993; 153: 598-615.
- Macmahon S, Peto R, Cutler J et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74.
- Silva MAD, Sousa AGMR, Schargrodsky H. Fatores de risco para infarto agudo do miocárdio no Brasil - Estudo FRICAS. *Arq Bras Cardiol* 1998; 71: 667-75.
- Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995; 333: 677-85.
- Harris TB, Ballard-Barbasch R, Madans J, Makuc DM, Feldman JJ. Overweight, weight loss, and risk of coronary heart disease in older women: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 1318-27.
- Hubert HB, Feinleid M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham heart study. *Circulation* 1983; 67: 968-77.
- Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH et al. Abdominal obesity and coronary heart disease in women. *JAMA* 1998; 280: 1843-8.
- Walker SP, Rimm EB, Ascherio A, Kawachi I, Stampfer MJ, Willett WC. Body size and fat distribution as predictors of stroke among U.S. men. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 1143-50.
- Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC et al. A prospective study of body mass index, weight change and risk of stroke in women. *JAMA* 1997; 277: 1539-45.
- Wingard DL, Barrett-Connor EL, Ferrara A. Is insulin really a heart disease risk factor? *Diabetes Care* 1995; 18: 1299-1304.
- Guimarães AC, Lima M, Mota E et al. The cholesterol level of a selected Brazilian salaried population: biological and socioeconomic influences. *CVD Prevention* 1998; 1: 306-17.
- Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease: new perspectives based on the Framingham Study. *Ann Int Med* 1979; 90: 85-91.
- Rosengren A, Tibblin G, Wilhelmsen L. Self-perceived psychological stress and incidence of coronary artery disease in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1171-5.
- Evans RG, Barer ML, Marmor T. Why are some people healthy and others not? The determinants of health of populations New York, Aldine de Gruyter, 1994.
- Blair SN, Kohl HW 3<sup>rd</sup>, Barlow CE, Paffenbarger RS Jr, Gibbons LW, Macera CA. Changes in physical fitness and all-cause mortality: a prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA* 1995; 273: 1093-8.
- Fletcher GF, Balady G, Blair SN et al. Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all americans - a statement for health professionals by the Committee On Cardiac Rehabilitation Of The Council On Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 1996; 94: 857-62.
- Taylor HL, Blackburn H, Keys A, Parlin RW, Vasquez C, Puchner T. Coronary heart disease in seven countries: iv. Five-year follow-up of employees of selected U.S. railroad companies. *Circulation* 1970; 41: 20-39.
- Menotti A, Puudu V. Ten-year mortality from coronary heart disease among 172,000 men classified by occupational physical activity. *Scand J Work Environ Health* 1979; 5: 100-8.
- Paffenbarger RS Jr, Hale WE. Work activity and coronary heart mortality. *N Engl J Med* 1975; 292: 545-50.
- Morris JN, Clayton DG, Everitt MG, Semmence AM, Burgess EH. Exercise in leisure time: coronary attack and death rates. *Br Heart J* 1990; 63: 325-34.
- Blair SN, Kohl HW 3<sup>rd</sup>, Paffenbarger RS Jr, Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. physical fitness and all-cause mortality: a prospective study of healthy men and women. *JAMA* 1989; 262: 2395-401.



34. Coutinho M, Wang Y, Gerstein HC, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233-40.
35. The Who Monica Project. Myocardial infarction and coronary deaths in the world health organization MONICA project. *Circulation* 1994; 90: 583-612.
36. Rosemond WD, Chambless LE, Folsom AR et al. Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. *N Engl J Med* 1998; 339: 861-7.
37. Anad SS, Yusuf S, Jacobs R et al. Risk factors, atherosclerosis and cardiovascular disease among Aboriginal people in Canada: the Study of Health Assessment and Risk Evaluation in Aboriginal Peoples (SHARE-AP). *Lancet* 2001; 358: 1147-53.
38. Klatsky AL, Armstrong MA, Griedman GD. Alcohol and mortality. *Ann Intern Med* 1992; 117: 646-54.
39. Bradley KA, Donovan DM, Larson EB. How much is too much? Advising patients about safe levels of alcohol consumption. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2734-40.
40. Klatsky AL, Friedman GD, Siegelaub AB, Gerard MJ. Alcohol consumption and blood pressure: kaiser permanent multiphasic health examination data. *N Engl J Med* 1977; 296: 1194-200.
41. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *N Engl J Med* 1988; 319: 267-73.
42. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Red wine, white wine, liquor, beer, and risk for coronary artery disease hospitalization. *Am J Cardiol* 1997; 80: 416-20.

