

DAVIDSON PIRES DE LIMA

**FATORES DE RISCO CONVENCIONAIS E EMERGENTES PARA INFARTO
AGUDO DO MIOCÁRDIO ENTRE DIABÉTICOS E NÃO DIABÉTICOS**

**Tese apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Clínica Médica
da Universidade Federal de Minas
Gerais, como requisito parcial para
obtenção do grau de Doutor em
Medicina.**

Orientadora: Profa. Maria da Consolação Vieira Moreira

Co-orientador. Prof. Fernando Augusto Proietti

BELO HORIZONTE

2007

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Ronaldo Tadêu Pena

Vice Reitor

Prof^a Heloisa Maria Murgel Starling

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Jaime Arturo Ramirez

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Prof. Francisco José Penna

Chefe Departamento de Clínica Médica

Prof. Dirceu Bartolomeu Greco

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA

Coordenador

Prof. Carlos Faria Amaral

Subcoordenador

Prof^a. Maria da Consolação Vieira Moreira

Colegiado

Prof. Antônio Carlos Martins Guedes

Prof. Marcus Vinícius de Melo Andrade

Prof. Nilton Alves de Rezende

Prof^a Suely Meireles Rezende

Elizabete Rosária de Miranda (Rep. Discente)



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 7009
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 248.9641 FAX: (31) 248.9640
e-mail: cpg@medicina.ufmg.br



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Maria da Consolação Vieira, Fernando Augusto Proietti, Mário José Abdalla Saad, Paulo Andrade Lotufo, Helvécio Magalhães Miranda Júnior, Tereza Cristina de Abreu Ferrari e Waleska Teixeira Caiassa, aprovou a defesa de tese intitulada **“FATORES DE RISCO CONVENCIONAIS E EMERGENTES PARA INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO EM DIABÉTICOS E NÃO DIABÉTICOS.”**, apresentada pelo doutorando **DAVIDSON PIRES DE LIMA** para obtenção do título de doutor em Medicina, pelo Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 26 de fevereiro de 2008.


Prof. Maria da Consolação Vieira
orientador


Prof. Fernando Augusto Proietti


Prof. Mário José Abdalla Saad


Prof. Paulo Andrade Lotufo


Prof. Helvécio Magalhães Miranda Júnior


Profa. Tereza Cristina de Abreu Ferrari


Profa. Waleska Teixeira Caiassa



UFMG

FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 7009
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 248.9641 FAX: (31) 248.9640
e-mail: cpq@medicina.ufmg.br



ATA DE DEFESA DE TESE DE DOUTORADO de **DAVIDSON PIRES DE LIMA**, nº de registro 2003209543. Às oito horas do **dia vinte e seis de fevereiro de 2008**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de tese aprovada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **"FATORES DE RISCO CONVENCIONAIS E EMERGENTES PARA INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO EM DIABÉTICOS E NÃO DIABÉTICOS"**, requisito final para a obtenção do Grau de Doutor em Medicina, pelo Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Profa. Maria da Consolação Vieira Moreira, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho final passou a palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público para julgamento e expedição do resultado definitivo. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Profa. Maria da Consolação Vieira Moreira	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADO</u>
Prof. Fernando Augusto Proietti	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADO</u>
Prof. Mário José Abdalla Saad	Instituição: UNICAMP	Indicação: <u>APROVADO</u>
Prof. Paulo Andrade Lotufo	Instituição: USP	Indicação: <u>APROVADO</u>
Prof. Helvécio Magalhães Miranda Júnior	Instituição: PBH	Indicação: <u>APROVADO</u>
Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADO</u>
Profa. Waleska Teixeira Caiaffa	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADO</u>

Pelas indicações, o candidato foi considerado APROVADO.
O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pela presidente da comissão. Nada mais havendo a tratar, a presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ATA que será assinada por todos os membros participantes da comissão examinadora. Belo Horizonte, 26 de fevereiro de 2008.

Profa. Maria da Consolação Vieira Moreira [assinatura]
Prof. Fernando Augusto Proietti [assinatura]
Prof. Mário José Abdalla Saad [assinatura]
Prof. Paulo Andrade Lotufo [assinatura]
Prof. Helvécio Magalhães Miranda Júnior [assinatura]
Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari [assinatura]
Profa. Waleska Teixeira Caiaffa [assinatura]
Prof. Carlos Faria Santos Amaral/coordenador [assinatura]

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

“Está livre teu peito do amor à glória vã? Estará também da ira e do medo da morte? Os sonhos, os terrores mágicos, as feiticeiras, os duendes noturnos, os sortilégios de Tessália: eles te fazem rir?”

Horácio,
Epístolas, II, 2.

“É freqüente, entre os brasileiros que se presumem intelectuais, a facilidade com que se alimentam, ao mesmo tempo, de doutrinas dos mais variados matizes e com que sustentam, simultaneamente, as convicções mais díspares. Basta que tais doutrinas e convicções se possam impor à imaginação por uma roupagem vistosa: palavras bonitas e argumentos sedutores”.

Sergio Buarque de Holanda – *Raízes do Brasil*.

“As flores do Ipê não caem na poeira”.

D. Joana, *com convicção*.

Este trabalho é da
LUCINHA,
que decidiu, por um tempo,
ficar quieta como uma árvore.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi resultado de um esforço intenso. Poderia representá-lo através do episódio NEVASCA, do filme “Akira Kurosawa’s Dreams” (Akira Kurosawa, Warner Bros, 1990), mas muito mais interessante será apresentar o grupo de pessoas que compartilharam desta produção. Entretanto, ao se restringir ao seu trabalho corre-se o risco de ocultar tanto empenho, e abrandar a necessidade do salto civilizatório que ainda temos de cumprir para que conhecimentos pertinentes possam surgir no Brasil, de forma mais simples.

Será muito difícil agradecer a todos, da maneira pessoal que merecem e por isto talvez seja, para mim, a mais delicada tarefa de todo o trabalho. Faço apenas a divulgação dos seus nomes nos diversos locais onde a pesquisa se desenvolveu.

Hospital Governador Israel Pinheiro – IPSEMG: Dr. Yorghos L. Michalaros pela UCO; aos médicos residentes Dr. Rafael Caiafa, Dra. Maria Teresa Alvim C. Leite, Dra. Juliana Christien Fernandes, Dr. Antônio Vaz Macedo; pelo CTI ao Dr. Mauro Saviotti através do apoio institucional do Dr. Antônio Sanches; à Rosa Gomes Severino, Rosilene Silva Ribeiro, Walquíria M. Paulino e Jussara Sandra Magela pelo inestimável trabalho nos Laboratórios e à Dra. Mônica F. Ribeiro pelo apoio institucional. Ao Henrique Guizelini pela Johnson do Brasil e a química seca.

Santa Casa de Misericórdia – PROCORDIS. Dr Mario Lúcio Franco Perez, Dr. Milton Luiz de Freitas e Dr. Evaristo pelo apoio institucional e logístico. Pelo trabalho inefável dos médicos plantonistas Dr. Paulino Mendonça Souza, Dr. José Ronaldo Moreira Jr., Dra. Walba Sibebe Marra, Dra. Letícia Carvalho Melo, Dra. Mayra Izabel Dias, Dr. Sergio Marcos S. Araújo, Dra. Julmiara Ribeiro da Silva, Dr. Felix Q. Escobar, Dr. Diego Feitosa Pimentel, Dr. Valmir Fávero Martins. Às supervisoras de enfermagem Julia Goulart Reis e Mariana do Nascimento Marques e às secretárias Rosângela Cattoni e Rosângela Rocha.

No Laboratório à Karina e à Marluce, e à Dra. Dagmar e ao Roni pelo apoio institucional.

No Hospital das Clínicas, não só aos membros do Serviço de Endocrinologia, mas à secretária Vanise e aos funcionários e médicos do Setor de Análises Clínicas, à Edna e à Dra. Raquel, e especialmente ao Manoel Carneiro de Castro pelas coletas matutinas.

No NUPAD às funcionárias Andréia, Jacqueline e Kalen Lima, e ao Prof. José Nélio Januário pelo apoio institucional. Na COOPMED à gerente Eunice Starling e à Daniela Duarte, na Editora, salvadoras em diversos momentos que nem sabem.

Os acadêmicos de medicina - Mário Henrique Camargos de Lima, Ana Cristina Ferreira Ribeiro, Carla Lima Santos, Juliana de Oliveira Ferreira, Maria Tereza Israel Cançado, Samira Oliveira Teixeira, João Lino Franco Borges, Marta Osório de Moraes, Carolina Valle Pereira Guerra, Lucas Espíndola Borges, Augusto Silva Gonçalves, Otavio de Luca Druda, Raquel A. Arruda, Henrique Augusto Rocha de Campos que sabem, cada um, de sua importância relativa e absoluta, e do meu orgulho de tê-los como trabalhadores e futuros investigadores.

À Mery Natali Abreu pela incalculável assistência no terreno ardiloso das contas estatísticas e aos filhos de D. Iracema, Márcio, Maurício e Marcelo pelo seu subsídio. À Dra. Maria da Consolação por ter aceito o risco desta viagem e ao Dr. Proietti pelos discretos toques no método.

Aos meus amigos José Maurício e Leonardo Diniz. O primeiro por pensar comigo diversas coisas, este trabalho entre elas. O segundo por viver comigo diversas coisas, este trabalho entre elas. A ambos, por viverem e pensarem comigo tantas e tão diversas coisas.

À Lucinha eu não só agradeço, como lhe oferto este trabalho.

Lista de Abreviaturas

ABI	Ankle Brachial Index
ADA	American Diabetes Association
AMI	Acute Myocardial Infarction
ARIC	Atherosclerosis Risk In Communities Study
AVE	Acidente Vascular Encefálico
BCRE	Bloqueio Completo do Ramo Esquerdo
CAGE	Acróstico para diagnóstico de alcoolismo (c ut down, a nnoyed, g uilty, e ye opener)
CI	Confidence Interval
CK-MB	Creatino-fosfo-quinase fração MB
COL/HDL-C	Razão Colesterol Total/HDL-C
CVD	Cardiovascular Disease
CVF	Cardiovascular Family History
DAC	Doença Arterial Coronariana
DANT	Doenças e Agravos Não transmissíveis
DAP	Doença Arterial Periférica
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DCV	Doenças Cardiovasculares
DM	Diabetes mellitus
ECG	Eletrocardiograma
FID	Federação Internacional de Diabetes
GJA	Glicemia de Jejum Alterada
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HC UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HDL-C	High Density Lipoprotein Cholesterol
HGIP	Hospital Governador Israel Pinheiro
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Intervalo de Confiança
IECA	Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina

IMC	Índice de Massa Corporal
IRC	Insuficiência Renal Crônica
ITB	Índice Tornozelo Braquial
LDL/HDL	Razão LDL-C/HDL-C
LDL-C	Low Density Lipoprotein Cholesterol
MRFIT	Multiple Risk Factors Intervention Trial
MSD	Membro Superior Direito
NCEP ATP	National Cholesterol Educational Program Adult Treatment Panel
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds ratio
PAS	Pressão Arterial Sistólica
RC	Razão de Chances
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UC	Unidade Coronariana
UGDP	University Group Diabetes Program
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
WHO	World Health Organization

RESUMO

Os distúrbios do metabolismo glicêmico e o infarto agudo do miocárdio (IAM) compartilham uma íntima relação. Os eventos cardiovasculares são as causas mais frequentes de óbitos entre os pacientes diabéticos e estes carregam uma carga de aterosclerose mais extensa e mais grave que a população não diabética. Entretanto, a prevalência de diabetes entre infartados e as relações entre o tempo de seu diagnóstico e a ocorrência do IAM são nebulosas, especialmente pelas dificuldades de determinação do início dos distúrbios glicometabólicos.

A prevalência de diabetes mellitus entre 200 pacientes acometidos de seu primeiro episódio de IAM, provindos da região metropolitana de Belo Horizonte, MG, foi de 29% IC95%[22,9;35,9]. O cálculo da amostra foi feito a partir de uma estimativa de 24,5%, um valor intermediário entre 21,6% e 33,28%, respectivamente as prevalências de pacientes com IAM sabidamente diabéticos e aqueles encontrados com glicemias de jejum ≥ 126 mg/dL. Entre os diabéticos 22,4% foram diagnosticados na vigência do evento cardiovascular, em que uma glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL, medida entre o 4º e o 11º dia pós IAM, era confirmada oito semanas depois da alta hospitalar ou após seis semanas de hospitalização. Agregando-se os pacientes diabéticos com aqueles com valores de glicemia de jejum entre 110mg/dL e 126mg/dL, portanto com intolerância à glicemia de jejum, resultou que 40% IC95%[28,5;42,1] de todos os pacientes infartados apresentaram um distúrbio glicometabólico. Entre os diabéticos, 44,8% IC95% [32,0;58,3] tiveram seu diagnóstico ou na vigência do IAM ou até no ano que precedeu o episódio, revelando uma característica metabólica da catástrofe cardíaca.

Considerando a cintura abdominal como a medida clínica da resistência tissular à ação da insulina, estes pacientes apresentaram um valor mediano de

93,5cm, para os homens e mulheres. Como ainda não há estudos brasileiros em bases populacionais para definição de nossos valores étnicos, sugerimos este valor como referência para o diagnóstico da síndrome metabólica, pelo menos para a população de origem da amostra, até se conseguir uma medida mais consistente como padrão. Também nesta amostra foi avaliada a prevalência de outros fatores de risco para IAM, tanto daqueles chamados convencionais porque se revelaram aos primeiros estudos epidemiológicos, quanto dos emergentes que surgiram dos estudos em bases globais como o INTERHEART.

Considerando que estes fatores de risco convencionais, não comportamentais, podem todos pertencer a um “terreno comum” cuja patogenia estaria relacionada à presença de resistência tissular à ação da insulina, realizou-se um estudo de caso-controle comparando-se a prevalência destes fatores, e de outros fatores emergentes, em pacientes acometidos de seu primeiro IAM procurando-se sua associação com diabetes mellitus, como variável resposta. Constatou-se que os diabéticos têm IAM em faixas etárias semelhantes aos não diabéticos, mas as mulheres têm prevalência 2,5 vezes maior. A presença de aterosclerose, medida pelos valores da pressão arterial sistólica mesmo sob o tratamento intensivo do IAM, e pelo Índice Tornozelo Braquial (ITB) foi mais evidente e mais grave entre os diabéticos. Também o tabagismo no passado, e os valores de glicohemoglobina A1c maiores que a mediana de 6% - portanto distantes das recomendações terapêuticas para proteção das lesões microvasculares - estiveram associados ao diabetes. Os valores de LDL-C reduzidos, <86 mg/dL, e triglicérides elevados, >173 mg/dL, estiveram associados de forma independente aos pacientes diabéticos, que por sua vez usaram o automóvel como meio mais freqüente de transporte urbano, possivelmente revelando um efeito deletério que a imobilidade pode causar neste grupo.

Também considerando que diabetes pode ser conceituado como um “equivalente vascular”, tornando os diabéticos pacientes vulneráveis aos eventos aterotrombóticos, portadores de placas de ateroma passíveis de

desestabilização, realizou-se um estudo caso-controle entre pacientes diabéticos que sofreram seu primeiro infarto e pacientes diabéticos que ainda não o sofreram, para avaliar a associação de fatores de risco cardiovascular para a variável resposta “infarto agudo do miocárdio”.

Não houve associação ao infarto agudo para nenhuma variável que medisse o estado psicológico ou emocional, fosse como atributo de longa duração ou que tivesse surgido no ano anterior ao evento. A aterosclerose, medida pelo ITB foi significativamente mais freqüente entre os infartados diabéticos, mas não se mostrou independente na análise multivariada. Já o tabagismo, presente ou passado, revelou-se significativamente associado ao IAM entre diabéticos.

O uso regular de estatinas, a atividade física regular e o uso de ônibus, ou caminhar a pé, como transporte urbano, revelaram-se fatores de proteção, depois de ajustados para todas as variáveis qualitativas. Quanto às variáveis metabólicas, os diabéticos que sofreram seu primeiro infarto não tiveram os maiores valores de glicemia e glicohemoglobina A1c associados ao evento, mas sim os valores intermediários, entre 150 mg/dL e 200 mg/dL para a glicemia, e menores que 6,7% para a glicohemoglobina A1c. Os pacientes infartados tiveram uma razão de chances 60 vezes maior para valores de HDL-C abaixo de 32mg/dL e 18,7 vezes se estes valores estivessem entre 32,1 mg/dL e 42,0 mg/dL, e para a fração LDL-C, as concentrações abaixo de 86,8mg/dL estiveram associadas de forma independente ao infarto com razão de chances de 7,3 vezes.

Como o episódio de infarto agudo interfere nas concentrações das frações lipídicas mas, aparentemente, não altera as razões entre estas frações, foi analisado um modelo de regressão para estas razões. Este mostrou que a razão Colesterol total/HDL-C $>4,5$ está associada de forma independente ao infarto agudo do miocárdio entre diabéticos, e ajusta-se para todas as outras variáveis metabólicas, substituindo-as, exceto para glicemia e glicohemoglobina.

ABSTRACT

STUDY 1. ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AS A METABOLIC DISEASE: PREVALENCE AND LENGTH OF TIME OF DIABETES MELLITUS DIAGNOSIS.

Acute myocardial infarction (AMI) and glucometabolic disturbances share an intimate relationship. Diabetics carry an atherosclerotic charge greater than non-diabetics and cardiovascular diseases are their outstanding cause of death. Patients with AMI have a prevalence of diabetes greater than general population and both diagnoses are frequently brought about together. Relations between duration of diabetes and occurrence of AMI are still nebulous, markedly determined by problems in establishing the onset of glucometabolic disorders.

Prevalence of diabetes mellitus among 200 patients in their first acute myocardial infarction arrived from the metropolitan area of Belo Horizonte, main city of Minas Gerais – Brazil, was 29% CI95%[22,9;35,9]. Patient sample was calculated estimating a prevalence of 24,5%, a value between 21,6% and 33,28%, respectively the indices of known diabetes mellitus and fasting blood glycemia $\geq 126\text{mg/dL}$ in first diagnoses of AMI patients. Diabetes was looked for through patients histories as well as active search, measuring fasting blood glucose and adopting WHO and ADA diagnostic criteria. Patients without known diabetes but with fasting blood glucose measurement $\geq 126\text{mg/dL}$ were reevaluated 8 weeks after hospital discharge by their primary physicians, and diabetes diagnosis was established only if confirmed by another dosage. Diabetes diagnosis was accomplished at the acute instance of infarction in 22,4% of all diabetic patients. Summing up all diabetic patients with those with fasting blood glucose between 110mg/dL and 126mg/dL, known as fasting glucose intolerance, resulted 40% of some glucometabolic disturbance between patients with acute myocardial infarction. Within all diabetic patients 44,8%CI95%[32,0;58,3] had their diagnosis made at the instance of or in the

year before the acute catastrophe. These data corroborate acute myocardial infarction as a metabolic disease.

Abdominal obesity as a marker of increased risk of CVD was assessed through waist circumference. A median value of 93,5cm for both men and women was disclosed. Since there are no Brazilian population data base for waist circumference distribution we suggest these values as a reference for the metabolic syndrome diagnosis, at least in the original population where sample was drawn. In addition, for the first time in Minas Gerais other conventional and emergent risk factors to CVD had their prevalence estimated among patients in their first AMI episode.

STUDY 2. ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AS A METABOLIC DISEASE: RISK MARKERS TO DIABETES MELLITUS IN THE FIRST EPISODE.

Diabetes mellitus as an independent risk factor to acute myocardial infarction (AMI) is partially interpreted due to its burden of cardiovascular factors. The “common soil” theory explains the connection of obesity, hypertension, dyslipidemia and diabetes through the insulin resistance and hyperinsulinemic status. Our aim was to evaluate the association of cardiovascular risk indicators among patients in their first AMI episode leading up to the presence of DM as a response variable, in a reverse way from classic studies.

In a case-control study, conventional and emergent cardiovascular risk factors and other markers were compared between 73 diabetic patients and 142 non-diabetics in their first AMI. Two final logistic regression models were obtained. The first assessed gender, age, tobacco use, stress, cardiovascular family (CVF) history, hypertension history, ankle brachial index (ABI), regular exercise, urban locomotion and fever reported in the last 30 days. After adjustment, age, current tobacco use, stress, regular exercise, CVF and hypertension history did not show statistical significance. Female gender OR=2,3 CI95% [1,14;4,5]; serious OR=3,4 CI95% [0,8;14,0] and moderate OR=2,1 CI95% [1,1;5,8] peripheral arterial disease; previous tobacco use OR= 2,6 CI95% [1,2;5,8] and

automobile preferred locomotion OR= 2,45 CI95%[1,3;4,6] were positively associated to diabetes, while a report of fever during the anterior month was inversely associated to this disease OR=0,3 CI95%[0,1;0,9].

The second model assessed measurements of blood pressure, glycohemoglobinA1c; total cholesterol; HDL-cholesterol, LDL-cholesterol; triglycerides; waist circumference and waist/hip index, and body mass index(BMI). The presence of glycohemoglobinA1c adjusted the model to a binary form with the exclusive companion of treated systolic blood pressure (SBP) (OR for glycohemoglobinA1c=12,0 CI95%[3,0;47,2].As glycohemoglobin is directly associated to blood glucose, the selection variable, a model without glycohemoglobin showed that triglycerides above 173mg/dL OR= 3,3 CI95% [1,32;8,24]; and SBP>125mm/Hg OR= 2,9 CI95% [1,2;7,0] were positively associated to diabetes. Concentrations of LDL-C above 100mg/dL showed an inverse correlation to diabetes OR= 0,36 CI95%[0,15;0,84].

In conclusion, among AMI patients, the following factors were significantly associated to the concomitant diagnosis of diabetes: female gender; systolic hypertension, even if treated; serious and moderate peripheral arterial disease; previous smoking history; automobile use; glycohemoglobin > 5.9%; LDL < 86 mg/dL and TG > 176 mg/dL.

STUDY 3. ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AS A METABOLIC DISEASE: RISK FACTORS BETWEEN DIABETIC PATIENTS.

Diabetes mellitus is considered a “vascular equivalent” facilitating acute cardiovascular events among diabetic patients in the same way as non-diabetics with previous myocardial infarction have increased likelihood to another AMI. It is well established that diabetics carry on severe and extensive atherosclerosis, and type 1 diabetics over the third decade have an exceedingly high risk incidence of AMI and type 2 diabetics are subject to acute myocardial syndromes at any time of their diagnosis. In addition, these acute coronary

syndromes are induced by plaque instability development in an undetermined period before the event.

In a case-control study, psycho-emotional indicators recent and chronically presented, conventional risk factors and emergent cardiovascular markers were compared between 73 diabetics in their first episode of AMI and 110 diabetics controls with no history of AMI or any other acute atherosclerotic events, no previous thoracic pain and no EKG evidence of earlier myocardial necrosis or left bundle-branch blockade. All diabetics controls were over 35 years, 4,5% with type1 diabetes mellitus for $25,5 \pm 6,0$ diagnosis years and 85,5% with type 2 diabetes for $14,5 \pm 6,0$ diagnosis years.

In univariate analysis there was no significant association to AMI for the psycho-emotional markers between the groups, even when standing for a long time or occurring in the preceding year. For all other factors two final logistic regression models were obtained.

The first model assessed gender, age, alcohol and tobacco use, cardiovascular family (CVF) history, hypertension story, ankle brachial index (ABI), regular exercise, urban locomotion, fever reported in the last 30 days and regular use of statins. After adjustment the following markers showed significant association to AMI: current OR=4,4 CI95%[1,57;12,4] and past OR=2,9CI95%[1,3;6,3] tobacco use; sedentary behavior OR=4,1CI95% [1,9;8,8] and urban preferred locomotion by automobile OR= 4,9CI95%[2,3;10,6]. Regular use of statins revealed protective OR=0,17 CI95% [0,04;0,66]. Values of ankle-brachial index indicating severe peripheral arterial disease remained at the limit of significance, probably by the limited number of the sample.

The second model assessed measurements of fasting blood glucose, glycohemoglobinA1c; total cholesterol, LDL-C, HDL-C, triglycerides, and cholesterol ratios as Total cholesterol/HDL-C and LDL-C/HDL-C. Blood glucose values between 150mg/dL and 200mg/dL showed direct association OR=3,9 CI95%[1,4;10,7] as glycohemoglobinA1c below 6,7%OR=3,6 CI95%[1,22;10,6],

and HDL-C below 32mg/dLOR=59,7 CI95% [11,08;315]. As AMI interferes with cholesterol and triglycerides analyses but presumptively not with the cholesterol ratios, a final model was performed with these ratios instead of absolute values and triglycerides, blood glucose and glycohemoglobinA1c. In this way, Total cholesterol/HDL-C ratio>4,5 became an independent marker to AMI replacing other lipid fractions, accompanied by blood glucose and glycohemoglobinA1c.

In conclusion, among diabetic patients the following factors were positively associated to AMI: Current and past smoking, sedentary behavior, automobile use, blood glucose between 150mg/dL and 200mg/dL, glycohemoglobinA1c below 6,7% and Total cholesterol/HDL-C ratio >4,5. Regular use of statins was protective.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	19
1.1. As doenças cardiovasculares e seu impacto.....	22
1.2. A aterosclerose e o infarto agudo do miocárdio.....	26
1.2.1 A busca por uma hipótese unitária para a aterosclerose.....	29
1.2.1.1 A teoria monoclonal.....	29
1.2.1.2 A inflamação	29
1.2.2 A busca pelo fator etiológico.....	31
1.2.2.1 Os lípidos como agentes etiológicos.....	31
1.3. Placas e pacientes vulneráveis.....	33
2. FATORES DE RISCO PARA ATROSCLORESE E INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO	38
2.1. A evolução de um conceito.....	39
2.1.1 O Início do Caminho.....	39
2.1.2 O Impacto da revelação	43
2.2. As doenças cardiovasculares e seus fatores de risco entre brasileiros .	47
3. DIABETES MELLITUS COMO FATOR DE RISCO PARA INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO	51
3.1. Evidências de sua força.....	52
3.2. Diabetes mellitus: fator de risco independente ou forte associação com a história natural?	54
3.2.1. O tempo de diagnóstico de diabetes e sua relação com o IAM	55
3.2.2. O controle glicêmico.....	57
3.2.3. Uma explicação para diabetes como fator de risco: consequências na terapêutica e numa proposta teórica.....	60
3.2.4. A busca de um terreno comum	62
4. FATORES DE RISCO PARA INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO ENTRE DIABÉTICOS E NÃO DIABÉTICOS: TRÊS ESTUDOS COMBINADOS	65
4.1. Justificativa geral da proposta:	66
4.2. Objetivos.....	67
4.2.1. Objetivos do Estudo 1.	67
4.2.2. Objetivo do Estudo 2.	67
4.2.3. Objetivo do Estudo 3.	67

4.3. Metodologia.	68
4.3.1.Desenhos dos estudos:.....	68
4.3.2. Cálculos de Amostra para os três estudos:.....	69
4.3.3. Critérios de inclusão para infarto agudo do miocárdio	70
4.3.4. Critérios de inclusão para diabetes mellitus e seu diagnóstico	71
4.3.5. Tempo de diagnóstico	73
4.3.6.Critérios de exclusão:.....	73
4.3.7. Critérios de inclusão e exclusão para o desenho 3.....	73
4.3.8. Locais da pesquisa e aspectos éticos.	75
4.3.9. Período.....	76
4.3.10. Grupo de pesquisadores.	76
4.3.11. Operação.	76
4.3.12. Variáveis e suas características.	77
4.4. Análise Estatística.	85
4.5. Custos.....	85
4.6. Resultados comuns aos três estudos	85
4.6.1. Fluxograma e composição das amostras.....	85
5. Estudo 1: Avaliação da prevalência e tempo de diagnóstico de diabetes mellitus, e prevalência de outros fatores de risco cardiovascular em pacientes da região metropolitana de Belo Horizonte, em seu primeiro episódio de IAM.....	87
5.1. Justificativa.	88
5.2. Material e métodos.	88
5.3. Resultados.....	88
5.3.1. Fatores de risco convencionais e ITB (TAB.7).	90
5.3.2. Variáveis comportamentais e clínicas (TAB.8).....	91
5.3.3. Variáveis psico-emocionais (TAB.8).....	95
5.3.4. Variáveis metabólicas.	96
5.3.5. Diabetes mellitus e metabolismo glicêmico.....	99
5.4. Discussão do primeiro estudo.....	102
5.4.1. Fatores de risco convencionais e ITB.	104
5.4.2. Variáveis comportamentais e clínicas	106
5.4.3. Variáveis psico-emocionais.....	107

5.4.4. Variáveis metabólicas.	110
5.4.5. Diabetes mellitus e metabolismo glicêmico.	114
5.5. Limitações do estudo.	120
5.6. Conclusões.	121
6. Estudo 2. Associação entre Fatores de Risco de Infarto Agudo do Miocárdio para Diabetes mellitus	122
6.2. Objetivos, material e método do estudo:.....	123
6.3. Resultados	125
6.3.1. Resultados gerais e tempo de diagnóstico de diabetes.	125
6.3.2. Análise univariada dos fatores de risco convencionais	126
6.3.3. Análise univariada de variáveis psico-emocionais, comportamentais e clínicas.	129
6.3.4. Análise multivariada e modelos finais ajustados.	131
6.4. Discussão do 2º estudo	136
6.5. Limitações do estudo	143
6.6. Conclusões	143
7. Estudo 3. Fatores associados ao infarto agudo do miocárdio entre diabéticos: um estudo de caso-controle.....	145
7.1. Justificativa.	146
7.2. Objetivo.....	147
7.3. Material e método.	147
7.4. Resultados.....	149
7.4.1. Tempo de diagnóstico de diabetes.....	149
7.4.2. Características sociais, sexo e idade. (TAB.16).	150
7.4.3. Análise univariada dos fatores de risco convencionais	152
7.4.4. Análise univariada de variáveis psico-emocionais, comportamentais e clínicas.	154
7.4.5. Análise multivariada e modelos finais ajustados.	157
7.5. Discussão do estudo 3.....	163
7.7. Conclusões:	176
Referências bibliográficas	178
ANEXOS	211

1. INTRODUÇÃO

1.1. As doenças cardiovasculares e seu impacto.

O infarto agudo do miocárdio (IAM) é a doença que, isoladamente, causa o maior número de mortes nas populações de todo o mundo (WHO, 2005). Apesar de ter sido descrito desde o século XVIII (HEBERDEN,1978), nos tempos atuais assume importância maior entre todas as causas especialmente porque acomete as pessoas em momentos muito peculiares, geralmente no auge da sua vida de trabalho (BRAUNWALD,1997). Como doença, além de sua predileção por essas faixas etárias não tem respeitado sexos nem condições sócio-econômicas e, se antes foi um preço pago ao desenvolvimento social, hoje se torna também uma epidemia naqueles povos que ainda não viram o benefício desse desenvolvimento (REDDY e YUSUF,1998; REDDY,2002; WHO,2005), e com perspectivas sombrias de agravamento porque se soma àquelas doenças ainda ligadas à pobreza ou às condições de vulnerabilidade social (BARRETO e CARMO, 2006; CESAR et al.,2006).

A imensa maioria dos IAM resulta de aterosclerose coronariana, geralmente com trombose coronária superimposta. As formas não aterogênicas representam menos de 10% dos casos. A aterosclerose, apesar de acometer preferencialmente as artérias coronárias, é uma doença sistêmica que pode envolver grandes e pequenas artérias difusamente e, no coração, além do infarto agudo do miocárdio, pode ser responsável por lesões isquêmicas difusas, não segmentares, ou mesmo por lesões microvasculares (PIEK,2007). A doença arterial periférica (DAP) e os acidentes vasculares encefálicos (AVE) são também suas representações, e combinadas são, atualmente, as maiores responsáveis por danos físicos diretos com suas consequências emocionais, familiares e sociais. Como um grupo de doenças é também responsável por mortes longamente tramadas ou mortes súbitas, no mundo todo e em todas as suas regiões (YUSUF et al.,2004), independente do sexo, progressivamente à medida que se envelhece mas já acometendo jovens (REDDY e YUSUF,1998). Parece não haver proteção nem pela riqueza nem pela pobreza das populações (MORRISON et al.,1997), e nessas mais pobres vêm acrescidas pelas outras causas infecciosas tradicionais e re-emergentes, e pela violência.

No século 21 prevê-se que estas doenças serão responsáveis por metade das mortes nas populações chamadas de “economia desenvolvida” e em um quarto naquelas “em desenvolvimento”. No ano 2020 as previsões são de que apenas uma das doenças cardiovasculares, a insuficiência coronariana, suplantará todas as causas infecciosas como responsável pelas doenças e mortes em todo o mundo, enquanto se observará emergir diversas doenças ou condições mórbidas como a violência e os acidentes de tráfico em detrimento de outras parcialmente controladas como as infecções respiratórias ou diarreias (MURRAY et al.,1994; MURRAY e LOPEZ, 1997; LOPEZ e MURRAY, 1998; EZZATI et al., 2002; WHO,2005).

Os estudos de organismos internacionais e mesmo opiniões de diversos autores não nativos (KING et al.,1998;ANDERSON e CHU, 2007) alertam as populações dos países em desenvolvimento sobre esta nova ordenação na prevalência das doenças, e a necessidade imediata de se expandir nossas prioridades para se enfrentar com eficiência, eficácia e custos aceitáveis esta nova realidade.

Esta mudança nos contornos epidemiológicos da saúde das populações, em que os perfis de morbimortalidade se modificam de forma substancial e rápida, num contexto de mudanças demográficas, econômicas e sociais, foi denominada de transição epidemiológica (OMRAM, 1971) e propõe a delimitação de diversas “eras”, tais como a “era da fome”, a “era do declínio das pandemias”, a “era das doenças degenerativas associadas às doenças criadas pelo homem”, e uma quinta era, moderna, “de inatividade física, excesso de peso e doenças cardiovasculares” (GAZIANO, 2005). A crítica a esta definição é de que ela traz, embutido, um conceito linear e unidirecional de desenvolvimento social e de evolução das morbidades que não pode ser automaticamente transferido a todas as sociedades (BARRETO e CARMO, 2006; BARRETO et al, 1993).

No Brasil, como de resto em toda a população latino-americana, estamos afetados pelas doenças de todas as eras, e todas as eras dessa transição

possuem sua representação mórbida em nossos habitantes. A mais dura característica de nosso desenvolvimento social e econômico é a desigualdade distributiva e de oportunidades (<http://www.gapminder.org/>) e, por isto, temos representantes de doenças de duas “eras” aparentemente polares, como por exemplo a fome e a obesidade (YUSUF, 2001; MARTINS e SAWAYA, 2006).

Há, entretanto, sérias limitações para avaliar o impacto dessas doenças no Brasil. Ainda não se sabe se existe uma epidemia de doenças cardiovasculares e se a incidência de infarto agudo do miocárdio, por exemplo, tem-se elevado demasiadamente em todas as regiões brasileiras, para todas as idades e para ambos os sexos (LOTUFO, 2005). Não existem ainda estudos periódicos metodologicamente organizados e harmonicamente aplicados em bases populacionais para toda a nação como, por analogia, acontecem em outros países. Nossos dados são baseados em taxas de mortalidade ou de internações hospitalares, cujas computações ainda são precárias através dos seus registros documentais. Os diagnósticos não são padronizados nas diversas regiões, e são contingenciados pela oferta de serviços e disponibilidade de recursos humanos, tecnológicos e financeiros (MINISTERIO DA SAÚDE, 2005).

Utilizando os dados oficiais disponíveis, e excluindo-se as hospitalizações realizadas para gravidez, parto e puerpério, as doenças cardiovasculares apresentam dois aspectos singulares. Na média nacional, correspondem à segunda causa de internações hospitalares depois das doenças respiratórias, e há uma importante discrepância na sua prevalência entre as diversas regiões brasileiras, perdendo seu lugar para as doenças infecciosas, do aparelho digestivo, genitourinárias e causas externas nas regiões Norte e Nordeste (TAB.1).

TAB.1

Proporção (%) de internações hospitalares (SUS)* por grupos de causas.
Brasil e grandes regiões – 1996 e 2000.

Grupos de causas	Brasil		Norte		Nordeste		Sudeste		Sul		C. Oeste	
	1996	2000	1996	2000	1996	2000	1996	2000	1996	2000	1996	2000
Doenças infecciosas e parasitárias	8,3	7,4	14,4	13,5	10,8	9,9	5,8	5,1	7,4	5,9	7,5	6,6
Neoplasias	3,0	3,3	1,9	2,1	2,6	2,7	3,6	3,8	3,3	3,8	2,1	2,6
Transtornos mentais e comportamentais	3,5	3,5	0,7	0,6	2,5	2,5	5,1	5,0	3,0	3,5	2,8	3,4
Doenças do aparelho circulatório	9,7	9,5	5,0	5,1	7,2	7,1	11,5	11,3	11,8	11,4	10,5	10,2
Doenças do aparelho respiratório	16,9	16,2	15,1	14,3	17,3	17,9	14,3	13,3	22,2	19,8	19,5	18,6
Doenças do aparelho digestivo	7,1	8,5	7,0	8,5	6,9	7,8	7,2	8,4	7,5	9,5	7,1	9,7
Doenças do aparelho geniturinário	7,0	7,0	9,0	8,5	8,5	7,9	6,0	6,3	5,8	6,2	6,5	7,3
Gravidez, parto e puerpério	26,3	24,4	31,1	29,5	28,9	27,6	25,0	23,7	21,7	19,0	27,1	22,2
Causas externas	6,2	5,8	6,7	6,7	4,8	4,7	7,2	6,7	5,9	5,5	6,2	5,7
Demais causas **	12,1	14,3	9,0	11,2	10,5	11,0	14,4	16,4	11,5	15,6	10,8	13,5
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

* Segundo local de residência. ** Inclusive causas indeterminadas.
Fonte: Ministério da Saúde/SAS. SIH-SUS.

Mas quando se considera a mortalidade, as doenças cardiovasculares se distribuem de forma bastante homogênea em todo o Brasil e foram as causas mais freqüentes de óbito na última década (MINISTERIO DA SAÚDE, 2005) (TAB 2). Mesmo considerando as sérias limitações para a interpretação desses dados é preciso enfatizar que as condições clínicas para internações pelas doenças cardíacas se revestem de maior gravidade, e suas demandas para internações hospitalares são, freqüentemente, próximas ao óbito, podendo explicar, portanto, uma aparente disparidade entre as prevalências de internações e mortalidade.

TAB.2

Mortalidade proporcional por grupos de causas definidas (%).
Brasil e grandes regiões – 1991 e 1998.

Grupos de causas	Brasil		Norte		Nordeste		Sudeste		Sul		C. Oeste	
	1991	1998	1991	1998	1991	1998	1991	1998	1991	1998	1991	1998
Doenças infecciosas e parasitárias	5,8	6,2	12,3	8,1	9,7	8,5	4,5	5,7	3,9	4,2	8,7	7,5
Neoplasias	13,1	14,0	9,9	11,3	9,9	10,6	13,2	14,5	17,1	17,4	11,3	12,6
Doenças do aparelho circulatório	34,0	32,4	25,2	23,9	30,6	30,3	35,2	33,2	36,9	35,4	30,2	29,4
Doenças do aparelho respiratório	9,7	11,6	7,6	9,7	8,0	9,8	10,4	12,0	10,0	13,5	8,7	10,3
Afecções perinatais	5,7	4,6	9,8	10,8	7,9	6,4	5,1	3,9	4,3	3,0	6,2	5,5
Causas externas	15,1	14,9	20,9	20,1	17,1	16,3	14,7	14,6	13,7	11,6	20,7	18,6
Demais causas definidas	16,6	16,3	14,3	16,1	16,8	18,1	16,9	16,2	14,1	14,9	14,2	16,1
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Fonte: Ministério da Saúde/Cenepi: SIM.

1.2. A aterosclerose e o infarto agudo do miocárdio

Ainda não se conhece a causa imediata do IAM, o motivo pelo qual, subitamente, um segmento de uma artéria coronariana se deteriora, gera trombos que obstruem o fluxo sanguíneo e promovem isquemia prolongada à jusante, e morte dos miócitos. Esta doença arterial macrovascular pode estar limitada ou predominantemente restrita aos vasos do coração, e sua presença é passível de ser revelada através da moderna propedêutica de imagens, intervencionistas ou não (BELLER,2005), prevendo-se o que poderá ocorrer.

Entretanto, em até 3% das vezes o infarto surge sem qualquer aviso clínico e sem alteração estrutural detectável ao angiograma, como um infarto em “coronárias normais” (DA COSTA et al., 2001). Mesmo as síndromes coronarianas agudas, quando se apresentam como infarto agudo sem elevação do segmento ST ao eletrocardiograma, podem ocorrer sem aterosclerose das coronárias significativamente detectável, em 9 a 14% dos pacientes, geralmente quando estes são mais jovens e do sexo feminino (DIVER et al.,1994;BUGIARDINI et al.,2006;DELEHANTY, 2007). Assim, apesar de a aterosclerose estar presente nas artérias da grande maioria dos pacientes com infarto agudo do miocárdio, ela não somente não é condição essencial como pode não haver comprometimento obstrutivo significativo, quando presente. Em resumo, aterosclerose e infarto agudo do miocárdio são estados mórbidos diversos, apesar da sua coexistência tão íntima. Mas, sem dúvida, a lesão arterial aterosclerótica é o elemento patológico mais consistente com os eventos agudos necróticos do coração e encéfalo.

A lesão fundamental da aterosclerose é a placa aterosclerótica ou placa fibro-gordurosa. Esta é a lesão obstrutiva arterial, que predispõe à trombose, calcifica-se e promove um enfraquecimento da parede arterial, promovendo também as dilatações aneurismáticas (COTRAN e MUNRO, 1988). Elas podem ser precedidas por outras lesões estruturais, como as linhas gordurosas ou espessamento intimal difuso, mas todas as placas, uma vez formadas, apresentam uma combinação dos seguintes elementos: 1. uma proliferação de

músculos lisos sub-intimais, 2. um depósito complexo de tecido conectivo e produtos extracelulares, 3. lípidos, especialmente colesterol e esteril-colesterol, tanto nos espaços extracelulares como dentro dos macrófagos, formando as células espumosas, 4. células inflamatórias, especialmente macrófagos, e 5. restos de necrose celular.

A hipótese do trauma endotelial crônico, proposta inicialmente por RUDOLPH VIRCHOW no século XIX como o elemento causador primário da formação das placas ateroscleróticas, permanece ainda aceita. Recentemente, esta hipótese foi apenas reformulada para a ela serem agregados os conhecimentos modernos que de uma forma direta ou indireta podem estar ligados à patogenia da aterosclerose (ROSS, 1986;ROSS, 1998).

Os traumas endoteliais, sejam mecânicos, químicos, tóxicos, virais, bacterianos ou imunológicos determinam uma disfunção endotelial que estimula uma resposta tissular (RACKLEY, 2007). Esse conceito da disfunção endotelial substitui, de uma maneira mais dinâmica, um conceito anterior que sugeria ser o desnudamento endotelial a alteração elementar da resposta arterial ao trauma (ROSS e GLOMSET, 1976). Independente de qual conceito se escolha, haveria, a princípio, uma hipotética infiltração lipídica intersticial inicial (CAMEJO et al.,1998; LIBBY,2005). Surge então a migração, penetração e ocupação de leucócitos para aquela área, especialmente os mononucleares (GERRITY,1981; ROSS, 1999) e um acúmulo lipídico intracelular, transformando os monócitos em células espumosas (GERRITY,1981). A partir daí desencadeia-se um processo inflamatório, com a secreção de variadas substâncias pelas diversas células trazidas ao cenário, pois que além dos leucócitos e do endotélio, as plaquetas se apresentam (ROSS, 1986; ROSS 1999).

Estas substâncias inflamatórias, hormônios de ação local, especialmente os fatores de crescimento derivados das plaquetas (COTRAN e MUNRO, 1988), estimulam a migração, proliferação e morte dos músculos lisos (GENG e LIBBY, 2002). Como um fenômeno ondulatório, mantendo-se os traumas e as sinalizações celulares, as placas vão crescendo. Para sua manutenção, surge a

formação de novos vasos dentro da placa, uma angiogênese especial de difícil visualização (LIBBY,2001), e então um novo e relativamente estável tecido é formado nos espaços subintimais das paredes arteriais. Este processo inflamatório se cura através de uma mineralização, com calcificação difusa da placa, como VIRCHOW e ROKITANSKY já haviam revelado. A oclusão parcial do fluxo arterial pela placa causa os fenômenos obstrutivos intraarteriais enquanto a fragilidade da musculatura comprometida predispõe às dilatações das paredes arteriais e aos aneurismas. A placa então, plenamente formada, está organizada com um núcleo lipídico recoberto por uma capa fibrosa, que na sua forma estável é espessa e separa toda esta estrutura da circulação arterial que a envolve (ROSS, 1998).

É notável também que estas placas não se distribuem de forma homogênea em toda a rede arterial e, ao contrário, alguns segmentos arteriais de alguns órgãos são mais propensos que outros à formação de placas, e mesmo num único indivíduo a presença de placas é diversificada. Esta massa tumoral ateromatosa se distribui de forma ainda incompreensível, e sua localização provoca sintomas específicos e eventos de gravidade variável. Alguns estudos sugerem haver receptores celulares para estas zonas de fluxo turbilhonado, que produzem moléculas de adesão para monócitos e macrófagos, afetando as propriedades reológicas do sangue nestes locais e assim tornando-os mais propensos às lesões (ROSS, 1998; McMILLAN, 1985).

Este equilíbrio entre os novos tecidos formados, as placas, e os tecidos em torno delas é estável, mas não é inerte. A visão inicial de VIRCHOW propunha uma perene mutação nestas lesões, admitindo uma resposta inflamatória aos traumas que as paredes arteriais sofreriam. A crença de ROKITANSKY, em oposição, era de que um pequeno trombo surgia e se incorporava na parede arterial e sobre este núcleo se depositavam os miócitos que formavam as placas (ROSS, 1988). A hipótese de VIRCHOW parece ter prevalecido, e há evidências de uma remodelação constante das placas especialmente de sua capa fibrosa, e uma troca celular e humoral entre elas e os tecidos em seu entorno (VAN DER WAL et al, 1996).

Entretanto este equilíbrio dinâmico pode se romper, e assim acontece um novo estado lesional. A estabilidade se perde, as placas arruinam sua integridade, expõem seu núcleo, trombosam-se, e causam os infartos (LEE e LIBBY, 1997). Ainda não sabemos por que isto acontece.

1.2.1 A busca por uma hipótese unitária para a aterosclerose.

1.2.1.1 A teoria monoclonal

As tentativas de se buscar um elemento nuclear, fundamental na patogenia da aterosclerose, acompanham as evoluções dos conhecimentos acumulados e das perspectivas que o impacto destas hipóteses teria nas práticas clínicas. À hipótese do trauma crônico seguiu-se, por exemplo, a hipótese monoclonal (BENDITT e BENDITT, 1973), que sugeria ser cada lesão da aterosclerose derivada de um único músculo liso, progenitor de todas as células proliferativas que se seguissem. Estes músculos lisos realmente parecem carregar um fenótipo embrionário, e são menos maduros que seus irmãos quiescentes nas paredes arteriais, mas as demonstrações de que estas células vivem e morrem continuamente e que suas presenças dependem deste equilíbrio entre apoptose e multiplicação (GENG e LIBBY, 2002) reduz a sustentação desta hipótese.

1.2.1.2 A inflamação

Para atender ao dinamismo dos ateromas, e sua constante remodelação, a inflamação torna-se o mecanismo mais adequado para uma hipótese unitária porque está presente desde o início da formação dos ateromas, e persiste na sua progressão até a desestabilização das placas. O ateroma não significa simplesmente um acúmulo de lípidos. Forma-se como massa celular em torno dessas moléculas, cujos componentes constituem, definitivamente, um processo inflamatório (PAOLETTI et al., 2004).

Nessa concepção, como já exposto, o trauma crônico causando a disfunção endotelial deflagraria uma resposta inflamatória a partir da liberação de

moléculas aglutinantes que atrairia os leucócitos, incluindo monócitos, que penetrariam a íntima arterial. Estes mediadores da inflamação facilitariam a captação de lipoproteínas alteradas e promoveriam a formação de células espumosas. A incorporação de células T, secretando linfocinas, amplificaria a resposta inflamatória promovendo a migração e multiplicação de células musculares lisas. Ao final, estes mediadores inflamatórios desorganizariam a capa fibrosa do ateroma e desencadeariam sua desestruturação, formação de trombos e as síndromes coronarianas agudas. (ROSS, 1999; LIBBY, 2002; PAOLETTI et al, 2004; RACKLEY e WEISSMAN, 2007).

Como será dito a seguir, o papel dos lípides na gênese da aterosclerose, especialmente do colesterol e de suas partículas protéicas de transporte na corrente sanguínea, tem sido estabelecido de forma irrefutável. O mecanismo com mais propriedade para explicar a inflamação neste cenário é representado pelas lipoproteínas de baixa densidade (do inglês LDL-C, nome consagrado pela influência da língua, e que será adotado a partir de agora) especialmente quando sofrem o processo de peroxidação. Ao migrarem para o endotélio traumatizado, os macrófagos e os miócitos captam as pequenas partículas de lipoproteínas, LDL-C, através de receptores celulares específicos, mas sem haver lesão celular nesta etapa (TABAS,2002). A hipótese atual propõe que o acúmulo de colesterol livre dentro da célula promova sua necrose e apoptose, e o mecanismo celular de limpeza deste colesterol intracelular é sua oxidação através do oxido nítrico. Mas as moléculas de LDL-C oxidadas também são lesivas a longo prazo, e ao final resultam na liberação de proteases celulares, citocinas inflamatórias e moléculas protrombóticas (RACKLEY, 2007). É preciso destacar que as maiores contribuições para estas informações e evidências provêm de pesquisas em culturas de macrófagos, com suas limitações na transposição para o ser vivo. Poucas são as pesquisas que envolvem pacientes nas suas condições mórbidas (EHARA et al, 2001; TSIMIKAS et al, 2005), embora apontem a LDL oxidada como marcador da gravidade das lesões coronarianas (TSIMIKAS et al, 2005; HOLVOET et al, 2001).

Em aparente contraposição, as lipoproteínas de alta densidade (também do inglês HDL-C) transportam o excesso de colesterol dos tecidos periféricos para

o fígado, para sua excreção, um processo conhecido como transporte reverso do colesterol. Ainda mais, o HDL-C inibe a oxidação da LDL-C e a expressão de moléculas de adesão, promove o resgate de monócitos, além de inibir a ativação e agregação plaquetárias (VAN LENTEN, et al.,2006). Não parece haver dúvidas de que, em humanos, a fração HDL-C colesterol está diretamente relacionada a um efeito protetor arterial, reduzindo a patogenicidade das frações LDL-C oxidadas (ASHEN e BLUMENTHAL, 2005).

1.2.2 A busca pelo fator etiológico.

Se ainda não se tem uma hipótese unitária para a patogênese da aterosclerose, procura-se uma causa única que cause os fenômenos inflamatórios. Em analogia com as infecções causando inflamações, as buscas por um agente etiológico infeccioso têm sido persistentes e com resultados apreciáveis. Diversos estudos em base epidemiológica sugerem uma associação entre dois agentes específicos e aterosclerose, a *Chlamydia pneumoniae* e os citomegalovirus. Anticorpos contra seus antígenos parecem conferir um risco aumentado para IAM em fumantes (GATTONE et al.,2001) mas o tratamento específico de *Chlamydia* não altera a evolução do IAM (CANNON et al.,2005).

1.2.2.1 Os lípidos como agentes etiológicos.

Se as infecções ainda não solucionam a causa, outros agentes etiológicos são buscados. Os novos e volumosos conhecimentos sobre a origem, progressão e fatores determinantes para a patogênese da aterosclerose são suficientes para, modernamente, justificar propostas inusitadas de conceitos para sua etiologia. Para muitos, por exemplo, a fração LDL do colesterol, para a aterosclerose, já atende inteiramente os postulados de ROBERT KOCH (RIDKER e LIBBY, 2005). Esses critérios, que foram estabelecidos no século XIX, originalmente para culpar os agentes microbiológicos da origem das doenças infecciosas, podem ser transferidos para outras situações com a mesma base racional. Assim, quanto ao colesterol: 1.há fortes indícios de que sua elevação prediz consistentemente o risco de desenvolver a doença; 2.é possível demonstrar,

em diversas espécies animais, uma relação causal entre sua presença e a aterosclerose, assim como há plausibilidade biológica na espécie humana, a partir de estudos genéticos e das bases moleculares de recepção celular da fração LDL-C; e 3. finalmente, há evidências de que uma redução na sua concentração plasmática promoveria uma moderação correspondente e diretamente correlacionada na incidência de eventos cardiovasculares (MAHLEY, 1987; NCEP III,2002; RIDKER e LIBBY,2005; LIBBY, 2005; RACKLEY,2007; ADA, 2007).

Entretanto, esta proposta unitária ainda apresenta inconsistências e está distante de resolver o problema etiológico da aterosclerose como, por analogia, o bacilo de KOCH resolveu a etiologia da tuberculose. Em primeiro lugar porque o colesterol total, suas frações e os triglicérides compõem um complexo de interações metabólicas (ROSENSON,2007) e ainda há confusão sobre sua importância relativa, em populações e faixas etárias diversas (BARZI et al.,2005).

Em segundo lugar, os medicamentos usados para a redução destas concentrações, as estatinas, possuem atividades pleotrópicas, além da exclusiva ação de redução dos valores de LDL colesterol (DAVIGNON,2004). Como se verá, apesar de haver consistentes estudos em firmes bases epidemiológicas de que as reduções nos valores de colesterol reduzem o risco de IAM (BAIGENT et al.,2005), as recomendações para uma redução progressiva dos valores de LDL-C não estão seguramente equacionadas (HAYWARD et al.,2006), apesar de se projetar, através da construção artificial de uma escala loglinear ordenada entre o risco de desenvolver doença coronariana *versus* níveis de colesterol, o valor de 40mg/dL como aquele de risco igual a 1(um) (GRUNDY et al.,2004). Mas ainda não há evidências conclusivas de que quanto menor o valor conseguido para a concentração sérica de LDL colesterol, menor será a chance de desenvolver os eventos cardiovasculares determinados pela aterosclerose, pois que o uso de estatinas pode ser uma variável de confusão destes estudos (HAYWARD et al.,2006). Um dos mais importantes ensaios clínicos com uso de estatinas foi o *Heart Protection Study* (HPS) (MRC/BHF,2002) que, pela primeira vez, em mais de

20000 pacientes em risco cardiovascular global, mostrou redução significativa da incidência de eventos aterotrombóticos, mas independente dos valores basais de colesterol. Esta condição contradiz, de certa forma, o terceiro preceito dos postulados de KOCH.

Esse é um debate polarizado da atualidade porque, a partir das conclusões do NCEP III, 2002 e de vários ensaios clínicos de intervenções farmacológicas (Ver seção 3.2), diversas sociedades médicas apresentaram como orientação aos seus membros recomendações, sustentadas por fortes evidências, para drástica redução dos valores de colesterol para pacientes com risco aumentado para eventos cardiovasculares (GRUNDY et al., 2004; ADA, 2007), especialmente na prevenção secundária (CANNON et al., 2004).

1. 3. Placas e pacientes vulneráveis

A contribuição da angiografia, da ultrassonografia intravascular, e de outros métodos mais recentes de visualização das coronárias nas avaliações seriadas de pacientes acometidos de IAM, tanto nas fases imediatas ao desenvolvimento da doença como em períodos variáveis que antecederam o episódio agudo, têm promovido mudanças radicais nos antigos modelos conceituais da sua patogênese (MAEHARA et al., 2002; RACKLEY e WEISSMAN, 2007).

Uma destas mudanças foi de que para os eventos cardiovasculares agudos, sejam eles o IAM não fatal ou a morte súbita causada pela isquemia miocárdica, há quase sempre uma demarcada placa de ateroma culpada pelo evento. Assim, entre as diversas placas presentes no leito vascular coronariano uma se desestabiliza antes das outras, se rompe, e os trombos nela formados promovem o quadro agudo (FRIEDMAN, 1975; DAVIES e THOMAS, 1985; AMBROSE et al., 1988; NAGHAVI et al., 2003; FUSTER et al., 2005).

Este conceito da instabilidade de placas ateroscleróticas e a conseqüente trombose e isquemia promoveu uma significativa transformação no entendimento do infarto e no seu tratamento (LEE e LIBBY, 1997;

BRAUNWALD, 1997). O conceito antigo de que o IAM seria o resultado natural da obstrução arterial por placas de aterosclerose, em que seu tamanho causaria o fenômeno obstrutivo progressivo e, portanto, a isquemia seria sua consequência natural, pois que a redução do fluxo sanguíneo se daria de forma súbita, desapareceu. Esta concepção deve satisfazer-se com uma pequena prevalência dos casos, porque em seu lugar surgiu a compreensão de que, periodicamente, estas placas poderiam sofrer modificações em sua estrutura tornando-se friáveis, expondo seus núcleos à corrente sanguínea, tornando-se instáveis e formando trombos, interrompendo a circulação e necrosando a parede cardíaca (BUJA et al., 1981). Daí a consequência terapêutica imediata de se promover a anticoagulação e desobstruir o segmento arterial comprometido (ISIS-2, 1988). Uma representação gráfica dos dois conceitos é apresentada pela FIG.1.

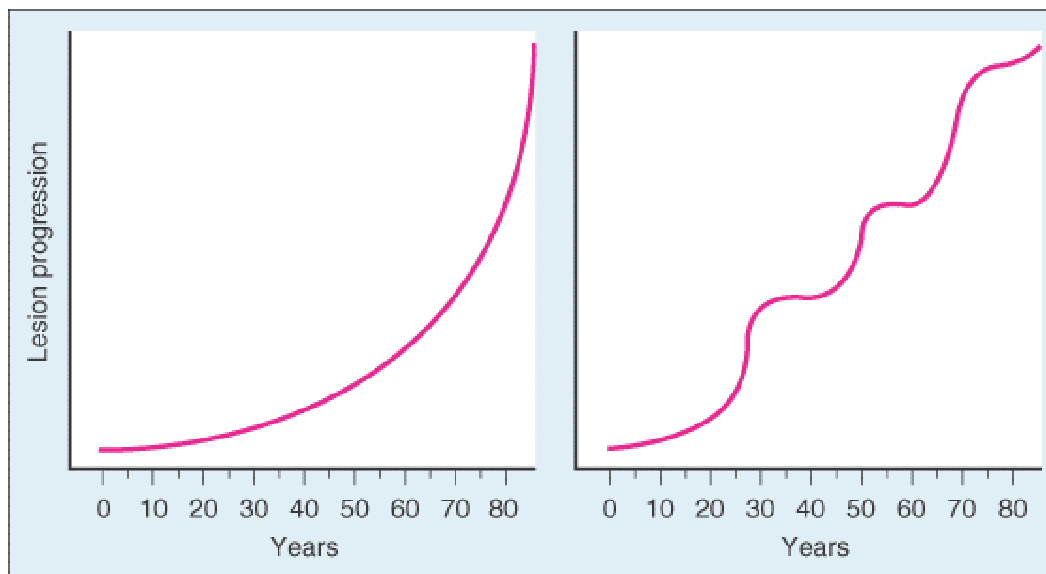


Figura 1. Evolução temporal da aterosclerose. À esquerda o conceito tradicional de que a formação do ateroma segue um curso inexorável e progressivo com a idade. À direita o conceito atual, de uma evolução escalar, em que “crises” podem incomodar aquela evolução regular, e marcarem as síndromes coronarianas agudas. Neste caso, as placas se tornam “instáveis” se desestruturam, desencadeiam trombose e se expõem promovendo proliferação muscular e deposição de matriz. Zipes: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 7th ed., Copyright © 2005 Saunders, An Imprint of Elsevier.

Estes fenômenos trombóticos acompanham o desenvolvimento das placas ateromatosas desde sua formação inicial. Os experimentos em primatas não humanos já apontavam para essa evidência, mas em humanos sua importância se revelou quando seu controle farmacológico alterou a evolução de alguns procedimentos terapêuticos, como a redução das obstruções nas cirurgias de “by-pass” coronariano (CHESEBRO et al.,1982). Sabia-se também que as evoluções favoráveis de episódios de IAM estavam relacionadas à recanalização coronariana promovida por uma fibrinólise espontânea (ONG et al.,1983). Mas, sem dúvida, quando no início dos anos 80 consolidaram-se as evidências de que tanto a trombólise intracoronariana como a trombólise intravenosa (YUSUF et al.,1985) alteravam significativamente a mortalidade da doença, a trombose das placas tornou-se conceitualmente a via patogênica primordial na instabilidade dessas lesões (ISIS-2, 1988), e o objetivo inicial do seu tratamento.

Não há uma correlação direta entre o grau de estenose provocado pelas placas, ou sua idade, e o desencadeamento dos fenômenos agudos (AMBROSE et al.,1988). Geralmente são as menores placas que se desestabilizam, porquanto as maiores estão mais fixas às paredes arteriais (LITTLE et al.,1988; NAGHAVI et al,2003 parte 1 e 2) e uma atualização trazida pela angiografia é de que a maioria das placas “culpadas” apresenta menos de 50% de estenose (GIROUD et al.,1992).

Do ponto de vista anatômico dois acontecimentos parecem preceder, ou ao menos acompanhar esta instabilidade das placas. Um deles é a ruptura explícita da cápsula fibrosa que recobre o ateroma, e o outro é a erosão superficial do endotélio (MACISAAC et al., 1993; NAGHAVI et al., 2003), mas a ruptura das placas é a causa patológica mais comum (VAN DER WAL et al.,1994). Hipóteses relacionadas às configurações mecânicas das forças hemodinâmicas exercidas sobre estas placas nos segmentos de maior pressão da árvore arterial têm sido apresentadas, mas combinadas com uma plethora de estudos sobre a composição e degeneração da matriz extracelular (LEE e LIBBY, 1997).

Entretanto, elos fundamentais para o entendimento dessa cadeia de ocorrências ainda faltam ser montados. O primeiro e mais importante está relacionado ao tempo: quando uma placa se desestabiliza? Outro elo é o entendimento dos motivos que levam uma placa assintomática a se desestabilizar. Considere-se que uma das formas clínicas de apresentação do IAM é, portanto, desta transformação de uma placa ateromatosa, em cerca de 25% dos casos, é a morte súbita sem qualquer aviso precedente. Finalmente, apesar de se conseguir modelos animais para a aterosclerose, não há modelos animais para avaliação do fenômeno da instabilidade. Conseqüentemente será a partir de estudos clínicos que se deverá investigar esses eventos.

Há demonstrações de que estas placas não se desestabilizam subitamente, e, através da ultrasonografia angioscópica (MAHERARA, et al., 2002) e angiogramas, tem-se observado que além de não serem as mais estenosantes parece haver um apreciável tempo entre a ruptura e a síndrome coronariana. Em um estudo angiográfico com 40 pacientes japoneses, vinte infartados e vinte controles, OJIO e colaboradores (OJIO et al., 2000) mostraram que as placas instáveis estão presentes 3 dias antes do evento. GOLDSTEIN et al., 2000, também através da angiografia, observaram que pacientes infartados, portadores de múltiplas placas instáveis, apresentavam evoluções que sugeriam complicações das placas até 1 ano antes do IAM. Recentemente, RITTERSMA et al., 2005, filtraram trombos recolhidos através de angioplastias feitas em pacientes infartados, com elevação do segmento ST ao eletrocardiograma, e constataram que em metade daqueles pacientes os trombos tinham dias ou semanas de idade. Em resumo, as placas se desestabilizam algum tempo antes do episódio do IAM, mas não se sabe exatamente o intervalo de tempo, sugerindo ser dias ou semanas. Naquelas condições em que a instabilidade das placas pode ser evidenciada até 1 ano antes do evento, quase sempre havia sintomas, obrigando intervenções (GOLDSTEIN et al., 2000).

O conceito de uma exclusiva placa culpada, sobre a qual se instalou a trombogênese, determinou a procura de intervenções propedêuticas para sua busca precoce (STEFENADIS et al., 2003) e seus resultados têm surpreendido

os investigadores, pois que mais de uma placa pode estar instável na vigência dos fenômenos agudos cardiovasculares, mesmo que somente uma placa seja a “culpada”. E, principalmente, há evidências da presença de instabilidade de outras placas em outros ramos da árvore coronariana (GOLDSTEIN et al.,2000; KERENSKY et al.,2002) e haver mesmo atividade inflamatória difusa (BUFFON et al., 2002).

Estes conceitos modernos têm orientado para a busca não apenas das placas, mas de pacientes vulneráveis, indivíduos suscetíveis às síndromes coronarianas agudas ou morte súbita por causa cardiovascular, por exemplo com risco $\geq 5\%$ em 1 ano (NAGHAVI et al, 2003), e extensos esforços são propostos para elaborar instrumentos de predição destes eventos a partir de avaliações clínicas,epidemiológicas, hematológicas e angiográficas (NAGHAVI et al, 2003, PARTE 1 e 2).

Do ponto de vista clínico é necessário, portanto, buscar nestas informações aquelas que parecem apontar para repercussões mais consistentes para o diagnóstico e tratamento dos pacientes acometidos pela doença, assim como é preciso reconhecer os elementos dessa patogênese que podem facilitar a modelagem do método clínico, e promover sua excelência (LIMA, 2002). É tarefa clínica escolher os conceitos emergentes desta abundância de informações e trazê-los à prática médica, como ocorreu com a trombose e o conseqüente tratamento trombolítico. Por isto, modernamente, os pacientes vulneráveis, portadores destas *placas vulneráveis*, são o objeto da propedêutica e de avaliação das intervenções terapêuticas.

Em resumo, pode-se concluir: 1.o IAM é importante causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo e também no Brasil, por estarmos diante de uma transição epidemiológica; 2.a aterosclerose é o mecanismo de base da doença, apesar de haver eventos sem aterosclerose apreciável; 3. ainda não temos uma teoria unitária para a patogênese da aterosclerose; 4. num determinado momento, ainda sem sinais de aviso, as placa(s) se desestabilizam, rompem-se, trombosam e causam o infarto.Não há modelos animais para este estudo, e portanto precisamos estudá-lo em nossa espécie .

2. FATORES DE RISCO PARA ATEROSCLEROSE E INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

2.1. A evolução de um conceito

2.1.1 O Início do Caminho.

A ausência de um fator etiológico único, ou mesmo de uma hipótese unitária para esta doença crônico-degenerativa pode dever-se não somente a uma ignorância da Ciência, mas porque realmente suas causas são múltiplas e variadas e diversos fatores contribuem para seu surgimento, desde hábitos de vida, costumes, dieta, ou nossa grande variabilidade biológica (ANGELL,1990; POULTER,1999). Como eticamente, e também praticamente, não podemos reproduzir a doença em nossa espécie, somente a partir de estudos observacionais tentou-se desvendar as associações de fatores ou condições que estivessem relacionados à aterosclerose.

Os primeiros estudos realizados em material de necropsia tentaram relacionar condições predisponentes em diversas populações e achados de aterosclerose em grandes artérias. Entre estes é destacável o “Projeto Internacional de Aterosclerose” (McGILL, 1968; STAMLER, 1978), feito em 15 populações de 14 países (Brasil, Colômbia, Venezuela, Peru, Jamaica, Guatemala, Costa Rica, Porto Rico, México, Estados Unidos, Chile, Noruega, Filipinas, África do Sul), e que examinou 31000 pessoas de idades variáveis entre 10 e 69 anos e que morreram entre 1960-1965. Suas conclusões permanecem capitais até hoje, e revelaram a imensa variabilidade da extensão da aterosclerose coronariana e aórtica *intra e trans* populacional quanto ao sexo, idade, localização geográfica, hábito de fumar, hipertensão arterial, diabetes e hábitos nutricionais. Apontaram também para três condições que pareciam promover gravidade e extensão maiores nas lesões arteriais: 1.a dieta rica em gorduras, 2.as doenças - hipertensão arterial e diabetes, e 3. o tabagismo (McGILL, 1968, MARTINS DE OLIVEIRA, 1978).

Os resultados de necropsias são, por sua natureza, retrospectivos, e com ausência de correlação clínica. Concomitantes a eles, já se instalavam outros estudos observacionais que buscavam encontrar correlações com fatores que antecederem os eventos clínicos da aterosclerose. Desde a metade do último século um grande número deles foi realizado em diversos países procurando estas associações com os eventos ateroscleróticos, e em meados da década de 70 as populações de países de todos os continentes já haviam sido inventariadas nesta busca (MARTINS DE OLIVEIRA, 1978).

Os trabalhos seminais de ANCEL KEYS, liderando o “Estudo dos Sete Países” (KEYS, 1966) e JEREMIAH STAMLER, na Companhia de Gás de Chicago, nos Estados Unidos (STAMLER, 1971), estimularam uma seqüência de esforços cujas conseqüências atravessaram todo o final do século passado. A partir do trabalho destes autores começou a ser germinado o conceito de “Fatores de Risco” coronariano para estas condições que antecederam os eventos ateroscleróticos, fossem angina ou infarto do miocárdio. Mas o marco no progresso desta abordagem do conhecimento quanto às doenças coronarianas foi o “Estudo de FRAMINGHAM”, iniciado em 1948 (DAWBER et al., 1957) e cujos primeiros resultados foram apresentados dez anos depois. O Estudo de FRAMINGHAM consolidou o termo **Fator de Risco**, especialmente pela sua engenharia de montagem e o desenvolvimento de instrumentos estatísticos que suscitou (GORDON et al., 1959; DAWBER et al., 1963) e muitos conferem a WILLIAM KANNEL, um dos seus pioneiros, a autoria do nome (STAMPFER et al., 2004; KANNEL et al., 1961), uma imprudente desconsideração a ANCEL KEYS. Mas, sem dúvida, na década de 60 do século passado, a Cardiologia entrou na era da Epidemiologia (DUDLEY WHITE, 1957; CIOCCO, 1957).

O Estudo de FRAMINGHAM foi inicialmente composto por 4469 pessoas, com idades entre 30 a 59 anos, depois agregadas com outros 740 voluntários (DAWBWER et al., 1957; KANNEL et al., 1961), examinados bianualmente com relação à pressão arterial, colesterolemia, taxa de hemoglobina, fosfolipedemia, glicemia de jejum, ácido úrico, índice ponderal, capacidade vital, consumo de álcool e cigarros, área cardíaca à radiografia de tórax, eletrocardiograma e teste de tolerância à glicose. Os seus resultados se referem não apenas ao

grupo primitivo como também às gerações que se seguiram, com influências atuais no estudo da aterosclerose e suas conseqüências.

Durante os seis primeiros anos de observação, 186 casos incidentes de doença coronariana ocorreram, sejam angina, infarto agudo ou morte súbita, e a partir daí, em comparação com aqueles que não haviam desenvolvido a doença, estabeleceram-se os riscos relativos de adoecimento determinados pelos diversos fatores mensurados e avaliados. Em resumo, duas maiores contribuições surgiram de imediato da pesquisa. Primeiro emergiu a confirmação da influência da hipertensão arterial e da hipercolesterolemia na incidência das DAC, suas precedências no aparecimento daquelas doenças e suas magnitudes de risco que poderiam ser quantificadas. Depois, que a interação destes fatores aumentava exponencialmente o risco global, por exemplo, elevando de três vezes o risco da hipercolesterolemia isolada para sete vezes quando se combinava com hipertensão arterial (DAWBER et al., 1957; KANNEL et al., 1961). O estudo apontou também a importância do cigarro, da intolerância à glicose e da hipertrofia ventricular esquerda ao eletrocardiograma.

As investigações epidemiológicas contemporâneas a FRAMINGHAM e realizadas em populações de diversos países apresentaram resultados que apontam para múltiplos fatores associados à doença cardiovascular. KEYS e seus colegas internacionais analisaram, num estudo prospectivo de 18 coortes, 12000 homens entre 40 e 59 anos, por um período de cinco anos, e encontraram diferenças significativas na prevalência e incidência de DCV na amostragem daqueles sete países (KEYS et al., 1966; ARAVANIS et al., 1970; BLACKBURN et al., 1970; BUZINA et al., 1970; FIDANZA et al., 1970; KIMURA et al., 1970; TAYLOR et al., 1970). Além de organizar uma classificação nas estatísticas de morbidade e mortalidade, em que a Finlândia e Estados Unidos lideravam, demonstraram, para a doença coronariana, uma relação direta entre o consumo de gorduras saturadas, a hipercolesterolemia, a hipertensão arterial, o diabetes e o tabagismo. Ainda mais, o estudo contribuiu com o método da análise multivariada, e através da regressão logística (MENOTTI et al., 1996) foi possível classificar indivíduos simultaneamente, e pela primeira

vez avaliar a capacidade de fatores de risco encontrados numa população americana predizer taxas de DCV para populações européias (STAMLER, 1978).

Muitos outros estudos em base populacional, nos quais milhares de indivíduos foram examinados, revelaram o surgimento da hipertensão arterial, diabetes e condicionantes psico-sociais como fatores associados (MEDALIE et al., 1973). Progressivamente emergiam os fatores de risco que apresentavam uma forte associação com os eventos cardiovasculares, ao mesmo tempo em que se modernizavam tecnologias diagnósticas para sua aferição. Assim, a hipercolesterolemia de FRAMINGHAM pode ser revista vinte anos depois (KANNEL et al., 1971) revelando que sua fração pré-beta, de baixa densidade (LDL da língua inglesa) estava muito mais fortemente associada à aterosclerose. Sexo (masculino), idade (incidência progressiva) e história familiar positiva para DAC apresentavam também relações fortes com os eventos medidos, mas por serem condicionantes naturais e, portanto imutáveis, compunham as análises multivariadas destes estudos, originando estratificações de risco por sexo e idade até a armação de engenhos modelares de risco coronariano para aplicação clínica (WILSON et al., 1998), mesmo sendo originados de grandes populações. Nos indivíduos, tomados isoladamente, estes fatores de risco não se comportam como simples somatório de seus valores, mas interagem sinergisticamente em diversas combinações para aumentar o risco global para DCV (LOWE et al., 1998).

Em resumo, este significativo avanço no entendimento destas doenças foi capaz de apresentar os quatro mais importantes e poderosos fatores de risco para sua incidência, ao menos no sentido estatístico, a saber o fumo de cigarros, diabetes, hiperlipidemia e hipertensão arterial, como fatores independentes. Mais ainda, na evolução do conhecimento, o tratamento de alguns destes fatores, especialmente os lípides e a hipertensão arterial, e a intervenção no tabagismo conseguiram mostrar com razoável segurança haver redução do risco para eventos cardíacos futuros (VER: Lípides como agentes etiológicos) (BRAUNWALD, 1997; DUNCAN et al., 2006; WHO, 2006). Com esta

força de evidências suportando seus papéis na patogenia das DCV estes quatro fatores de risco ficaram conhecidos como “convencionais”.

2.1.2 O Impacto da revelação

Os imensos esforços na busca de fatores associados à aterosclerose e seus eventos clínicos produziram um volumoso contingente de informações, revelando fatores de uma grande diversidade de naturezas e de grande variabilidade nas suas possibilidades de causalidade. Além dos clássicos métodos prospectivos com acompanhamentos de coortes e os resultados apresentados como riscos relativos, os estudos de caso-controle se desenvolveram, com seus resultados apresentados como comparação de chances para sua ocorrência. Outros estudos mostram apenas associações com os fatores já aceitos como convencionais, e há estudos angiográficos e associações teóricas, baseadas nas concepções da aterogênese. Já em 1981 haviam sido listados 246 fatores de risco coronarianos (HOPKINS e WILLIAMS, 1981) favorecendo classificações qualitativas para sua relevância.

Além da procura pelos fatores de risco para as DCV, muitos esforços foram e têm sido feitos continuamente nas tentativas de diagnóstico precoce ou não invasivo das lesões ateroscleróticas (RAJARAM et al., 2004). Assim são propostos marcadores subclínicos de DCV tais como as medidas de espessura intimal da carótida com ultrassonografia contrastada, a ecocardiografia bidimensional, imagens de cálcio coronariano, ressonância magnética do coração, testes de reatividade da artéria braquial e o índice tornozelo-braquial (ITB).

Entre estes, a medida do índice tornozelo-braquial (ITB), por ser um método inofensivo, de baixo custo, simples e confortável tem recebido considerável esforço na tentativa de ser validado para o propósito diagnóstico, e com bons resultados (ABOYANS et al., 2004; MACDERMOT et al., 2003) para os diversos marcadores clínicos de DCV (VOGEL, 2000; RESNICK, 2004), incluindo os acidentes vasculares cerebrais (MURABITO, 2003). Há um

progressivo interesse em usá-lo como método de prospecção da doença aterosclerótica ou de seus eventos deletérios (MACDERMOT et al, 2003).

Esta plethora de informações e a evolução técnica, exigem que a interpretação dos estudos epidemiológicos seja moldada pela argúcia e animada por um perene espírito crítico (NIETO, 1999; ANGELL,1992). Suas causalidades somente podem ser asseguradas através dos estudos de intervenção, mas critérios para sua relevância podem ser estabelecidos e sugeridos (TAB.3). Estas dificuldades explicam o surgimento do conceito dos “50%”, que propõe serem os fatores de risco convencionais responsáveis por apenas 50% de todas as incidências de eventos coronarianos (SYME,1996), um conceito agressivamente contestado (MAGNUS e BEAGLEHOLE,2001), e progressivamente enfraquecido com recentes evidências (KHOT et al., 2003).

TAB.3. FATORES DE RISCO:ASSOCIAÇÃO OU CAUSA? SUGESTÃO DE CRITÉRIOS

-
1. Tamanho do efeito
 2. Dose e resposta
 3. Precedência (posição temporal)
 4. Consistência
 5. Plausibilidade
 6. Independência (ausência de confusão)
 7. Predição
 8. Reversibilidade
-

Adaptado de POULTER N. Coronary heart disease is a multifactorial disease. AJH 12:92S-95S, 1999

Como evolução destas constatações, estudos foram delineados para avaliar se a ausência de fatores de risco poderia ser protetora, ou quanto de risco se poderia reduzir na suas ausências. O maior destes estudos foi liderado por JEREMIAH STAMLER, desenvolvendo o Multiple Risk Factors Intevention Trial (MRFIT) que examinou, ao seu final, 366559 pessoas, distribuídas estratificadamente quanto às idades e sexos, e sua mortalidade avaliada por 22 anos em média (STAMLER et al., 1999). Os fatores avaliados foram a colesterolemia, a hipertensão arterial e o cigarro e suas conclusões foram que apenas 5 a 10% das pessoas estavam nos grupos de baixo risco cardiovascular, e que este grupo apresentava taxas de mortalidade

cardiovascular intensamente reduzidas, de modo significativo. A expectativa de vida ganha por este grupo variou de 6 a 10 anos.

A partir da década de 70, as populações dos países de economia com altos níveis de renda *per capita* começaram a experimentar um sensível declínio nas incidências das doenças cardiovasculares, com repercussões tanto na morbidade como na mortalidade, mesmo com aumento da longevidade destas populações (BRAUNWALD, 1997; COOPER et al. 2000). Ao mesmo tempo, como já foi dito, um aumento de grandes proporções na incidência destas doenças se assestou sobre as populações com economias de médio e baixo nível de produto interno (MURRAY e LOPEZ,1997;LOPEZ e MURRAY,1998;WHO,2005), caracterizando uma moderna epidemia. Mesmo que a redução da mortalidade naqueles países tenha sido ocasionada por uma combinação de determinantes, entre eles os avanços no tratamento imediato das síndromes coronarianas agudas (BRAUNWALD,1997), as intervenções a partir de políticas públicas e orientações das equipes de saúde com respeito aos fatores de risco convencionais tiveram papel preponderante (HUNINK et al.,1997;FORD et al.,2007). Entretanto, é notável constatar que o grau de declínio nas taxas de morbi-mortalidade nos países ricos começou a se estabilizar a partir da década de 90, sem manter seu ritmo involutivo (BRAUNWALD,1997;COOPER et al,2000).Com firmeza, o conceito da variabilidade étnica, geográfica, econômica e cultural na incidência das doenças cardiovasculares se validou progressivamente.

A questão dos fatores de risco se tornou de grande relevância pública, e a Organização Mundial Saúde deflagrou o projeto MONICA que, a partir do início da década de 1980 monitorizou as mortes por DAC, IAM não fatal, internações em Unidades Coronarianas e os fatores de risco para DCV, por 10 anos em 21 países de 4 continentes (TUNSTALL-PEDOE et al., 1994). O Projeto foi o maior estudo em doenças cardíacas realizado até então, em que se investigou sete milhões de pessoas com idades entre 35-64 anos, mas a diversidade regional de sua competência associada a outros problemas metodológicos a ele inerentes não foi capaz de demonstrar o que se previra quanto aos fatores de risco (KUUSLAMA et al.,2000), com repercussões negativas na imprensa leiga

(TUNSTALL-PEDOE, 1998). O estudo, entretanto, mostrou definitivamente a enorme variação na morbidade causada pelas doenças cardiovasculares entre os países, e a extrema necessidade do monitoramento das doenças cardiovasculares e seus determinantes em populações selecionadas do mundo (BONITA, 1994). O Projeto MONICA, entretanto, não contemplou nenhuma população latino-americana.

No ano 2000 um admirável estudo foi implementado em escala global – o Estudo INTERHEART - para se identificar os fatores de risco para infarto agudo do miocárdio em diferentes etnias de todo o mundo. Seu desenho foi de caso-controle, e sua hipótese era de que o impacto relativo dos fatores de risco para DCV convencionais (tabagismo, hipertensão, colesterol elevado e diabetes) e os descritos como emergentes, tais como anormalidades da glicose, obesidade abdominal, homocisteína, e condicionantes nutricionais e psicosociais diferiam entre as populações de diversas etnias e origens geográficas. A determinação da força de associação destes fatores em toda a população e o cálculo do risco atribuível a cada uma delas foram seus objetivos.

Seus resultados foram apresentados em 2004 (YUSUF et al. 2004; ROSENGREN et al. 2004). Após o exame de 11 119 casos e 13 648 controles, em população de 52 países, em 62 centros na Ásia, Europa, Oriente Médio, África, Austrália, América do Norte e América do Sul, concluiu-se pela presença significativa de nove fatores, com potencialidades de intervenção. Como fatores promotores o tabagismo, hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, obesidade abdominal, um aumento da razão entre apolipoproteína B(Apo B) e ApoA1. Como fatores de associação inversa a atividade física, o consumo regular de álcool, e o uso diário de frutas e vegetais. Também foram avaliados os condicionantes psicosociais e, quando controlados para fatores de confusão, revelaram uma prevalência significativa para as variáveis que mediram estresse no local de trabalho e domiciliar, estresse financeiro, eventos traumáticos na vida e depressão (ROSENGREN et al., 2004).

Neste estudo a América do Sul, Guatemala e México contribuíram com 1237 casos dos quais 1141 latino-americanos. A população brasileira foi

representada nesta investigação por uma amostra de 313 casos e 364 controles.

2.2. As doenças cardiovasculares e seus fatores de risco entre brasileiros

Apesar de representarem as mais importantes causas de mortalidade em nossa população, nossas informações sobre a prevalência, e especialmente sobre a incidência destas doenças ainda são insuficientes e os levantamentos sobre seus dados estatísticos são frequentemente pontuais, esporádicos e regionais. Um dos importantes levantamentos de amplitude nacional sobre diabetes deu-se em início da década de 90 com o exame de 21 847 indivíduos em nove grandes cidades brasileiras, detectando-se uma prevalência variável com a idade de 2,7% a 17,4% com média geral de 7,8% (MALERBI e FRANCO,1992). Também no Rio de Janeiro (OLIVEIRA et al. 1996) e em Ribeirão Preto (TORQUATO et al. 2003) foram feitos levantamentos em bases populacionais que mostraram prevalências semelhantes, de 7% a 12% respectivamente.

Quanto à hipertensão arterial, nossos estudos de prevalência são mais numerosos (LESSA,1999) e alguns, realizados em consistentes bases epidemiológicas com força para transferência populacional, mostram uma variação de 11% a 25% de sua prevalência nos adultos (REGO et al. 1990; De LÓLIO et al.1993; DUNCAN et al. 1993; PICCINI e VICTORIA,1994; FUCHS et al. 1994; FUCHS 2006).

O tabagismo já foi avaliado por diversos estudos em âmbito regional, com valores entre 30 a 40% (CHOR et al. 1995). As concentrações de lípides séricos foram medidas em diversas populações brasileiras em estudos de delineamento transversal, e poucos analisaram suas relações com as dietas (CHOR et al. 1995). Até meados da década de 90, alguns destes estudos resultaram em prevalência de 15% para pessoas com colesterol sérico superior a 220mg/dL (MARTINS et al. 1989), e outros avaliaram as concentrações médias das populações adultas metropolitanas (DUNCAN et al, 1988), com resultado de $202,4 \pm 43\text{mg/dL}$. Um estudo em base exclusivamente

laboratorial, realizado em área metropolitana, mostrou resultados de hipercolesterolemia de 24%, elevação do LDL colesterol de 26,1% e valores baixos de HDL-C em 15,9% (LESSA et al. 1997).

O país ainda não dispõe de um sistema continuado de monitoramento nacional específico para os fatores de risco cardiovasculares (LESSA,2004). No ano de 2001 o Ministério da Saúde promoveu, através de esforço concentrado entre gestores e representantes de sociedades científicas de áreas relacionadas, o Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes mellitus no Brasil. Apesar das controvérsias, e considerando sua magnitude ao representar a primeira iniciativa mundial de rastreamento coletivo de doenças crônicas, a campanha promovida de detecção do diabetes foi analisada como de êxito (NUCCI et al.,2004;TOSCANO, 2004), e com custos aceitáveis para diagnosticar 16% de diabéticos em uma população de 22,1 milhões de adultos maiores que 16 anos (GEORG et al. 2005).

Recentemente o Ministério da Saúde reorientou sua Política Nacional de Promoção da Saúde para, na esfera do SUS, “organizar, planejar, realizar, analisar e avaliar o trabalho em saúde” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005) através de dois importantes objetivos: 1. Estimular e contribuir na elaboração de políticas, estratégias e ações integradas e intersetoriais que ampliem o acesso aos modos de viver mais favoráveis à saúde e à qualidade de vida e fortaleçam as ações de prevenção e controle de doenças e agravos não transmissíveis (DANT) e transmissíveis. 2. Definir mecanismos e instrumentos para o monitoramento, acompanhamento e avaliação das estratégias de promoção da saúde e a vigilância da DANT no Brasil.

Nossos esforços quanto às avaliações de prevalência dos fatores de risco, considerando nossas condições sociais, geográficas e demográficas, ajudam-nos ao menos calcular uma carga de doença em nossa população. De forma lenta, as ações preventivas de controle de alguns fatores de risco são

implementadas, mas ainda em formas de duvidosas consistências ou eficácias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007)¹.

Entretanto, quanto à procura de fatores causais, é consternador o número de estudos realizados no país com metodologias de comparação, sejam em coortes ou estudos de caso-controle. Num desenho de caso-controle, com limitações do método que comprometem a extensão de seus resultados para toda a população brasileira, o estudo FRICAS (DA SILVA et al.,1998) mostrou significância para o colesterol, tabagismo, hipertensão, diabetes, e história familiar de DAC. MORAES et al. 2003, realizaram uma investigação longitudinal, em bases populacionais no sul do Brasil, em que fatores de risco foram considerados para qualquer evento cardiovascular incidente. Como se tornou o primeiro estudo brasileiro com este desenho de coorte, foi possível revelar os fatores de risco independentes, a saber o sexo masculino, a hipertensão arterial sistólica, a obesidade, e o consumo de álcool e cigarro.

Em 2003, também foi apresentado o importante estudo de avaliação de fatores de risco para IAM no Brasil, num desenho de caso-controle, realizado em 104 hospitais de 51 cidades brasileiras. Denominado AFIRMAR (PIEGAS et al. 2003), este estudo trabalhou os fatores convencionais, efetuando a lipemia fracionada, e também estimando a renda familiar e avaliando a situação educacional. Os resultados do estudo AFIRMAR sustentam nossa base de informações para a atual investigação.

Estes autores, em 2005, (AVEZUM et al.,2005) sob a mesma metodologia, apresentaram resultados de um estudo multicêntrico, em base hospitalar, circunscrito à região metropolitana de São Paulo, em que emergiram como fatores associados ao IAM o tabagismo,a razão cintura-quadril,antecedentes de diabetes mellitus e hipertensão arterial, história familiar de doença arterial coronariana e valores séricos de LDL-C e HDL-C. Recentemente, o grupo de pesquisadores latinoamericanos do estudo INTERHEART publicou os

¹ Recentemente, em 2007, foi lançado o projeto ELSA – Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto - um consórcio nacional multidisciplinar, como um estudo de desenho longitudinal em base nacional, para avaliação dos fatores de risco cardiovascular.Disponível em <<http://www.elsa.org.br/>>

resultados referentes exclusivamente a esta nossa população (LANAS et al.,2007), também revelando as forças de associação, em razão de chances, do tabagismo, obesidade abdominal, distúrbio dos lípidos, e hipertensão arterial.

Em Minas Gerais, estado da federação habitado por 8.662.751 de pessoas com idade acima de 30 anos (IBGE,2007; DATASUS 2007), que no ano de 2004 teve 30.859 mortes por doenças cardiovasculares, das quais 7582 por infarto agudo do miocárdio ou doenças isquêmicas do coração (DATASUS, 2007), surpreende-se apenas um estudo em base populacional com o desenho de coorte, o PROJETO BAMBUI (FIRMO et al.,2004). Nele, avalia-se a hipertensão arterial em idosos, mas sem estabelecer os eventos cardiovasculares como variáveis dependentes. Recentemente, CÔSSO avaliou fatores de risco em diabéticos com demanda seletiva para cineangiocoronariografia (CÔSSO, 2005) buscando compreender o controle terapêutico daqueles fatores.

Em resumo: 1. apesar de não se conhecer uma etiologia para a aterosclerose, temos evidências de que a presença de fatores de risco contribue para sua gênese; 2. há pelo menos 4 fatores considerados convencionais, que respondem por, no mínimo, 50% dos casos; 3.os estudos epidemiológicos aumentam progressivamente o número de fatores de risco mas ainda não sabemos com segurança sua importância relativa; 4. apesar da população brasileira estar sob grande risco para estas doenças, nossos conhecimentos são ainda precários e pouco consistentes, e 5. a população de Minas Gerais não dispõe de estudos que avaliem a presença destes fatores.

3. DIABETES MELLITUS COMO FATOR DE RISCO PARA INFARTO AGUDO DO MIOCARDIO

3.1. Evidências de sua força

Entre os fatores de risco convencionais para aterosclerose e infarto agudo do miocárdio, o diabetes mellitus se apresenta de maneira especial pois ao lado de evidências pouco refutáveis quanto à sua relação com as lesões anatômicas e as desestabilizações agudas, expõe dúvidas e problemas que se mesclam com a essência dos eventos aos quais lhe são propostos explicar. Além disto, considerados em conjunto com as dislipidemias e a hipertensão arterial, os outros dois fatores de risco convencionais, parece ser possível haver uma base única, um terreno similar aos três fatores como, por exemplo, a hiperinsulinemia (FERRANNINI et al., 1991) ou um outro fator a ser nomeado, que as modernas técnicas de análise confirmatória pretendem apontar (PLADEVALL et al., 2006).

Como já visto (Ver Fatores de Risco), estudos de autopsias têm mostrado reiteradamente que a aterosclerose em pacientes diabéticos é mais extensa, considerados o número de artérias coronarianas comprometidas, e mais grave e acelerada, considerados os graus de obstrução intra-arteriais (McGILL, 1968; STAMLER, 1978; PYORALA et al., 1987; GORAYA et al., 2002). Estas lesões são independentes da prevalência de DAC nas populações pesquisadas e não poupam as mulheres (ROBERTSON e STRONG, 1968). Aproximadamente 75% das mortes por doença cardiovascular atribuídas ao diabetes estão diretamente relacionadas às doenças coronarianas, e tanto os pacientes portadores de diabetes do tipo 2, como diabéticos do tipo 1, insulino dependentes, compõem esta estatística (BROWNLEE et al., 2003). O estudo de FRAMINGHAM mostrou uma elevação de duas a três vezes do risco de desenvolver um evento clínico de aterosclerose entre os diabéticos do tipo 2 comparados aos não diabéticos (KANDEL e McGEE, 1979) enquanto outros estudos mostram ser a mortalidade por doença coronariana em diabéticos do tipo 1 quatro vezes maior que os não diabéticos, aos 55 anos de idade (KROLEWSKI et al., 1987(a)), elevando-se rapidamente a partir dos 30 anos de idade (KROLEWSKI et al., 1987(b)).

O importante estudo de STAMLER (Ver Fatores de Risco, acima), com sua coorte de 347978 homens entre 35 e 57 anos acompanhada por 12 anos, revelou que os indivíduos que usavam medicamentos para diabetes tinham três vezes mais risco de morrer por DCV do que os não diabéticos (STAMLER et al.,1993), e este risco se mantinha mesmo quando se ajustava para os outros fatores de risco, promovendo assim o diabetes como um fator de risco independente. Na Finlândia, HAFFNER e seus colaboradores, num original e primordial estudo em base populacional, concluiu que pacientes portadores de diabetes mellitus do tipo 2, sem infarto prévio do miocárdio apresentavam o mesmo risco de desenvolver IAM que pacientes não diabéticos com IAM prévio (HAFFNER et al.1998), promovendo o conceito de **equivalente vascular** para o diabetes. A mortalidade nos diabéticos, quando acometidos de IAM, era significativamente maior, e as mulheres diabéticas perdiam sua generosa vantagem cardioprotetora que a premenopausa lhes concede, tornando-as iguais aos homens quanto à incidência de IAM.

Este conceito foi aceito e incorporado posteriormente nas diretrizes do Terceiro Relatório do Programa Nacional de Educação para o Colesterol, nos EEUU (NCEP III, 2001), e considerou os pacientes diabéticos como portadores de **equivalente cardiovascular**, no grupo de maior risco, juntamente com pacientes já portadores de episódio prévio de IAM. As diretrizes brasileiras sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose, propostas por equipes de especialistas (SANTOS,2001; SPOSITO et al., 2007) também consideram os pacientes diabéticos como **portadores de aterosclerose**.

O estudo finlandês não foi confirmado, posteriormente, na Escócia (EVANS et al.,2002), mas o conceito foi mantido naquelas diretrizes.

3.2. Diabetes mellitus: fator de risco independente ou forte associação com a história natural?

Não há dúvida de que, entre os fatores de risco convencionais, o tabagismo é aquele que melhor está adequado aos postulados sugeridos para sua definição como fator de risco (ver TAB.3) e de não ser, apenas, um fator associado. O hábito de fumar, como uma intoxicação exógena inalatória crônica, precede todos os eventos cardiovasculares que por sua vez dependem da quantidade e do tempo de seu uso, e sua interrupção modifica positivamente as chances de ocorrências de todas as DCV, especialmente do IAM (WHO,2005; RIDKER e LIBBY, 2005; DUNCAN et al., 2006).

A hipertensão arterial sistêmica sistólica ou diastólica, por sua vez, já proporcionou a mais significativa avaliação em metanálise já realizada, em que 61 estudos prospectivos foram pesquisados, contemplando um milhão de pessoas, e mostrando a relevância dos valores escalares da pressão arterial em cada faixa etária para a mortalidade vascular (LEVINGTON et al., 2002). Assim também, o tratamento da hipertensão arterial contribui significativamente para a redução da incidência das DCV, e esta redução é proporcional à magnitude da resposta terapêutica (FUCHS, 2006).

Os lípidos, como já exposto, têm a vantagem de estarem, atualmente, propostos como candidatos a elementos etiológicos da aterosclerose. Além de terem emergido como fator de risco a partir de diversas investigações para a patogenia e perpetuação da aterosclerose (KANNEL et al., 1979; STAMLER et al. 1986; SBC 2001;NCEP III, 2002), sua relevância se dá através das demonstrações inequívocas de que a interferência eficaz nas suas concentrações sanguíneas produz resultados positivos nas ocorrências da aterosclerose e suas conseqüências vasculares. A dieta ocidental apresentou-se inicialmente como a base de intervenções (STAMLER, 1978) mas limitações das pesquisas e o descobrimento de que a síntese *de novo* do colesterol se fazia pela *hidroximetilglutaril-coenzima A redutase* (HMG-CoA redutase) que poderia ser inibida pelas estatinas, promoveu, a partir da última década, uma

série de estudos firmados em bases populacionais, em que pacientes portadores de doenças vasculares tratados por estes medicamentos mostravam reduções consideráveis na mortalidade ou morbidade da aterosclerose. Estes estudos prospectivos controlados (“randomizados”) marcam, com seus nomes, a era dos lípides nas DCV (4S; WOSCOPS; CARE; POS CABG; AFCAPS/TEXCAPS; LIPID; GISSI PREVENTION; LIPS; HPS; PROSPER; ALLHAT-LLT; ASCOT-LLA; ALERT; CARDS). Uma meta-análise de todos eles (BAIGENT et al., 2005), compreendendo 90056 participantes, concluiu serem as estatinas capazes de reduzir, com segurança, a incidência de importantes eventos coronarianos, independente dos valores iniciais de LDL-C.

As relações entre Diabetes mellitus e DAC, especialmente o infarto agudo do miocárdio já não são tão simples ou transparentes. Em resumo, o DM como fator de risco para as doenças macrovasculares aumenta sua incidência e mortalidade em duas a três vezes; potencializa seu impacto sobre as artérias coronárias; transforma, estatisticamente, as mulheres em homens retirando-lhes sua proteção natural; emerge de praticamente todos os estudos e se apresenta como fator independente; permite, por sua condição pleomórfica e sistêmica, raciocínios plausíveis para explicar a aterosclerose, seus eventos e sua mortalidade. Mas sua relação temporal com o IAM é nebulosa e, especialmente, a reversibilidade potencial que o controle glicêmico teria sobre a aterosclerose ainda não está clara.

3.2.1. O tempo de diagnóstico de diabetes e sua relação com o IAM

O entendimento desta relação deve ser examinado sob duas premissas. Primeiramente, o diagnóstico do início da hiperglicemia diabética raramente é exato, especialmente para os diabéticos do tipo 2, mas também para os do tipo 1. Depois porque os estudos sobre as DCV em diabéticos exibem como desfechos diversas condições que, mesmo possuindo um terreno patológico macrovascular comum, são determinadas por mecanismos patogénéticos diferentes. Assim, a síndrome anginosa clinicamente explícita, o infarto agudo do miocárdio, a insuficiência cardíaca ou a morte causada por DCV, todos eles

são apresentados como componentes do mesmo *momentum* da doença aterosclerótica que, como já visto, não satisfaz o atual conceito patogênético, ao menos para a angina e o infarto agudo do miocárdio.

O diagnóstico de DM 1, apesar de freqüentemente marcado pelas elevações catastróficas da glicemia e suas conseqüentes repercussões metabólicas, pode não se manifestar de forma aguda, explícita, ou pode se seguir da fase adormecida da “lua de mel”. Além disso, na infância podem surgir os quadros de hiperglicemia transitória (EINSEMBARTH et al., 2003), e mesmo o diabetes do tipo 2 não está impedido de se manifestar em idades jovens. Além disso, a confirmação imunológica dos marcadores da doença exige sofisticação e custos não facilmente acessíveis. Todas estas condições dificultam enormemente a definição de um marco inicial do diabetes do tipo 1.

Quanto ao diabetes do tipo 2 seu diagnóstico não percebido é muito comum, 50% dos diabéticos não se sabem portadores (MALERBI e FRANCO, 1992), e há uma demora estimada de 4 a 7 anos entre seu surgimento e o diagnóstico (HARRIS et al., 1992). Além disso, como se verá, glicemias “não diabéticas” promovem uma dificuldade extraordinária para o entendimento destes distúrbios metabólicos.

Os estudos que examinam a associação entre o tempo de diabetes e as DCV são inconclusivos e contraditórios e quase sempre apresentam a mortalidade por DCV como seu desfecho (BRUN et al. 2000; HU et al. 2001). Como já exposto, é necessário sempre considerar que o paciente diabético acometido de IAM tenderá a apresentar um mau prognóstico, com significativo impacto sobre suas taxas de mortalidade (KROLEWSKY et al, 1987(a); KROLEWSKY et al., 1987(b); STAMLER, 1993; BRAUNLEE et al., 2003). Os levantamentos em bases populacionais reafirmam o maior risco de mortalidade entre diabéticos, seu impacto devastador sobre as mulheres, ser um fator independente, assim como se mostrar como de maior risco para um primeiro IAM (ALMDAL et al., 2004). Mas não é possível, com segurança, prever a relação entre o tempo de diabetes e o evento cardiovascular. O estudo ARIC (FOLSOM et al., 2003) mediu os fatores convencionais - e outros novos - em

três comunidades dos Estados Unidos , compreendendo 1500 diabéticos e, 10 anos depois, avaliou seus desfechos cardiovasculares concluindo por uma probabilidade de desenvolver DAC $\geq 10\%$ em 10 anos, mas com área sob a curva ROC do modelo de apenas 0,72 nas mulheres e 0,67 nos homens. Recentemente, uma seção do estudo FRAMINGHAM apresentou uma avaliação desta questão (FOX et al., 2004), quando três coortes do estudo inicial, separadas de 12 anos e agregadas de seus descendentes diretos, foram pesquisadas para a busca de casos de diabetes incidentes e eventos cardiovasculares. Suas conclusões foram de que a mortalidade é dependente do tempo de diabetes, mas não a incidência de eventos não fatais, mantendo-se, assim, a controvérsia.

A glicohemoglobina A1c, utilizada como medida do controle crônico dos valores glicêmicos representa, de certa maneira, um tempo de existência destas alterações e é a variável de referência para as avaliações de controle metabólico no estudo das complicações microvasculares (DCCT,1987; DCCT,1993). Quanto às doenças cardiovasculares, tem sido também comparada entre diabéticos e não-diabéticos em avaliações sob base populacional, e os resultados sugerem-na como fator de risco independente (KHAW et al.,2004; SELVIN et al.,2005). Uma recente metanálise de estudos prospectivos que examinaram a glicohemoglobina A1c como variável dependente e portanto, indiretamente, o tempo de hiperglicemia e sua relação com a incidência de doenças cardiovasculares sugerem que a hiperglicemia crônica esteja associada a maior risco, mas o estudo não ousa afirmações categóricas (SELVIN et al., 2004).

3.2.2. O controle glicêmico

Além da questão temporal, também o controle glicêmico e seu esperado impacto positivo sobre as conseqüências das lesões macrovasculares não oferecem análises simples e conclusões definitivas. Até o ano 2000, estudos que avaliassem intervenções intensivas em pacientes portadores de DM do tipo1 não mostravam nenhum efeito positivo significativo na incidência das DCV (LAWSON et al.,1999), apesar de observarem reduções na extensão da

doença em pacientes com eventos macrovasculares prévios. Está fora de dúvida que o controle glicêmico reduz o risco de complicações microvasculares precoces, como as lesões retinianas e renais (DCCT, 1993), mas foi apenas recentemente que se fez a apresentação dos resultados do acompanhamento de pacientes que estiveram sob controle estrito por 6,5 anos, quanto aos acometimentos cardiovasculares (NATHAM et al., 2005). Nos 17 anos de seguimento houve 144 eventos cardiovasculares entre 83 pacientes, e aqueles que haviam recebido o tratamento intensivo tiveram uma redução de risco calculada em 42%. Uma “memória metabólica” é proposta para explicar este resultado positivo, duas décadas depois do tratamento intensivo. Este é o único estudo disponível, controlado, que documenta esta forma de tratamento glicêmico, com abordagem dos fatores de risco cardiovasculares e avaliação do estado das complicações micro e macro vasculares em pacientes diabéticos do tipo 1. Uma recente metanálise, que compreendeu apenas 7 estudos comparativos para DM tipo 1 disponíveis, concluiu haver redução de eventos macrovasculares em diabéticos do tipo 1 ou 2, sob tratamento estrito (STETTLER, et al., 2006).

Quanto aos pacientes diabéticos do tipo 2, estudos iniciais feitos em pequenos grupos mostraram que o tratamento não os protegia adequadamente das complicações cardiovasculares. Pior, alguns sugeriam um aumento da incidência de eventos cardiovasculares com o tratamento (ABRAIRA et al., 1997), admitindo-se então um possível efeito deletério do protocolo terapêutico, que era complexo e incluía insulina e sulfonilureia. Até o final da última década, o único estudo de intervenção em diabéticos do tipo 2, procurando como desfecho as DCV, foi o programa UGDP (UGDP, 1982), cujos resultados iniciais se tornaram o centro de uma grande controvérsia (BERGER, 2001), por sugerir um efeito nocivo de uma sulfonilureia. Mesmo recentemente, os resultados do United Kingdom Prospective Study (UKPDS (33), 1998; UKPDS (34), 1998) também não revelaram um efeito conclusivo de que um melhor controle glicêmico protegeria os diabéticos das doenças macrovasculares. Este estudo alocou 3867 pacientes com diabetes tipo 2 recém diagnosticados, com média de idade de 54 anos, para tratamento estrito com sulfonilureia, insulina e metformina, ou para controle convencional, e 10

anos depois concluiu que o melhor controle glicêmico reduziu a incidência de complicações microvasculares mas não as macrovasculares.

Se não há uma relação positiva indubitável entre o controle glicêmico de pacientes diabéticos e a incidência de doenças cardiovasculares, há entretanto uma tendência estabelecida de que não somente a hiperglicemia crônica, geralmente medida pelos valores de glicohemoglobina A1c, como também os valores absolutos de glicemia são mais elevados nos pacientes que sofreram alguma doença macrovascular, mesmo não diabéticos. Alguns estudos europeus e americanos, de desenho transversal, apontam a hiperglicemia como fator associado à mortalidade por DCV (LAAKSO,1999). Uma análise de metaregressão avaliou 20 estudos em que 95783 pacientes foram seguidos por 12,4 anos (COUTINHO et al., 1999) e, através da geração de modelos matemáticos pela regressão de Poisson, concluiu haver uma relação progressiva entre as glicemias e o risco cardiovascular, e que se estendia abaixo dos valores considerados como diagnósticos de diabetes. Recentemente, uma metanálise de 38 estudos prospectivos em que os valores de glicemia de jejum ou de glicemia pós-carga de glicose eram medidos, concluiu haver maior risco de incidência e/ou morte por DCV para os indivíduos, especialmente as mulheres, com valores glicêmicos de pós-carga mais elevados, mesmo com valores abaixo do limiar diabético (LEVITAN et al.,2004).

A letalidade induzida pelo diabetes em pacientes acometidos por IAM parece também estar diretamente relacionada aos valores glicêmicos, e haver um aumento da mortalidade cinco vezes maior entre os quintis mais altos e os mais baixos das glicemias de jejum (WEI et al., 1998). Mesmo em pacientes não diabéticos glicemias elevadas na vigência de um IAM pressagiam um mau prognóstico (CERIELLO, 2005). Na tentativa de reverter esta evolução, o estudo sueco DIGAMI experimentou o uso intensivo de insulina em pacientes recém infartados e com glicemias ≥ 11 mmol/L (200mg/dL), e seu impacto sobre a mortalidade. Seus resultados iniciais foram alentadores (MALMBERG et al.,1995), mas os recentes (MALMBERG et al. 2005) não suportam esta conduta.

Finalmente, como mais um elemento deste enigma, o infarto agudo do miocárdio facilita de forma especial o surgimento de “hiperglicemias de estresse”, com elevações de glicemias não sustentadas em pacientes não diabéticos, mas que carregam consigo um marcador da gravidade (CAPES, 2000). Poucas tentativas são descritas buscando fazer um diagnóstico da incidência de diabetes, após um episódio de IAM não fatal, especialmente pela limitação metodológica que o *continuum* glicêmico determina. Um recente estudo sueco procurou diagnosticar o metabolismo glicêmico em pacientes não diabéticos que sofreram IAM. Através da glicemia de jejum e de um teste de tolerância a 75g de glicose oral, realizado na ocasião da alta hospitalar de 164 pacientes infartados, não diabéticos, repetidos 3 meses depois em 144 deles, o DM foi diagnosticado em 10%, se o critério fosse a glicemia de jejum, e em 31% se fosse o teste de tolerância (NORHAMAR, et al. 2002).

3.2.3. Uma explicação para diabetes como fator de risco: consequências na terapêutica e numa proposta teórica

A melhor explicação para o efeito devastador do diabetes sobre as DCV é de que esta condição mórbida agrega consigo todos os outros fatores convencionais naturais não comportamentais, como a hipertensão arterial, a dislipidemia e a obesidade, que emergiram de FRAMINGHAM (WILSON et al. 1999) além de amplificar os efeitos do tabagismo. Aproximadamente 50% dos diabéticos têm hipertensão arterial (HDS, 1993) e mais de 30% apresentam hipercolesterolemia à época do diagnóstico. O diabetes interagiria sinergisticamente com este agregado para aumentar agudamente o risco cardiovascular global. A combinação de tabagismo e diabetes se transforma num artefato de grande eficácia para o desenvolvimento de lesões micro e macrovasculares e antecipar a morte (STAMLER et al., 1993; HAIRE-JOSHUA et al., 1999). O UKPDS confirma a importância desta agregação de fatores em pacientes diabéticos recém diagnosticados (TURNER, 1998) e durante o seguimento de mais de 3000 pacientes sem evidências de doença macrovascular prévia, a doença coronariana esteve significativamente associada com concentrações aumentadas de LDL-C, concentrações

diminuídas de HDL-C, valores aumentados de glicohemoglobina A1c e pressão arterial sistólica, assim como história de tabagismo.

Se o tratamento da hiperglicemia não resultou na esperada resposta de redução da morbidade e especialmente da mortalidade das doenças macrovasculares, as tentativas de um tratamento orientado e mais agressivo dos fatores de risco CV agregados aos diabéticos introduziu uma percepção diferente da doença, e se tornou o atual esteio terapêutico. Os primeiros resultados desta estratégia resultaram em redução importante das lesões microvasculares (GAEDE et al. 1999), como era de se esperar. Mas em 2003 foram apresentados os resultados em que os desfechos medidos foram os eventos cardiovasculares - mortalidade e incidências - e os resultados foram semelhantes aos obtidos quanto às lesões microvasculares (GAEDE et al., 2003), com redução de 50% do risco cardiovascular. Estes estudos sustentam o conceito de uma etiologia multifatorial para as DCV, e orientam a moderna terapêutica. Suas repercussões tendem a modificar as práticas de saúde individual, mas ainda de forma lenta e inconsistente, tanto entre nós (CÔSSO, 2006) como em diversas regiões do mundo (BHATT et al., 2006). As orientações para ações globais de saúde (WHO, 2005) sustentadas neste conceito ainda não repercutiram de forma consistente nas políticas públicas nacionais.

Até o momento, entretanto, mesmo para a população diabética ainda paira o “mito dos 50%”, contestado por BEAGLEHOLE (BEAGLEHOLE, 2001) para a população geral (ver Fatores de Risco, acima). Mesmo não havendo, nem podendo haver, controvérsias consistentes que impeçam uma abordagem terapêutica dirigida a esta agregação de fatores de risco nos diabéticos, as investigações sobre a presença de outros fatores ou existência de um fator comum que os sustente, ainda permanecem (NCEPIII, 2001; ADA, 2007).

3.2.4. A busca de um terreno comum

O termo diabetes mellitus compreende vários distúrbios do metabolismo dos carboidratos, com repercussão no metabolismo dos lípides e proteínas, cuja expressão diagnóstica é a hiperglicemia. Estes distúrbios estão associados sempre com uma secreção comprometida da insulina, relativa ou absoluta e, a ela interligada, uma resistência periférica à ação da insulina, em graus variáveis de intensidade. Uma vez que as células beta pancreáticas não interrompem sua função subitamente, e que a resistência muscular, hepática e do tecido adiposo à ação da insulina se faz num *continuum*, vários distúrbios glicometabólicos antecedem o aparecimento de praticamente todos os tipos de diabetes, exceto talvez aqueles derivados de uma privação aguda do pâncreas (WEIR e LEAHY, 1994; HAWKINS e ROSSETI, 2005). Assim é possível prever um desenvolvimento futuro de algumas formas de diabetes, especialmente do tipo 2, numa condição em que se teria uma resistência à ação da insulina sobre os órgãos periféricos, especialmente músculos e fígado (REAVEN,1988). Nesta situação de resistência periférica, o equilíbrio glicêmico seria conseguido através de uma secreção aumentada de insulina, promovendo um estado hiperinsulinêmico, pré-diabético (JARRET,1984; HAFFNER et al. 1990; REAVEN, 2005).

Se o diabetes determina as doenças cardiovasculares pelo agregado patogênico dos fatores de risco, e estes podem estar presentes em fases pré-diabéticas (HAFFNER et al., 2000), é então possível caracterizar todas estas condições, metabólicas e vasculares, como pertencentes a um solo único, a um fenômeno básico comum a todos eles, ao qual se denomina síndrome de resistência à insulina (JARRET,1984; STERN,1995; MCLAUGHLIN et al.,2003; LOTUFO,2005).

O estado de resistência à insulina não poderia representar uma síndrome clínica, uma vez que seria um fenômeno patogênico, ou mesmo fisiológico segundo alguns (REAVEN,2005) e não uma constelação de sintomas e sinais. Progressivamente tomou consistência clínica, recentemente consolidada, a

proposta de uma nomenclatura que contemplasse estas condições metabólicas e cardiovasculares, e surgiu então a Síndrome Metabólica. Em 1999, a OMS “tentando criar interesse e debate” apresentou uma definição da síndrome que requeria a presença de diabetes tipo 2, ou tolerância à glicose diminuída ou resistência à insulina (sem qualquer critério proposto para esta condição), associado a pelo menos 2 dos seguintes: hipertensão arterial, obesidade, hipertrigliceridemia ou HDL-C baixo, e microalbuminúria (ALBERTI e ZIMMET, 1998). No mesmo ano, o grupo Europeu para Estudo da Resistência à Insulina (EGIR,1999) propôs sua definição, requisitando à resistência à insulina dois, ou mais, dos seguintes: obesidade central, com circunferência de ≥ 94 cm em homens e ≥ 80 cm em mulheres, dislipidemia, também baseada em triglicérides elevados e HDL-C baixo, hiperglicemia não diabética, e pressão arterial $>140/90$ mmHg ou tratamento de hipertensão. O NCEP III simplificou a definição, com a requisição de 3 dos 5 seguintes componentes: circunferência abdominal >102 cm em homens e >88 cm em mulheres; HDL-C <40 mg/dL em homens e <50 mg/dL em mulheres; triglicérides >150 mg/dL, contado como critério isolado, pressão arterial $>130/85$ mmHg, e glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL (posteriormente ≥ 100 mg/dL).

Entretanto, a existência da síndrome tem sido fortemente contestada, com poderosas argumentações quanto à ausência de uma nova base biológica que sustente o algoritmo proposto, a incerteza de ser a soma das partes maior que o todo, e mesmo sua utilidade clínica (REAVEN,2005; KAHAN,2006; KAHAN,2007). Seus defensores reafirmam a utilidade prática da proposta e o benefício ganho pelos pacientes ao se treinarem equipes de saúde com este novo conceito (GRUNDY,2006), mas uma metanálise feita em 2004 concluiu haver um aumento do risco para as DCV, causado pela síndrome metabólica, pouco maior que irrisórios 10% (FORD,2005). Um estudo em base populacional confirma o valor epidemiológico preditivo do seu diagnóstico, ao menos para a mortalidade por DCV (SUNDSTROM et al.,2006) e a Federação Internacional de Diabetes (FID), defendendo sua existência, apresentou um novo consenso em 2006 (ALBERTI et al., 2006).

Nesta nova definição da FID a obesidade central, estabelecida como uma circunferência abdominal ≥ 94 cm para homens europeus e ≥ 80 cm para mulheres européias, é sua principal referência, mas recomenda valores etnicamente específicos para outros grupos. Se esta condição é atendida o diagnóstico se faz com mais 2 entre os seguintes 4 fatores: triglicérides ≥ 150 mg/dL ou tratamento específico para esta anormalidade; HDL-C < 40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres, ou tratamento específico; pressão arterial elevada sistólica ≥ 130 ou diastólica ≥ 85 mmHg, ou tratamento de hipertensão arterial; glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL ou diagnóstico prévio de diabetes do tipo 2.

Em resumo, diabetes mellitus emergiu dos grandes estudos epidemiológicos como fator de risco independente para o infarto agudo do miocárdio, mas enquanto sua relação com a mortalidade da doença é inequívoca, sua precedência ao evento e os benefícios preventivos de seu controle permanecem nebulosos. Parece ser a carga de fatores ameaçadores que carrega o determinante maior de seu risco, assim como surge uma proposta conceitual de que diabetes e outros fatores de risco cardiovascular pertençam a um “terreno comum” patogénético. Atualmente, a este terreno comum tem-se chamado de “síndrome metabólica”.

**4. FATORES DE RISCO PARA INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO
ENTRE DIABÉTICOS E NÃO DIABÉTICOS: TRÊS ESTUDOS
COMBINADOS**

4.1. Justificativa geral da proposta:

Os estudos prospectivos para avaliação dos fatores de risco cardiovascular são caros e demandam muito tempo, tornando-os inexecutáveis sob orçamentos muito contingenciados. Como exemplo, o esforço inicial de FRAMINGHAM custou cerca de apenas US\$500 mil dólares/ano (BRAUNWALD,1997), mas desde então somente grandes consórcios públicos e privados podem sustentar estes projetos. Entretanto é preciso um esforço para se conhecer os determinantes em nossa população para doenças tão graves e prevalentes, e outros desenhos epidemiológicos precisam ser tentados entre estes os de caso-controle (SCHLESSEMAN,1982).

A partir de uma proposta de avaliação da prevalência de diabetes mellitus e do tempo de seu diagnóstico numa população de pacientes acometidos de seu primeiro infarto agudo do miocárdio, propusemos obter informações sobre outros fatores de risco. Além disso, com uma combinação de desenhos de caso-controle, os pacientes infartados diabéticos seriam comparados tanto aos não diabéticos quanto a um outro grupo de diabéticos sem evidência de infarto agudo do miocárdio, para avaliação da contribuição dos fatores de risco cardiovascular.

Assim, um estudo de prevalência destes fatores de risco convencionais e de alguns emergentes, executado em pacientes da região metropolitana de Belo Horizonte, pode ser uma referência para outras regiões de Minas Gerais. A partir desta avaliação, um estudo caso-controle foi delineado tendo como variável resposta “diabetes mellitus”. Um outro estudo de caso-controle foi também engendrado com um grupo controle de diabéticos não infartados, tendo como variável resposta “infarto agudo do miocárdio”.

Ao final, três estudos concomitantes se desenvolveram.

4.2. Objetivos.

Três objetivos principais foram buscados.

4.2.1. Objetivos do Estudo 1.

4.2.1.1. Estimar a prevalência de diabetes mellitus em pacientes acometidos de seu primeiro episódio de infarto agudo do miocárdio, numa população residente na região metropolitana de Belo Horizonte, MG, e avaliar o tempo de seu diagnóstico médico ou início do tratamento antes do episódio.

4.2.1.2. Objetivos secundários:

- a. Estimar a prevalência dos outros fatores de risco convencionais para IAM nesta população (distribuição por sexos, idade, história familiar, hipertensão arterial, tabagismo, e hipercolesterolemia).
- b. Estimar a prevalência de fatores de risco emergentes para IAM, tais como a medida da cintura abdominal e do Índice Tornozelo Braquial (ITB), condições psicológicas e emocionais, e outras variáveis comportamentais.
- c. Estimar a prevalência de glicemia de jejum alterada.

4.2.2. Objetivo do Estudo 2.

Avaliar a associação para diabetes mellitus entre os fatores de risco para infarto agudo do miocárdio, em pacientes no seu primeiro episódio de IAM.

4.2.3. Objetivo do Estudo 3.

Comparar a prevalência e estimar a associação de fatores de risco para IAM entre diabéticos que sofreram seu primeiro infarto do miocárdio e diabéticos não acometidos pelo IAM.

4.3. Metodologia.

Serão apresentados os desenhos, cálculos amostrais, critérios de inclusão e exclusão, locais de pesquisa, processos operacionais, descrição das variáveis, equipe de trabalho e métodos estatísticos para todos os três estudos concomitantemente, referindo-se a cada estudo específico quando assim for necessário.

4.3.1.Desenhos dos estudos:

Três desenhos combinados foram projetados.

4.3.1.1. Estudo de prevalência populacional, em base hospitalar, com proporção antecipada e precisão absoluta especificada (LWANGA e LEMESHOW,1991).

4.3.1.2. Estudo do tipo caso-controle, não pareado, entre pacientes diabéticos e não diabéticos, em seu primeiro episódio de infarto agudo do miocárdio (IAM), tendo como variável resposta “Diabetes mellitus”.

4.3.1.3. Estudo do tipo caso-controle, não pareado, entre pacientes diabéticos com seu primeiro episódio de IAM e pacientes diabéticos diagnosticados há mais de três anos se diabéticos do tipo 2, ou há mais de 15 anos se tipo 1, sem evidências de IAM prévio, tendo como variável resposta “Infarto Agudo do Miocárdio”.

4.3.2. Cálculos de Amostra para os três estudos:

Desenho 1. Usamos como prevalência antecipada para diabetes entre infartados um valor de 24,5% (NORHAMMAR et al., 2002). Este valor é menor que a taxa encontrada pelo estudo AFIRMAR (PIEGAS et al., 2003) de 33,28%, para valores de glicemia iguais ou maiores que 126mg/dL, porém maior que a sua taxa de diabéticos declarados, que foi de 21,6%. Os estudos FRICAS (DA SILVA et al.1998) e INTERHEART (YUSUF et al.,2004) haviam estimado a prevalência de diabetes em 19,7% e 18%, respectivamente, a partir de informações clínicas, sem dosagens glicêmicas. Usamos precisão absoluta de 5%, nível de confiança de 90%, e calculamos uma amostra mínima de 200 pacientes.

Desenho 2. Escolhemos a hipertensão arterial como marcador de avaliação (variável de referência) para cálculo do tamanho da amostra por ser um dos fatores convencionais, não naturais, de risco cardiovascular mais freqüente para ambos os grupos. Está presente ao diagnóstico de Diabetes tipo 2 em 39% dos casos (HDS,1993) e tem prevalência estimada nos diabéticos em torno de 75% (SOWERS et al. 2001). Para a população não-diabética usamos a estimativa brasileira do AFIRMAR (PIEGAS et al., 2003) de 54,3%. Para um nível de confiança de 95%, poder de 80% e na proporção de 2:1 entre não-diabéticos e diabéticos, o cálculo foi de 136:68, respectivamente. Nossa meta foi 140:70.

Desenho 3. Escolheu-se o tabagismo como marcador de avaliação (variável referência) para o cálculo de tamanho de amostra por ser fator convencional, comportamental e não estar considerado como componente do “solo comum”. Não há estudos confiáveis sobre a prevalência de tabagismo entre diabéticos e, nos Estados Unidos, entrevistas por telefone a não-diabéticos e pacientes portadores de diabetes, sem especificação do seu tipo ou idade, mostraram uma equivalência entre as taxas (HAIRE-JOSHU et al. 1999), em torno de 26%. Optou-se por executar um levantamento entre 50 pacientes diabéticos, numa busca ao acaso em filas de atendimento para consultas, e verificou-se

uma prevalência de cerca de 10% (6:50) de fumantes entre eles. Usando o valor de 15% de prevalência estimada de fumantes entre diabéticos e de 45,7% a prevalência de tabagismo entre infartados (PIEGAS, et al. 2003), para um nível de confiança de 95%, poder de 90%, e na proporção de 2:1 entre não-infartados e infartados, o cálculo foi de 76:38, respectivamente, como número mínimo necessário a examinar. Nossa meta foi de 114:70.

4.3.3. Critérios de inclusão para infarto agudo do miocárdio

Pacientes em atendimento consecutivo, até se atingir o número previamente calculado, e encaminhados para as Unidades Coronarianas (UC) de referência, acometidos de PRIMEIRO episódio de infarto agudo do miocárdio. O diagnóstico se fez através da elevação do segmento ST ao eletrocardiograma (ECG) (IAM “com supra”) ou sem supradesnivelamento de ST (“IAM sem supra”) atendendo aos critérios do Comitê Europeu/Americano, para o diagnóstico de IAM (ALPERT et al., 2000) omitindo-se o critério patológico, a saber:

Elevações típicas dos níveis séricos de marcadores bioquímicos para necrose miocárdica com elevações e queda gradual da troponina, ou elevações mais rápidas e queda da CK-MB, com pelo menos um dos seguintes:

1. Sintomas isquêmicos com duração >20 minutos em repouso
2. Aparecimento de onda Q patológica no ECG
3. Alterações no ECG indicativos de isquemia (elevação ou depressão do ST>0,1mV em duas derivações contíguas)

Havendo uma inconstância quanto à disponibilidade laboratorial e técnica para a medida de troponina I entre os diversos hospitais e locais de atendimento emergencial aos pacientes na sua fase aguda, usamos também os critérios da OMS que fazem o diagnóstico de IAM pela presença de pelo menos duas das seguintes condições (Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease, 1979):

1. Dor ou desconforto torácico, característico de isquemia, por 20min ou mais;
2. Padrão típico no ECG envolvendo o aparecimento de onda Q;
3. Elevações típicas de marcadores séricos de lesão miocárdica, usualmente creatino-quinase-MB;
4. Pacientes com dor torácica típica, sem evidência de elevação do ST ou onda Q, mas com aumento dos níveis séricos de CK-MB;

Os pacientes provindos do atendimento em urgência tinham seus diagnósticos revistos pela equipe médica das UC e reavaliados segundo os critérios adotados, para somente assim serem selecionados. A pesquisa foi feita entre o 4º e o 12º dias pós IAM.

4.3.4. Critérios de inclusão para diabetes mellitus e seu diagnóstico na vigência de IAM.

Consideraram-se diabéticos os pacientes que apresentassem história de DM com diagnóstico médico, ou uso de medicação hormonal ou antidiabética para hiperglicemia, sejam para aqueles com ou sem IAM.

Para o diagnóstico de diabetes mellitus na vigência do IAM usaram-se os critérios, classificação e valores de corte propostos pela OMS, ADA e SBD (REPORT EXPERT COMMITTEE,1997; WHO,1997; ALBERTI e ZIMMET,1998; SBD,2006; ADA,2007). Como a presença de hiperglicemia transitória em pacientes com IAM pode surgir em até 20% dos casos (OSWALD e YUDKIN, 1987; SPRAFKA et al., 1991), foram considerados diabéticos recém diagnosticados apenas os pacientes sem história prévia de DM e que apresentassem glicemia de jejum, realizada entre o 4º e 12º dia pós IAM, com valores iguais ou maiores que 126mg/dL, e mais as seguintes condições:

1. Se $\geq 200\text{mg/dL}$ e presença de emagrecimento prévio. Não se consideraram os sintomas de poliúria ou polidipsia, como recomendados pelos diversos comitês, uma vez que a terapêutica hospitalar poderia interferir na sua presença. Este valor já foi previamente usado (MOMBERG et al., 1995).

2. Se $\geq 126\text{mg/dL}$ e $< 200\text{mg/dL}$. Uma segunda dosagem confirmatória, com valores $\geq 126\text{mg/dL}$, era considerada a partir de, no mínimo, 6 semanas sob internação hospitalar, ou a partir de 8 semanas, após sua alta hospitalar. Neste caso, completado este prazo, o pesquisador (DPL) fazia contato telefônico através do seguinte protocolo: A) Ligação inicial para telefone móvel ou, se infrutífero, telefone fixo; B) contato preferencial com o paciente ou, se não possível, com parentes nesta ordem de prioridade: companheiro(a); pai, mãe ou irmãos adultos; filhos; C) Identificação e informação sobre a pesquisa, com confirmação da assinatura prévia do TCLE; D) Questionamento sobre a consulta médica e exames laboratoriais recomendados à alta hospitalar, e seus resultados; E) solicitação da informação sobre o resultado dos exames laboratoriais e sobre o diagnóstico de diabetes. Somente foram considerados diabéticos aqueles pacientes que informaram terem realizado consulta médica e exames laboratoriais e obtido de seus médicos o diagnóstico de diabetes ou prescrição de medicamentos antidiabéticos, ou cujo resultado de glicemia de jejum tivesse sido $>126\text{mg/dL}$. Caso não se conseguisse a informação ou viessem a falecer antes destes prazos, eram considerados portadores de glicemia de jejum alterada (GJA).

Completado o número previsto de pacientes para o desenho 1, e não se tendo alcançado o número de pacientes diabéticos calculado para os desenhos 2 e 3, uma busca ativa foi realizada naqueles mesmos hospitais, procurando-se por pacientes com o diagnóstico prévio de diabetes e acometidos de seu primeiro IAM até se completar o número previsto. Este grupo de pacientes diabéticos, composto daqueles encontrados na busca ao acaso e destes de busca ativa, compôs o estudo 2 e 3.

4.3.5. Tempo de diagnóstico

O tempo de diagnóstico de diabetes foi obtido pela aplicação do questionário, através da informação do tempo de diagnóstico médico e início da prescrição de dieta e/ou medicamentos para diabetes. Assim, quando afirmativo, o tempo de uso era categorizado em: menos de 1 ano; entre 1 e 5 anos e mais de 5 anos. Havendo inconsistência da informação entre o tempo de diagnóstico e uso de medicação anti-diabética, o tempo de duração do diabetes foi estabelecido como sendo o maior tempo da prescrição de qualquer daqueles medicamentos.

4.3.6. Critérios de exclusão:

Eram excluídos do estudo os pacientes que apresentassem qualquer um dos seguintes requisitos: 1. mais de um episódio de IAM; 2. grave comprometimento do estado geral, com choque cardiogênico, congestão pulmonar e insuficiência respiratória; 3. alteração significativa do sensório impedindo a comunicação; 4. portadores de insuficiência renal crônica em processo dialítico ou com dosagem de creatinina sérica maior que 1,5mg/dL; 5. presença de doença terminal concomitante, ou suspeita de uso de cocaína, e 6. gravidez. Estas últimas condições por modificarem o estilo de vida, alterarem os fatores de risco ou dificultarem a aplicação do consentimento esclarecido. A presença de angina estável prévia não excluiu pacientes do estudo. Pacientes participantes de outros estudos concomitantes, e com negativa em aceitar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido também não eram incluídos.

4.3.7. Critérios de inclusão e exclusão para o desenho 3.

Os pacientes diabéticos sem evidência de IAM foram buscados entre aqueles atendidos regularmente pelo Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da UFMG, e convidados depois de uma análise prévia por seus médicos assistentes quanto ao diagnóstico da sua disfunção metabólica e ausência dos critérios de exclusão.

Os critérios de inclusão foram: 1. Pacientes diabéticos do tipo 2, com pelo menos 3 anos de diagnóstico, maiores de 35 anos; 2. Pacientes diabéticos do tipo 1, ou “outros tipos”, com mais de 15 anos do diagnóstico da doença, maiores de 35 anos; 3. Ausência de diagnóstico prévio de infarto agudo do miocárdio em qualquer época; 4. Ausência do relato de qualquer dor torácica tratada em hospital nos últimos 12 meses; 5. Ausência de evidências eletrocardiográficas de IAM prévio, definido como presença de qualquer onda Q em mais de 1 derivação periférica ou precordial; 6. Ausência de sinais de bloqueio de ramo esquerdo; 7. Anuência ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os critérios de exclusão foram: 1. Presença de onda “Q” ou registro de Bloqueio Completo de Ramo Esquerdo (BCRE) (TAB.4), ao ECG; 2. Internação hospitalar nos últimos 12 meses por qualquer doença aguda de diagnóstico não definido; 3. Quadros clínicos agudos de outras doenças macrovasculares, além do IAM, tais como Acidente Vascular Encefálico, dissecação de aorta, e gangrena de membros inferiores, em qualquer época. História de pé diabético sem isquemia, ou isquemia sem necrose não foram excludentes; 4. Diabetes gestacional; 5. Diabetes do Tipo 1 e “outros tipos” com menos de 15 anos de diagnóstico; 6. Gravidez; 7. Portadores de insuficiência renal com creatinina sérica maior que 1,5mg/dL ou clareamento de creatinina abaixo de 40ml plasma.min/m²; 8. Presença de outra doença terminal concomitante; 9. Recusa à assinatura do termo de consentimento.

Depois de pré-selecionados os pacientes eram então examinados pelo pesquisador, através de uma anamnese dirigida para a presença de eventos cardiovasculares no seu passado, ou presença de qualquer dor torácica cujo diagnóstico estivesse em suspeição. Caso não houvesse relato de IAM prévio ou dor precordial no passado e nos últimos doze meses, e fosse aceita a proposta de participação no estudo, um novo ECG era realizado logo após a consulta. Obedecendo-se aos outros critérios de exclusão, agendava-se para uma mesma data a coleta de exames laboratoriais, aplicação do questionário e mensurações, com as recomendações do jejum necessário.

No dia agendado, novamente um único pesquisador (DPL) reavaliava os critérios de inclusão e exclusão, antes de se iniciar a entrevista, o exame e a coleta de sangue.

Três meses depois de obtidos estes dados, os pacientes eram novamente contactados e questionados sobre a presença de dor precordial, neste período.

4.3.8. Locais da pesquisa e aspectos éticos.

Em dois Hospitais da região metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais, acompanhamos a admissão sequencial de pacientes portadores de seu primeiro episódio de infarto agudo do miocárdio nas Unidades Coronarianas (UC) do Hospital Governador Israel Pinheiro (HGIP – IPSEMG) e Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte (Santa Casa). Nesta, a UC identificada como PROCORDIS é uma estrutura hospitalar especialmente criada pela gestão pública do SUS - BH para atendimento de clientes acometidos por doença cardiovascular aguda. Estes hospitais são referências para duas populações. O primeiro para clientela previdenciária de funcionários públicos estaduais de Minas Gerais, e o segundo para a população metropolitana atendida pelo Sistema Único de Saúde (SUS), mas recebe também clientes do sistema suplementar. Os pacientes provinham do atendimento de urgência, após as intervenções iniciais de tratamento clínico, fibrinólise ou angioplastia, quando pertinentes ou possíveis e, até no máximo 10 dias após o início dos sintomas agudos, eram examinados durante sua internação na Unidade Coronariana (HGIP) ou no PROCORDIS (Santa Casa). Estes pacientes serão referidos aqui como “pacientes IAM”.

Para o desenho 3, os pacientes portadores de diabetes mellitus sem evidências de IAM foram atendidos consecutivamente pelo Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da UFMG, através do seu setor Ambulatorial e aqui serão referidos como “pacientes ambulatoriais”.

O Projeto de pesquisa foi aprovado e acompanhado pelos Comitês de Ética em Pesquisa das três instituições. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado por todos os participantes.

4.3.9. Período.

Em todos os hospitais a busca se fez por um período de um ano. Assim, no HGIP ela se fez de maio/2005 a junho/2006, no PROCORDIS de novembro/2005 a dezembro de 2006 e no Serviço Ambulatorial de Endocrinologia HC_UFMG do dia 15 de janeiro de 2006 ao dia 15 de janeiro de 2007.

Para se alcançar o número de pacientes diabéticos com IAM, calculados para os estudos de caso-controle, houve uma procura ativa após a meta do desenho 1 ter sido alcançada, e se deu de dezembro de 2006 a fevereiro de 2007, naqueles mesmos hospitais.

4.3.10. Grupo de pesquisadores.

Todos os procedimentos foram realizados por uma equipe especialmente treinada, constituída por médicos residentes, acadêmicos de medicina, médicos das equipes de plantão e o pesquisador principal, em escala de atendimento, e todos previamente treinados pelo pesquisador. O treinamento consistia em harmonização da formulação do questionário, padronização das medidas físicas e solicitações laboratoriais. Participaram do estudo 10 acadêmicos de medicina, 5 médicos residentes, e dois médicos plantonistas permanentes.

4.3.11. Operação.

Após a apresentação da pesquisa pelo entrevistador e da aceitação e assinatura pelos pacientes do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) era efetuada, primeiramente, a entrevista através de questionário estruturado (Ver Anexo 1 e 2).

Imediatamente se mediam: a pressão arterial, cintura, quadril, pulso, e pressão arterial sistólica dos tornozelos e braços, através de Doppler portátil. O peso e altura foram informados, inclusive para os pacientes ambulatoriais. Os exames laboratoriais eram solicitados e colhidos no dia subsequente, exceto para os pacientes do estudo 3, cuja coleta se fazia no mesmo dia do atendimento ambulatorial, seguido de jejum fornecido.

O questionário estruturado foi construído tendo como referência o protocolo do estudo INTERHEART (INTER-HEART PROTOCOL, 1999), e adaptado à nossa linguagem, com modificações especiais que serão descritas (Anexos 1 e 2). Em todos havia o nome do Hospital, número de registro, data da entrevista, nome do entrevistador e telefone celular e/ou fixo do paciente, início e término da entrevista. A cor era a declarada. Para os “pacientes IAM” a data e hora do início dos sintomas, da chegada ao hospital e da entrevista; a confirmação do infarto e seu padrão ao ECG, se houve terapia de reperfusão, por trombólise ou angioplastia primária e a intervenção sofrida durante a internação. Para os pacientes ambulatoriais o tempo de diagnóstico do diabetes em anos, e seu tipo, em “tipo2”, “tipo1” e “outros”.

4.3.12. Variáveis e suas características.

Para descrição dos métodos de obtenção das variáveis estas serão categorizadas em 1. naturais e sociais; 2. convencionais e o Índice Tornozelo Braquial (ITB); 3. comportamentais e clínicas; 4. metabólicas e 5. psico-mocionais. Também foram avaliadas as medicações usadas.

4.3.12.1. Variáveis naturais e sociais: O *sexo* não era questionado e a *Idade* era informada em anos. A *História Familiar*: positiva para qualquer “sim” à presença de angina, infarto, cirurgia de revascularização miocárdica, angioplastia miocárdica ou acidente vascular encefálico, apenas no pai ou mãe, em qualquer idade; negativa se resposta negativa ou ignorada. A *escolaridade*, como anos de educação formal recebida; as *relações afetivas* (casado, vive junto, viúvo-separado-divorciado ou nunca casou); *número de trabalhos remunerados* e *ocupação principal*.

4.3.12.2. Variáveis convencionais e ITB: A presença de *Hipertensão arterial* era obtida por relato de história médica anterior, confirmada pelo uso de anti-hipertensivos, e foi tratada como dicotômica. A *pressão arterial sistêmica* (PAS) era medida duas vezes, e trabalhou-se com a média destes valores. Era sempre aferida no Membro Superior Direito (MSD) se não houvesse impedimento (p.ex. cateterismo recém realizado), com aparelho de coluna de mercúrio em todos os “pacientes IAM” do PROCORDIS e pacientes ambulatoriais. Os pacientes HGIP (52) foram avaliados por manômetro aneróide, previamente calibrado. O *tabagismo* foi verificado pela situação que melhor descrevesse seu uso (nunca usou; já usou cigarro/tabaco; usa cigarro/tabaco). Se “usa/já usou”, obtinha-se o tempo de uso durante a vida, o tempo de interrupção quando apropriado e o número de cigarros/dia. Apesar de haver item do questionário sobre tabagismo passivo, esta variável não foi analisada. *Diabetes mellitus*, como objeto do estudo, já foi apresentada e a *colesterolemia* estará junto às variáveis metabólicas.

A resistência arterial periférica foi avaliada através do Índice Tornozelo Braquial (ITB) (HIATT,2001). Este índice será tratado aqui apesar de não estar estabelecido como fator de risco convencional, mas por medir a gravidade da aterosclerose em artérias não coronarianas. Segundo os critérios (ORCHARD e STRANDNESS, 1993; HIATT,2001) para o cálculo do ÍTB mediu-se, após treinamento específico de todos os examinadores, e através de aparelho Doppler portátil especialmente adquirido (Doppler Vascular Portátil Mod. DV610, MEDMEGA Ind. Equipamentos Médicos Ltda., Brasil), a pressão sistólica de ambas as artérias radiais, excluídas aquelas de membro onde houvesse sido realizado o cateterismo menos de 24 horas anteriormente, sendo que o maior valor se tornava o denominador da equação. As pressões em cada um dos tornozelos eram tomadas imediatamente e semelhantemente às das artérias radiais, e também eram omitidas se o membro sofresse cateterismo menos de 24 horas antes. O fluxo era buscado sobre a artéria pediosa ou fibular posterior, a que melhor se apresentasse. O índice era calculado dividindo-se o valor da pressão de cada vaso do tornozelo pelo maior valor da pressão sistólica radial, e foi tratado como variável categórica de tal

forma que qualquer dos seguintes valores revelavam a presença de doença arterial periférica (DAP), em qualquer dos membros: *grave* se menor que 0,50 (ITB<0,50); *moderada* se entre 0,50 e 0,90; e também *grave* se maiores que 1,3. Considerando-se que valores de ITB normais não excluem o diagnóstico de DAP, catalogamos como *não diagnóstico* os valores >0,90;<1,30.

4.3.12.3.Variáveis comportamentais e clínicas: *Locomoção* ou *Transporte urbano*:meio de transporte mais usado: a pé; ônibus; automóvel/táxi; quase não sai de casa.

Horas de sono/dia:Maior número de horas/dia habitualmente dormidas. *Ronco*: (nunca, raro, algumas vezes, freqüente, sempre, não sei). *Tipo de ronco*: (leve, incomoda,alto, não sei, não se aplica).

Atividades físicas no trabalho e em casa (*sedentária*, *exercícios leves* (se caminha em linha reta sem muito esforço), *moderada* (caminhadas longas, bicicleta, quintal de 4horas/semana), *vigorosa* (com aumento freqüência cardíaca, esteira, futebol,natação,academia)). *Atividade vigorosa no dia ou hora* que antecederam o IAM. O vigor, auto-referido. Para o desenho 3 esta variável foi comparada a *atividade física vigorosa em qualquer dia da semana anterior*, e o vigor também auto-referido. *Exercício* foi avaliado pela prática de esportes ou qualquer outra atividade física fora do trabalho ou das tarefas domésticas e, transformada em dicotômica, aceitou-se como positiva se havia esta atividade por mais de dez meses/ano, e mais de 3 horas/semana.

Alcoolismo: Uso do álcool (não; raro; <1 vez/semana; 1 a 2 vezes/semana; 3 a 4 vezes/semana; 5 a 6 vezes/semana; todos os dias). *Questionário CAGE*. As quatro questões foram apresentadas imediatamente após se perguntar sobre uso de álcool (MASUR e MONTEIRO,1983).

Tipo de óleo mais freqüente para cozinhar; e se usa banha de porco.

Febre:presença de *febre* no mês anterior. Presença de qualquer *problema dentário* nos últimos doze meses.

4.3.12.4. Variáveis metabólicas e suas medidas clínicas e laboratoriais: A medida da cintura e quadris foi feita como recomendada no projeto MONICA (KUULASMAA et al. 2000), com fita flexível não deformável. Os quadris sobre roupa leve, a cintura em abdome descoberto, no ponto mais estreito entre a crista ilíaca e o rebordo costal. O peso e altura foram informados por todos os pacientes, mesmo os pacientes ambulatoriais, e calculado o Índice de Massa Corporal (IMC).

Os exames laboratoriais foram previamente ajustados com os serviços laboratoriais dos hospitais participantes. O material obtido dos “pacientes IAM” foi coletado pelas equipes de urgência dos laboratórios; dos pacientes ambulatoriais por profissional especificamente designado e realizado durante a entrevista. Toda a coleta era feita após jejum de 10 horas, supervisionada por pessoal de enfermagem e plantonistas das UC. Dois diferentes fabricantes de dosagens foram usados, a Ortho-Clinical Diagnostics, Inc., marca da Johnson & Johnson Co., USA, com o instrumento VITROS, inicialmente a versão 750 e depois 950, pelo HGIP e Hospital das Clínicas, e o Dade Behring, Inc., USA, com o Dimension RxL pela Santa Casa, com coeficientes de correlação de 0,996 entre os métodos para colesterol total, HDL direto e triglicérides. O VLDL-C e a fração LDL-C foram obtidas pela equação de Friedewald. A glicohemoglobina por HPLC ou imunoturbidimetria com certificados de rastreabilidade pelo NGSP (NGSP, 2007). A creatinina pelo HPLC (HGIP) enzimático, colorimétrico (HC), ou Jaffe (Santa Casa), e a glicose pela hexoquinase, em todos os laboratórios. As amostras foram guardadas sob refrigeração a -70°C para futuras dosagens de LDL-oxidada, não apresentadas no presente estudo.

4.3.12.5. Variáveis psico-emocionais: As variáveis seguintes foram avaliadas no período do ano anterior ao IAM: *trauma, estresse financeiro no último ano e depressão no último ano*. *Trauma:* Presença de experiências traumáticas sofridas no ano anterior (separação ou divórcio, doença grave, perda de emprego ou aposentadoria, morte ou doença grave de parente próximo, falência ou desastre nos negócios, morte de companheiro(a), experiência

peçoal de violêcia, conflito importante dentro da família, outro trauma familiar de menor gravidade). Depois categorizada como *nenhuma (incluindo trauma familiar leve, se informado como único evento), até dois episódios ou mais de dois episódios*.

Dificuldade financeira, também auto-referida, com três categorias: nenhuma, média, muito alta.

Depressão através da pergunta se nos últimos 12 meses se sentiu triste, chateado(a), ou deprimido(a) por duas ou mais semanas seguidas. Se afirmativa, era quantificada pelas questões: perdeu interesse no trabalho ou coisas prazerosas, sentiu-se cansado ou com perdas de energia, ganhou ou perdeu peso, teve maior dificuldade em dormir do que habitualmente, teve maior dificuldade em se concentrar do que habitualmente, pensou muito sobre a morte, e achou-se por baixo, sem valor. Assim foi transformada em categórica: ausente, leve (1 a 2); moderada (3 a 4); grave (5 a 7). Esta é uma adaptação da forma abreviada do “Composite International Diagnosis Interview” (PATTEN, 1997), assumindo-se que sua especificidade pode ser aumentada modificando-se os pontos de corte.

As seguintes variáveis foram propostas para medir estados sustentados de comportamento, estresse e humor. *Estresse no trabalho e estresse em casa*: avaliadas em quatro categorias, (nunca tive estresse, alguns períodos, vários períodos, ou estive em permanente estresse), auto-referidas, mas considerando estresse como sendo um sentimento de irritação muito freqüente, ou uma grande preocupação, ou ansiedade, ou dificuldade para dormir, determinadas por situações no trabalho ou em casa. Foram analisadas em conjunto, como variável dicotômica (estresse *sim*, para qualquer resposta positiva para “vários períodos” ou “permanente estresse”, no trabalho ou em casa, e estresse *não* para os demais).

Autonomia: Liberdade para organizar suas tarefas de trabalho ou de casa, quando este se dava em casa, com 5 respostas: nenhuma, pequena, moderada, bastante grande ou total. Também auto-referida. Foi categorizada

como *pequena*, se “nenhuma”, “pequena” ou “moderada” ou *completa*, se “bastante grande” ou “total”.

CONTROLE-LIBERDADE, ou CONTROLE-CONSTRANGIMENTO. Usamos uma adaptação do método usado para medir o comportamento de diferentes classes sociais quanto aos sentimentos de controle ou constrangimento sobre os vários aspectos da vida (ROSENGREN et al.,1991;LACHMAN e WEAVER,1998). Estes estudos foram realizados na Europa Oriental, e recentemente validados pelo INTERHEART (INTER-HEART PROTOCOL, 1999). Avaliou-se a sensação de controle e sensação de liberdade (ou, como contrapartida, sensação de constrangimento) nos ambientes domésticos e laborais através de uma escala Likert (LIKERT,1932) construída com seis afirmações (TAB.5), de tal modo que as três primeiras se referiam ao sentimento de controle e as três últimas ao sentimento de liberdade (ou constrangimento). Após se fazer cada afirmação, pedia-se ao paciente se concordava ou discordava da mesma e, depois, quantificava-se sua intensidade, se muito ou pouco. A cada resposta foi dado um valor algébrico de 1 a 5, transformando-a em variável escalar, e a cada paciente atribuiu-se uma nota que era a média de seus valores. Assim, a um valor menor que 2,5 supôs-se conferir uma maior sensação de “ausência de controle e liberdade” sobre os fatos da vida, e um valor maior que 2,5, seu contrário. Como variável escalar seu resultado é fornecido em mediana, e sua comparação com testes não paramétricos. Para tentar minimizar um viés de examinador, a segunda questão foi ordenada de modo inverso em relação a todas as outras, de modo que sua quantificação é invertida, mas sem conhecimento de qualquer dos aplicadores, exceto do examinador principal.

TAB. 4. Critérios para detecção de BCRE

Desaparecimento de onda Q em D1, avL e V6, ou aparecimento de complexo QRS em V1 e V2.

Onda R larga, de longa duração, sem Q ou S, em avL e V6

Duração do complexo QRS = 0,12 Seg.

Eixo elétrico normal ou pouco desviado para a esquerda

BCRE: Bloqueio completo ramo esquerdo

TAB.5. Sentimento de controle-liberdade e seu instrumento de mensuração

	Discordo muito	Discordo Um pouco	Neutro	Concordo Um pouco	Concordo muito
1.No trabalho ou nas coisas que faço, consigo ter controle sobre o que acontece na maior parte das situações	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
2.Acho que o que acontece na minha vida é quase sempre causado por fatores que estão além da minha vontade ou controle	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
3.Nos próximos 5-10 anos espero ter experiências mais positivas que negativas	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
4.Quase sempre tenho a sensação de ser tratado(a) injustamente	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
5.Nos últimos 10 anos minha vida mudou tanto que eu não sabia mais o que viria a acontecer	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
6. Já faz muito tempo que deixei de tentar fazer grandes mudanças na minha vida,	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1

A variável *emoção* avaliou a presença de raiva, angústia ou qualquer incômodo emocional no dia anterior ou na hora que precedeu o IAM. Para o desenho 3, esta variável foi comparada à presença de *qualquer destas emoções num dia qualquer da semana anterior* (Ver atividade física vigorosa, acima). Em ambos, esta variável foi auto-referida.

4.3.12.6. Uso de medicações e estatinas. O uso de medicações foi pesquisado através dos seguintes grupos farmacológicos específicos: inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), antagonistas dos receptores de angiotensina, betabloqueadores, diuréticos, bloqueadores do canal de cálcio, e outros hipotensores. Foram registrados usos de ácido acetilsalicílico (AAS), clopidogrel, outros antiagregantes plaquetários e agentes redutores de lípidos. As medicações antidiabéticas: insulina, de qualquer tipo, metformina e sulfonilureias; outros medicamentos para diabetes foram caracterizados como “outros”. As estatinas receberam tratamento especial, e foram questionadas como equivalentes terapêuticos (i.e. independente do grupo farmacológico) e, se uso afirmativo, sobre a regularidade do seu uso nos últimos três meses (todos os dias, parou alguns dias na última semana, parou por algumas semanas, parou por mais de um mês). A aspirina foi analisada apenas quanto ao seu uso antes do IAM ou uso regular pelos pacientes não infartados.

4.4. Análise Estatística.

As proporções foram analisadas para IC de 95% e comparadas em análise univariada pelo teste χ^2 de Pearson, ou teste exato de Fisher quando apropriado. As variáveis contínuas em médias e desvios-padrão, e suas comparações, quando independentes, com teste t de Student e ANOVA, se indicados. As variáveis escalares pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. As análises multivariadas pela regressão logística, método seqüencial, utilizando como critério de entrada no modelo um valor-p $\leq 0,20$ ou, excepcionalmente, quando julgadas clinicamente relevantes. As variáveis contínuas foram redistribuídas em quartis, com escolha específica de referência para cada interação. O coeficiente alfa de Cronbach foi calculado para avaliação de consistência interna da variável controle-liberdade. Usamos o programa SPSS (SPSS 12.0.0, 2003), e Epi Info, Versão 6.04(DEAN et al.,2002). Para todos os testes aceitou-se como significativo um valor de $p < 0,05$, ou IC 95%.

4.5. Custos.

O custo deste estudo foi factível, calculado em R\$30.000,00 compreendendo todas as contas, e foi parcialmente financiado pelo Programa de Pós-graduação de Clínica Médica, FMUFMG e o NUPAD-UFMG.

4.6. Resultados comuns aos três estudos

4.6.1. Fluxograma e composição das amostras.

Foram examinados 333 pacientes no total, 217 no seu primeiro IAM e 116 diabéticos sem IAM (FIG.2). Dos pacientes com IAM, 202 foram buscados de forma seqüencial às suas internações hospitalares, sendo que 2, posteriormente diagnosticados como portadores de insuficiência renal crônica (IRC), com creatinina $> 1,7\text{mg/dL}$, foram excluídos da análise. Dois pacientes apresentaram creatinina igual a $1,7\text{mg/dL}$, mas a aplicação da fórmula de

COCKCROFT (COCKCROFT e GAULT, 1976) $((140 - \text{idade}) \times \text{peso} / 72 \times \text{creatinina})$ permitiu sua inclusão, pois os valores foram $\geq 50 \text{ ml}$ de plasma /minuto. Atingida esta meta, buscou-se ativamente por outros 15 pacientes sabidamente diabéticos acometidos de seu primeiro episódio de IAM, para completar o número calculado para os estudos de caso-controle, totalizando assim 215 pacientes com IAM. Dos 116 pacientes diabéticos sem IAM, dois foram excluídos por apresentarem creatinina com valores compatíveis com IRC, permanecendo então 114 deles, sendo que um deles também foi mantido sustentado pela fórmula de COCKCROFT, mas com creatinina de 1,7mg/dL. Posteriormente, mais 4 pacientes foram excluídos da análise porque, apesar de estarem em idade no limite inferior para inclusão, esta se completava no mesmo ano da realização da pesquisa. Assim, um total de 110 pacientes diabéticos sem evidências de IAM compôs este grupo, para o Estudo 3.

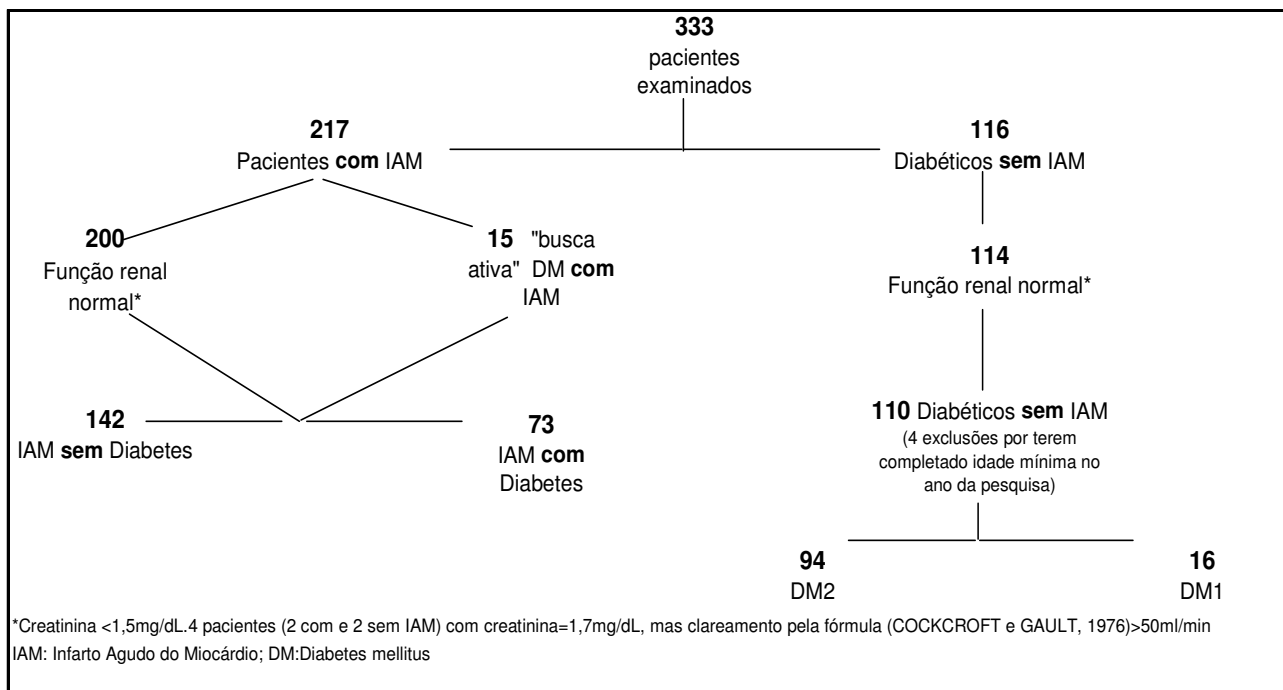


FIG.2. Fluxograma para todos os pacientes examinados, e os motivos de exclusão

**5. ESTUDO 1: AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA E TEMPO DE
DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS, E PREVALÊNCIA DE
OUTROS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM
PACIENTES DA REGIÃO METROPOLITANA DE BELO
HORIZONTE, EM SEU PRIMEIRO EPISÓDIO DE IAM.**

5.1. Justificativa.

A prevalência de diabetes mellitus entre pacientes infartados é variável entre os diversos estudos, e sua busca dirigida pode mostrar-se diferente do seu encontro ao acaso. Este fato é importante porque a evolução dos pacientes com IAM e diabetes, ou mesmo com alterações glicometabólicas não diabéticas, é mais grave e pode ter valor prognóstico para a evolução da doença, ainda no hospital ou após seu controle domiciliar. Entre estes distúrbios glicometabólicos, a síndrome metabólica surge como referência deste contexto, e um dos critérios de sua presença é a medida da cintura abdominal, um valor que se propõe tenha referência étnica e ainda não disponível no Brasil ou Minas Gerais. Além disso, a população deste estado brasileiro ainda não dispõe de estudos que avaliem a frequência dos fatores de risco para IAM, sejam dos convencionais como dos emergentes, e entre estes os chamados psico-emocionais que, para alguns estudos, já atingiram o patamar de fatores de risco estabelecidos. Tentou-se também estimar o tempo de diagnóstico clínico de diabetes e sua relação com a eclosão do evento cardiovascular porque são controversos os resultados dos estudos que procuram averiguar a questão.

5.2. Material e métodos.

Foram descritos no capítulo que trata dos três estudos de maneira geral.

5.3. Resultados.

A TAB.6, mostra as características gerais destes pacientes. O HGIP contribuiu com 50 pacientes (25%) e o PROCORDIS com 150 (75%). A creatinina, elemento de exclusão, teve um valor médio de $0,97 \pm 0,25$ mg/dL. A grande maioria possuía uma escolaridade formal de até 8 anos (75%) e somente 7% com níveis superiores de educação, reproduzindo as condições sociais do país (www.gapminder.org). Também a cor declarada (57% de pardos e apenas 11%

de negros) não mostra discrepância dos levantamentos oficiais. Somente 10% declararam-se desempregados, e neste grupo estão contempladas todas as respostas afirmativas, independente do tempo de desemprego. Há uma prevalência de 33% de aposentados ou pensionistas, refletindo a faixa etária onde a doença prevalece. A grande maioria está acompanhada por parceria afetiva (72,5%), mas é notável a percentagem de separação ou viuvez (22,5%, [17,0;29,0]).

TAB. 6. Características gerais de 200 pacientes atendidos em seu primeiro episódio de Infarto Agudo do Miocárdio, 2005-2006, Belo Horizonte -MG (FREQ(%) e IC95%)

Características		Nº(%)	IC95%
SEXO	<i>FEMININO</i>	68(34%)	27,5-41,0
	<i>MASCULINO</i>	132(66%)	58,9-72,4
HOSPITAL	<i>IPSEMG</i>	50(25%)	
	<i>STA CASA(PROCORDIS)</i>	150(75%)	
ESCOLARIDADE	<i>NENHUMA</i>	31(15,5%)	10,9-21,4
	<i>4 A 8 ANOS</i>	119(59,5%)	
	<i>9 A 12 ANOS</i>	36(18%)	
	<i>UNIVERSITARIA</i>	14(7%)	4,0-11,7
TRABALHO	<i>OCUPADO(A)</i>	114(57%)	49,8-63,9
	<i>APOSENTADO</i>		
	<i>/PENSIONISTA</i>	66(33%)	
	<i>DESEMPREGADO(A)</i>	20(10%)	6,3-15,2
COR DECLARADA	<i>BRANCA</i>	64(32%)	
	<i>NEGRA</i>	22(11%)	
	<i>PARDA</i>	114(57%)	
RELAÇÕES AFETIVAS	<i>NUNCA CASOU</i>	10(5%)	
	<i>CASADO/VIVE JUNTO</i>	145(72,5%)	
	<i>SEPARADO/ DIVORC/</i>		
	<i>VIUVEZ</i>	45(22,5%)	17,0-29,0
CREATININA (media ± DP)		0,97±0,25mg/dL	

IC: Intervalo de confiança

5.3.1. Fatores de risco convencionais e ITB (TAB.7).

A prevalência destes fatores está apresentada pela TAB.7 e foram confrontados com outros estudos nacionais populacionais, como o INTERHEART, AFIRMAR e FRICAS (Ver ANEXO 3), e assim os dados serão apresentados com as equiparações possíveis a estes estudos, nesta metodologia. Os resultados do braço latino-americano do INTERHEART (LANAS et al.2007) não foram usados porque este estudo apresentou apenas algumas prevalências, e enfatizou o resultado das suas comparações. O *sexo masculino* ainda é o sexo do IAM, em nossa amostra com prevalência de 66,0% [58,9;72,4], intervalo este que não compreende os valores de FRICAS e INTERHEART global. O braço latinoamericano do INTERHEART revela prevalência de 74,9%. A média geral da *idade*, de $57,6 \pm 11,4$ anos, é bastante semelhante aos outros estudos populacionais, mas a distribuição desta prevalência para o sexo mostra que as mulheres tiveram a doença em idade mais avançada que os homens, também confirmando os resultados do INTERHEART global e latinoamericano (FIG.5). A *história familiar* positiva, da forma como pesquisada aceitando-se apenas a contribuição dos progenitores, em qualquer idade, mostra-se semelhante aos estudos AFIRMAR e FRICAS, com 58,5% [51,3;65,3]. A prevalência de *hipertensão arterial* (59,5% [52,3;60,3]) mostra uma discrepância com INTERHEART, mas se assemelha aos outros estudos de âmbito exclusivamente nacional. A colesterolemia será apresentada junto às variáveis metabólicas.

A medida do Índice Tornozelo Braquial (*ITB*) está apresentada em valores ordenados, distinguindo a presença de doença arterial periférica (DAP) e sua gravidade. Apesar do relato de serem muito elevados os coeficientes de variação desta medida, estando entre 10% a 15% (ORCHARD e STRANDNESS,1993), em 69% dos nossos pacientes não havia evidência da doença manifesta por este método diagnóstico, com $ITB > 0,9$ e $< 1,3$ e somente 4% a tinham grave, em aparente desacordo com o que ocorria com suas coronárias.

A ausência de *tabagismo*, 29,5%, se contrapõe aos indivíduos que fumam, 36,5%, ou que já fumaram, 34%. Estas prevalências se equivalem aos outros estudos equiparados aqui. O *estresse* foi alçado pelo estudo INTERHEART no grupo dos fatores de risco convencionais (ROSENGREN et al.,2004), e assim será tratado aqui. Nossa avaliação sobre o *estresse* se fez combinando as informações sobre o estresse no trabalho e em casa, a partir de uma definição proposta, mas auto aplicada, que graduou o sentimento em quatro categorias, desde “nunca” até “permanente estresse”, e foi positivo se, em qualquer ambiente, houvesse “vários períodos” ou “permanente estresse”. Desta forma, a prevalência de estresse entre nossos pacientes foi de aproximadamente metade deles, com 49,5% [42,4;56,6].

5.3.2. Variáveis comportamentais e clínicas (TAB.8)

Entre os pacientes do estudo, 44,5% [37,5;52,7] fazem sua *locomotoção urbana* preferencialmente através do automóvel ou ficam em casa, em detrimento do transporte coletivo. O *ronco* é frequente em 40%, mas muitos não roncam (11,5%, resultado não mostrado). As *atividades físicas no trabalho ou em casa* foram condensadas em “pequenas” (sedentário e leve) ou “apreciáveis” (moderada e vigorosa) tanto no trabalho como em casa, tendo as últimas 51% [43,8;53,1] das respostas. A presença de *exercício* vigoroso no *dia anterior ou na hora anterior* ao IAM ocorreu em apenas 30% [23,8;36,9] deles. A presença de *febre* no mês anterior ocorreu em 17% [12,2;23,1], e 41,5% tiveram uma *alteração dentária* qualquer, no ano anterior.

Aqueles fatores que se apresentam nos estudos comparativos com prevalências significativamente menores entre pacientes com IAM que nos controles (SETE PAÍSES, INTERHEART, MRFIT) e, portanto, são aparentemente protetores, são mostrados agora. A *prática de exercício* relatada foi bastante baixa (18% [13,1;24,2]), mas equivalente aos estudos comparativos apresentados. O *álcool* também teve seu consumo baixo entre estes pacientes, e a maioria, 82%, não o consomem ou usam menos que duas vezes/semana. A aplicação do questionário “CAGE” mostrou que 92,5% têm

valores até 2, seriam portanto não alcoólicos, e 7,5% podem ter problemas com o álcool. Quanto à *dieta* limitou-se à pesquisa do tipo de óleo mais comumente usado, e se havia uso frequente de banha de porco, sem relato de uso de frutas e verduras. O consumo do óleo vegetal industrializado 74,5% [67,8;80,3] lidera a preferência destes pacientes, mas o consumo de banha de porco deve ser realçado (21%).

TAB.7. Prevalência dos fatores de risco convencionais e emergentes para IAM em 200 pacientes acometidos do seu primeiro episódio em BELO HORIZONTE, MG

FATORES		PREVALÊNCIA EM BELO HORIZONTE, 2005/2006		
		Nº	%(IC95%)	MEDIA±DP OU MEDIANA*
SEXO MAS		132	66%(58,9-72,4)	
IDADE(ANOS)				57,6±11,4
	HOMENS			56,8±10,4
	MULHERES			59,2±13,0
HIST.FAMIL.POSITIVA		117	58,5%(51,3-65,3)	
HIPERT. ART.		119	59,5%(52,3-60,3)	
DOENÇA ARTERIAL PERIF.	GRAVE	8	4%(1,9-8,0)	
	MODERADA	53	26,5%(20,6-33,3)	
	NÃO DIAG	138	69%(62,0-75,2)	
TABAGISMO	FUMA	73	36,5%(29,9-43,6)	
	PAROU HÁ < 5 ANOS	9	4,5%(2,2-8,6)	
	PAROU HÁ > 5 ANOS	59	29,5%(23,4-36,4)	
	NUNCA FUMOU	59	29,5%(23,4-36,4)	
COL. TOTAL**				170±35,6mg/dL
COL LDL				108±31,2mg/dL
COL HDL				33,2±9,42mg/dL
TRIGLIC.				145,3±72,3mg/dL
PRÁTICA DE EXERCÍCIO		36	18%(13,1-24,2)	
ALCOOL	NÃO	131	65,5%(58,4-71,9)	
	ATÉ 2 VZES/SEMANA	34	17,0%(12,2-23,1)	
	>2 VZES/SEM	35	17,5%(12,6-23,6)	
IMC	MASC			26,20±0,33
	FEM			26,14±0,57
CINTURA ABD.	MASC			93,5cm*
	FEM			93,5cm*
DIETA	ÓLEO VEGETAL	149	74,5%(67,8-80,3)	
	BANHA PORCO	42	21,0%(15,7-27,4)	
	OUTROS ÓLEOS	9	4,5%(2,2-8,6)	
ESTRESSE NO TRABALHO OU EM CASA		99	49,5%(42,4-56,6)	
DIAB. MELLITUS		58	29%(22,9-35,9)	

*Dados apresentados como mediana

**Dados apresentados para ambos os sexos. Para discriminação, ver texto.

IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; IC: Intervalo de Confiança

TAB.8. Características emocionais, ocupacionais, comportamentais e clínicas de 200 pacientes atendidos em seu primeiro episódio de IAM, 2005-2006, BH-MG

Características		Prevalências	
		Nº(%)	IC95%
Experiências traumáticas no ano anterior			
	<i>Nenhuma</i>	95(47,5%)	40,4-54,6
	<i>Até 2 episódios</i>	83(41,5%)	34,6-48,6
	<i>Mais de 2</i>	22(11%)	7,1-16,3
Estresse de dinheiro			
	<i>Nenhum</i>	63(31,5%)	25,2-38,5
	<i>Médio</i>	84(42%)	
	<i>Mto grande</i>	53(26,5%)	20,6-33,2
Depressão			
	<i>Ausência</i>	89(44,5%)	37,5-51,6
	<i>Leve</i>	23(11,5%)	
	<i>Moderada</i>	32(16%)	
	<i>Grave</i>	56(28%)	22,0-34,8
Autonomia*			
	<i>Nenhuma a moderada</i>	45(22,5%)	
	<i>Bastante grande/total</i>	131(65,5%)	58,4-71,9
Sentimento de controle/liberdade#			
Locomoção		3,5	
	<i>Carro/casa</i>	89(44,5%)	37,5-51,7
	<i>Onibus/ A pé</i>	111(55,5%)	48,3-62,4
Atividade física no trabalho ou em casa			
	<i>Pequena atividade</i>	98(49%)	
	<i>Atividade apreciável</i>	102(51%)	43,8-53,1
Raiva no dia anterior ou 1 hora antes do IAM			
		83(41,5%)	34,6-48,7
Exercício vigoroso no dia anterior, ou 1 hora antes			
		60(30%)	23,8-36,9
Ronco			
	<i>Ocasional</i>	97(48,5%)	
	<i>Frequente</i>	80(40%)	33,2-47,1
Questionário "CAGE"			
	<i>de 0 a 2</i>	185(92,5%)	87,7-95,6
	<i>De 3 a 4</i>	15(7,5%)	4,4-12,3
Uso de "Estatinas"			
	<i>Uso regular</i>	5(2,5%)	0,9-6,0
	<i>Uso irregular</i>	3(1,5%)	
	<i>Nunca usou</i>	188(94%)	
	<i>Não sabe</i>	2,00%	
Aspirina			
		47(23,5%)	17,9-30,1
Uso de qualquer medicamento			
		114(57%)	
Presença de FEBRE no mês anterior			
		34(17%)	12,2-23,1
Alteração DENTARIA no ano anterior			
		83(41,5%)	34,6-48,7

*Sentimento de autonomia para realização de atividades profissionais ou domiciliares.

#Resultado em mediana.

IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; IC: Intervalo de Confiança; CAGE: Acróstico para diagnóstico de alcoolismo

BH-MG: Belo Horizonte, Minas Gerais

5.3.3. Variáveis psico-emocionais (TAB.8).

Mais da metade dos pacientes revelou duas ou mais *experiências traumáticas* no ano anterior ao IAM (52,5%), e 41,5% tiveram até dois episódios importantes. Sem história de trauma ou apenas conflito familiar de pouca monta, em 47,55%[40,5-54,6]. A *autonomia* para a realização de suas tarefas, no trabalho ou em casa, foi medida desvinculada de outras variáveis psicológicas, tais como a sensação de controle-liberdade (ver abaixo), porque nos pareceu expressar melhor as ações pessoais, e não os sentimentos. Assim, categorizamos em “nenhuma autonomia” ou “bastante grande” e, quanto a esta, 65,5% [58,4-71,9] de nossos pacientes percebem tê-la. O *estresse de dinheiro* foi abordado de forma isolada, como variável não combinada ao estresse em casa ou no trabalho, porque julgamos serem de naturezas diferentes, além de serem medidas em escalas diferentes (nenhum, médio ou alto). Assim, cerca de 25% deles revelou um estresse financeiro muito grande, e 73,5% têm “nenhuma” ou “média”, dificuldades monetárias no último ano.

A medida da *depressão* ou episódios depressivos, que possam ter ocorrido por um período de uma semana seguida, no período de 1 ano anterior ao IAM, foi pesquisada (sim ou não) e quantificada segundo uma criação abreviada do “Composite International Diagnosis Interview” (PATTEN, 1997), e adaptada ao nosso meio. Não foi usada uma validação para este método em nossa linguagem, e também foi modificada sua interpretação na tentativa de melhorar sua especificidade, reduzindo-se os limiares de corte de tal forma que consideramos “*depressão sim*” caso a resposta fosse afirmativa (e não o valor >5, como originalmente proposto), e categorizamos a variável em “ausente”, leve (1 a 2); moderada(3 a 4); grave (5 a 7). Assim, a depressão grave ocorreu em 28% [22,0;34,8] e esteve ausente em 44,5%[37,5-51,6].

5.3.3.1. Controle-liberdade ou controle-constrangimento. Os resultados são mostrados na FIG.3. É notável a maior prevalência dos *sentimentos de capacidade de controle* sobre fatos da vida, ou seja, a sensação de haver poucas surpresas, e ter *maior liberdade*, portanto menos constrangimento para suas ações, por este grupo de pacientes com IAM. A grande frequência dos índices é maior que 2,5 e a mediana está em torno de 3,5, refletindo o sentimento de que a vida está sob controle e não está havendo grande constrangimento sobre ela. Deve ser lembrado que o questionário foi aplicado na primeira semana após o episódio de IAM, aos sobreviventes.

5.3.4. Variáveis metabólicas.

As recomendações da Federação Internacional de Diabetes (ALBERTI e ZIMMET,2006), são para que a medida da cintura abdominal seja o pré-requisito essencial para definição da síndrome metabólica, uma vez que esta seria um indicador da obesidade central. Assim, apresentam-se aqui os dados como mediana, mas com valores discriminados para homens e mulheres quanto à média (TAB.7 e FIG.4). É notável então a igualdade da mediana dos valores quanto aos sexos, ambos de 93,5cm, se aproximando das medidas européias, mas com comportamento bastante distinto quanto ao gênero. Quando se trabalhou com médias, os valores para homens foram de $93,1 \pm 11,7$ cm e $93,4 \pm 12,5$ cm para as mulheres, revelando, nesta amostra, valores praticamente iguais para ambos os sexos também quanto à média, mas com grande dispersão, de mais de 10cm, em torno delas, e ainda maior entre as mulheres. A medida do percentil 75 para mulheres foi de 102,5cm e para homens foi de 101,0 cm. A FIG.4 mostra o *box-plot* destas medidas.

O Índice de Massa Corporal (IMC), que parece estar perdendo sua importância como fator de risco cardiovascular por ser mau avaliador de obesidade central (KRAGELUND e OMLAND,2005), teve em nossos pacientes média de $26,20 \pm 0,33$ pra homens e $26,14 \pm 0,57$ para mulheres. O estudo AFIRMAR revelou um valor de 26 para a mediana.

SENTIMENTO DE CONTROLE E LIBERDADE

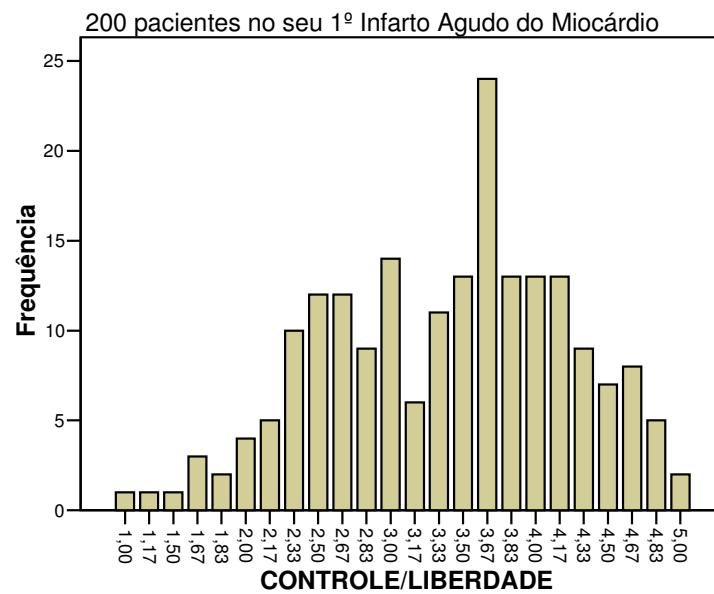


Fig. 3. Sentimento de controle e liberdade (ou ausência de constrangimentos) sobre fatos da vida, em 200 pacientes acometidos de 1º Infarto Agudo do Miocárdio 2005-2006 BH-MG

* Variável escalar: quanto maior seu valor, maior a sensação de controle e liberdade sobre os fatos da vida

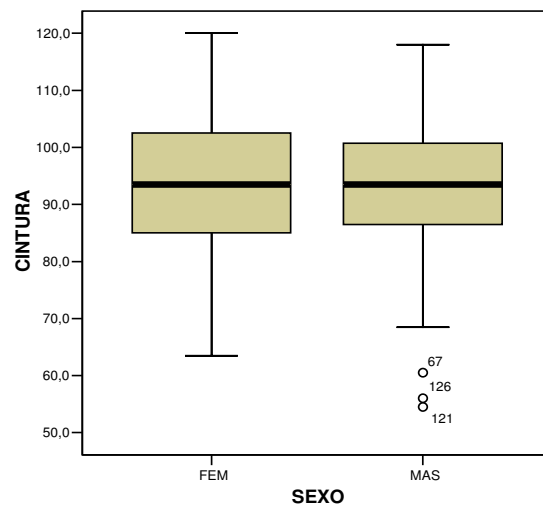


Fig. 4. Cintura abdominal (Média±DP) em 200 pacientes no seu 1º episódio de IAM

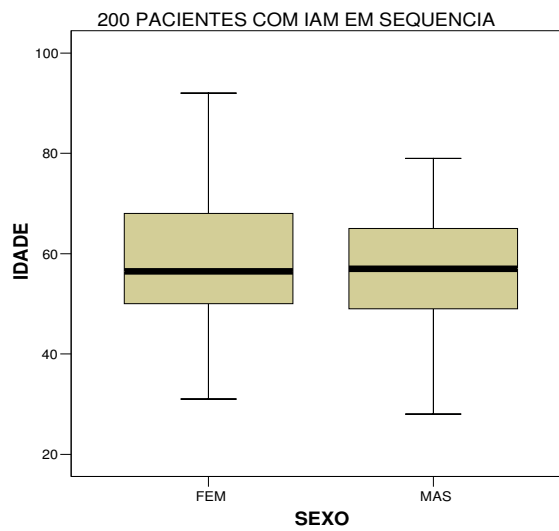


Fig. 5. Idade (Média ±DP) em 200 pacientes no seu 1º episódio de IAM

As dosagens laboratoriais dos lípides estão apresentadas na TAB.7 e ANEXO 3, para ambos os sexos. Os valores médios de colesterol total foram de $170,0 \pm 35,6$ mg/dL; LDL-C $108,0 \pm 31,2$ mg/dL; HDL-C $33,2 \pm 9,4$ mg/dL e triglicérides de $145,0 \pm 72,3$ mg/dL. A sua distribuição por sexos foi, para mulheres e homens, respectivamente: $170,60 \pm 33,6$ mg/dL e $170,49 \pm 36,8$ mg/dL para colesterol total; $104,5 \pm 31,9$ mg/dL e $110,59 \pm 30,7$ mg/dL para LDL-C; $34,8 \pm 9,6$ mg/dL e $32,5 \pm 9,2$ mg/dL para HDL-C; $157,6 \pm 73,2$ mg/dL e $136,9 \pm 61,7$ mg/dL para triglicérides. A fração VLDL também foi medida e seu valor para os sexos foi de $31,6 \pm 14,1$ mg/dL e $27,4 \pm 12,3$ mg/dL, mulheres e homens respectivamente.

Todos os nossos valores de lípides, exceto triglicérides, mostram-se menores que os dos estudos AFIRMAR e FRICAS, este não medindo as frações do colesterol. Entretanto, as dispersões das médias de nossos valores abrangem aqueles.

5.3.5. Diabetes mellitus e metabolismo glicêmico.

O primeiro objetivo deste estudo, avaliar a prevalência de diabetes mellitus em uma população de pacientes da região metropolitana de Belo Horizonte que sofreu seu primeiro IAM, foi atendido e revelou um valor de 29,0% [22,9;35,9] (TAB.7). Este valor é maior que os de INTERHEART e FRICAS, e menor que os do AFIRMAR, quando este os apresenta como “história de diabetes mellitus e glicemias >126 mg/dL”. Isto se deve porque, ao se avaliar a prevalência de diabetes em IAM apenas através dos relatos dos pacientes, o dado subestima a real presença do distúrbio no IAM, pois uma proporção significativa de pacientes desconhece seu diagnóstico (MALERBI e FRANCO, 1992) ou porque o diagnóstico pode ser deflagrado na vigência do infarto. Por outro lado, o infarto agudo pode promover elevações transitórias das glicemias, e então a combinação de história prévia de diabetes e glicemias de jejum acima do valor de corte diagnóstico, que é de 126mg/dL (ALBERTI e ZIMMET, 1998) superestimam o diagnóstico do distúrbio glicêmico.

Para resolver este dilema, optou-se por buscar a confirmação do diagnóstico de diabetes para aqueles pacientes que apresentassem glicemia de jejum $>126\text{mg/dL}$ mas sem história de diabetes, através de uma segunda dosagem seis semanas ou mais, depois da entrevista, caso o paciente permanecesse sob internação hospitalar, ou oito semanas depois de sua alta hospitalar. Neste último caso através de protocolo de procura, executado por um único pesquisador (DPL), em que se buscava, por telefone, a confirmação de diagnóstico médico para a condição metabólica, admitindo-se que todos os pacientes procurariam assistência médica após evento de tal gravidade. Apenas aqueles confirmados por avaliação médica eram então catalogados como diabéticos. Todos os outros pacientes, mesmo os não sobreviventes antes de completar a 6ª semana de internação (1 paciente), ou após a alta (2 pacientes) ou havendo impossibilidade de se obter informação (também apenas 1) foram diagnosticados como não-diabéticos, e portadores de intolerância à glicose de jejum.

Os resultados de prevalência de diabetes mellitus e de pacientes com glicemias de jejum alteradas (GJA) definidas aqui como valores entre 110mg/dL e 126mg/dL ou maiores que 126mg/dL mas não confirmados como diabéticos, são mostrados na TAB.9. Além dos 29% diabéticos, houve 11% com glicemia de jejum alterada. Assim, de todos os pacientes no seu primeiro IAM, 40% [28,5;42,1] apresentavam uma importante alteração glicêmica, fosse pelo diagnóstico de diabetes confirmado, ou pela presença de GJA. Também é interessante notar que a média de glicemias dos não diabéticos, e aqui incluindo aqueles com GJA, se deu em torno de 100mg/dL ($96,7 \pm 1,45$), com o 75º percentil de $104,0\text{mg/dL}$ havendo, aparentemente, uma separação entre duas populações distintas, a diabética e a não diabética, através dos valores normais de glicemia de jejum atualmente propostos (ADA, 2004). Esses resultados são reforçados pelos valores de glicohemoglobina, uma avaliação laboratorial que mede as glicemias de um período anterior de até três meses (DCCT,1987) e que se apresentam expressivamente mais elevados entre os diabéticos, como era de se esperar, mas com valores inteiramente dentro de uma faixa normal entre os não diabéticos e aqueles com GJA, sem haver portanto um gradiente entre eles, novamente sustentando a suspeição de duas

populações distintas entre os pacientes infartados, com respeito ao distúrbio glicêmico. Os resultados comparativos serão apresentados no estudo de desenho2.

O atendimento ao segundo objetivo deste estudo, a avaliação pela anamnese do tempo de diagnóstico de diabetes, é mostrada na TAB.10. Aqui se percebe que dos pacientes diabéticos que sofreram o primeiro IAM, 22,4% [12,9;35,6] tiveram seu diagnóstico durante a catástrofe cardíaca e, mesmo aqueles que já sabiam do seu diagnóstico de diabetes, também 22,4% conheceram-se portadores da doença apenas nos últimos doze meses antes do trágico evento. Sabendo-se ser o diabetes uma doença crônica, e que muitas de suas lesões ocorrem após longos anos de duração do distúrbio metabólico, somente 29,3% [18,4;42,9] tinham seu diagnóstico há mais de cinco anos. Tomados numa avaliação global, 13% desta amostra de 200 indivíduos em seu primeiro IAM, provindos da região metropolitana de Belo Horizonte, eram portadores de diabetes cujo diagnóstico se fez recentemente, no último ano.

TAB.9 Medidas do metabolismo glicídico entre 200 pacientes no seu primeiro episódio de Infarto Agudo do Miocárdio

Estado metabólico	Frequência (%) (IC95%)	Média±DP das glicemias	Percentil 75 glicemias	Média ±DP glicohemoglobina A1c
<i>Diabetes mellitus*</i>	58(29%)	160,0±53,3mg/dL	183,5mg/dL	8,24±2,3%
<i>Diabetes não diagnosticado</i>	142(71%)(64,1-77,1)	96,77±16,5mg/dL	104,0mg/dL	5,7±0,5
Glicemia de jejum alterada**	22(11%)(7,1-16,4)	127,8±13,6mg/dL	137mg/dL	5,75±0,42%
SUB TOTAL com alterações glicêmicas	80(40%)(33,2-47,1)	151,8±48,5mg/dL	173,0mg/dL	7,49±2,2
SUB TOTAL sem alterações glicêmicas	120(60%)(52,8-66,7)	91,4±9,4mg/dL	98,5mg/dL	5,72±0,51%
TOTAL	200	115,9±3,02mg/dL	131,0mg/dL	6,59±1,88%

* Diagnóstico médico de Diabetes; uso de antidiabéticos; glicemia >126mg/dL confirmada posteriormente

** Glicemia jejum >110mg/dL e <126mg/dL, ou >126mg/dL sem confirmação posterior.

TAB.10. Tempo de diagnóstico de diabetes, detectado ao acaso, em pacientes no seu primeiro episódio de Infarto Agudo do Miocárdio.

Tempo de diagnóstico*	Nº e Frequência(%)entre todos os casos	Frequência (%) e IC95% entre os casos de DM	Percentual acumulado entre diabéticos
Ao infarto	13(6,5%)	22,4%(12,9;35,6)	
Até 1 ano antes	13(6,5%)	22,4%(12,9;35,6)	44,8%
Entre 1 e 5 anos	15(7,5%)	25,8%(15,6;39,3)	70,6%
Mais de 5 anos	17(8,5%)	29,3%(18,4;42,9)	100
Total	58(29%)	100	
Sem diabetes	142(71%)		
Total	200		

*Para critérios, ver texto

Assim, 44,8% [32,0;58,3], portanto quase a metade dos pacientes diabéticos no seu primeiro episódio de infarto agudo do miocárdio, teve seu diagnóstico no último ano que antecedeu o grave acidente.

5.4. Discussão do primeiro estudo

O estudo foi construído para se estimar a prevalência de diabetes mellitus numa amostra de pacientes da região metropolitana de Belo Horizonte que sofreram um primeiro infarto agudo do miocárdio, e seu número foi delimitado a partir de uns poucos dados nacionais desta prevalência, retirados de estudos não dirigidos especialmente para este fim mas que consideraram diabetes em conjunto com outros fatores de risco cardiovascular, tais como os estudos FRICAS (DA SILVA et al., 1998), AFIRMAR (PIEGAS, et al., 2003), e INTERHEART (YUSUF et al., 2004). O cálculo de amostra, sustentado nesta prevalência, foi usado também para aferir a de outros fatores convencionais e emergentes e, como é muito significativa sua prevalência, julgamos poder se fazer para eles também uma estimativa aceitável a partir do número de pacientes pesquisados, mesmo sendo necessária alguma concessão na precisão e nível de confiança do estudo. Examinou-se então 200 casos de pacientes com IAM, em dois hospitais da região metropolitana de Belo Horizonte.

Esses hospitais atendem a uma população com características peculiares, e por isto o propósito de seu uso. O HGIP é o hospital de referência para a população previdenciária do Estado de Minas Gerais, e sua clientela é exclusiva de funcionários públicos, ativos e aposentados. Conseqüentemente abrange uma população de certa forma delimitada, com respeito a algumas características como idade, emprego, renda e atenção à saúde antes do evento, e portanto adstritos a um segmento do sistema suplementar de atenção à saúde do Brasil. Quanto ao PROCORDIS, essa é uma estrutura especial criada dentro do complexo hospitalar da Santa Casa de Misericórdia de BH para receber pacientes atendidos pelo sistema público de saúde, provindos da região metropolitana, acometidos pelas doenças cardiovasculares, após as primeiras intervenções nos atendimentos de emergência. Dos pacientes examinados, 25% provinham do HGIP e 75% do PROCORIS.

Como foram aceitos pacientes com infarto agudo do miocárdio com ou sem supradesnivelamento do segmento ST, seu diagnóstico foi cuidadosamente analisado, mesmo após as definições prévias nos atendimentos de urgência, considerando-se os possíveis erros diagnósticos que ocorrem quando se usa como referência as alterações enzimáticas pelas possibilidades de suas elevações espúrias, tanto da CK-MB como da troponina I (LEE e CANNON, 2005). Por isto, os diagnósticos somente foram aceitos após sua confirmação pela equipe de plantão das UC, independente do tratamento previamente realizado à internação.

Apesar da busca por uma meta numérica de pacientes, por contingência organizacional dispúnhamos de prazo demarcado, que não interferiu nos exames. A dosagem de creatinina foi elemento de seleção, e todos os pacientes tiveram valores <1,5mg/dL, exceto dois, com creatinina igual a 1,7mg/dL mas com clareamento calculado >50ml/plasma/min. As características étnicas e sociais desta amostra não diferem da população brasileira (<www.gapminder.org>; IBGE,2007), e os 7% com níveis superiores de escolaridade são semelhantes ao FRICAS. Também de se notar a taxa de desempregados, 10%, um pouco abaixo da média da população metropolitana (DIEESE,2006), e a grande maioria com parceria afetiva.

5.4.1. Fatores de risco convencionais e ITB.

Quanto aos fatores convencionais, o sexo masculino predominou numa relação 2:1 semelhante ao já demonstrado nos estudos nacionais e em todas as populações do mundo, mesmo com variações destas proporcionalidades (YUSUF et al., 2004). Nesta amostra, a média de idade foi de $57,6 \pm 11,4$ anos, e mais elevada para as mulheres, mas a mediana feminina foi de 56,5 e a masculina de 57,5 anos. Estes resultados são bastante consistentes com os estudos nacionais e nos coloca em posição intermediária entre aquelas regiões do mundo com os infartados mais jovens (Sul Asiáticos e Oriente Médio) e os mais idosos (Europa, China), como revelou o INTERHEART. Houve 9 casos em idade menor que 40 anos, dos quais 6 masculinos, proporção que também segue a tendência mundial e a FIG.5 mostra o *box-plot* da distribuição da idade por sexos. Esta distribuição da faixa etária, com seu intervalo de dispersão em torno de 10 anos, pode orientar políticas públicas de prevenção.

A prevalência de história familiar positiva (58,5% [51,3;65,3]) deve ser analisada com cuidado. No método utilizado, considerou-se positiva qualquer declaração sobre história materna ou paterna de infarto, AVE ou angina. A precisão de uma informação auto-referida sobre história familiar para DCV foi testada em descendentes da população FRAMINGHAM (MURABITO et al., 2004), e os valores preditivos encontrados não foram satisfatórios. Entretanto, um estudo de coorte com milhares de indivíduos com história positiva em seus parentes de primeiro grau, mostrou que o risco familiar é independente e responderia por 15% dos casos de IAM (ANDRESDOTTIR et al., 2002).

A contribuição da hipertensão arterial em nossos pacientes obtida pela informação do seu diagnóstico ou tratamento foi de 59,5% [52,3;60,3]. Apesar de ter sido aferida, seus valores não foram analisados para este desenho porque o tratamento de pacientes na fase aguda do IAM implica em intervenção direta nesta variável. Compara-se aos estudos nacionais, mas INTERHEART mostra uma prevalência menor, provavelmente determinada pela abrangência de sua amostragem global.

O mecanismo essencial para a manutenção da pressão arterial elevada é o aumento da resistência arterial periférica, e o Índice Tornozelo Braquial (ITB) é um método proposto como de maior precisão para esta avaliação (ABOYANS et al., 2004; MACDERMOT et al., 2003). Nos pacientes da amostra, entretanto, a medida do índice com valores entre 0,9 e 1,3, revelando provável ausência de DVP, foi de 69%[62,0;75,2] e apenas 4% a tiveram grave e 26,5% moderada. É preciso considerar que em nossa classificação foi atribuída aos valores maiores que 1,3 a categoria de doença, e não de “calcificação das paredes arteriais” como é sugerido (MOHLER,2007). Embora todos os examinadores tivessem sido especialmente treinados, é importante o relato da literatura de coeficientes de variação de até 15%.

Parece haver uma discrepância entre o que ocorria no ambiente coronariano e a situação arterial no território periférico, mas é preciso considerar que o ITB apesar de ter boa correlação com o estado funcional dos membros inferiores e ser uma medida de sua perfusão arterial (MCDERMOTT et al., 2002), não necessariamente estima o grau de lesão aterosclerótica coronariana e, principalmente, não vê a instabilidade de suas placas. O índice faz o diagnóstico de aterosclerose avançada nos membros, mas não contempla outros territórios concomitantemente, e os pacientes também assim o avaliam (MCDERMOTT et al.,2003). O ITB tem-se revelado um aceitável fator de risco para doenças cardiovasculares em velhos e, principalmente, quando a medida é a mortalidade (VOGT et al.,1993; KULLER et al.,1995). Esta discrepância foi interpretada como uma confirmação de que a instabilidade das placas coronarianas não depende exclusivamente da gravidade e extensão da aterosclerose, mas esta dedução precisa ser testada por um método comparativo.

O tabagismo já foi suficientemente declarado como inimigo mortal de nossa sociedade (WHO,2005), e as prevalências de 70% de fumantes atuais ou passados entre nossos pacientes, dos quais 36,5% ainda sob intoxicação ativa, justificam o repto.

5.4.2. Variáveis comportamentais e clínicas

Não se encontraram parâmetros de comparação quanto à locomoção urbana, como fator de risco avaliado em doenças cardiovasculares. As bases de dados pesquisadas (Google Acadêmico, PubMed Medline, WebSpirs, ISI WEB, SCOPUS, LILACS, BIREME, COCHRANE) não mostram qualquer referência a “urban locomotion” e “myocardial infarction”. É sabido, entretanto, que atividades físicas de pequena monta, tanto no trabalho (KANNEL et al.,1986) como caminhadas de 30 minutos/dia são suficientes para alterarem significativamente os valores de medida de risco cardiovascular (KELLEY et al.,2001; TULLY et al.,2005), ou até mesmo de 10 minutos/dia (MURPHY et al.,2002) e podem, com certeza, serem realizadas por qualquer grupo social (SIEGEL et al. 1995).

No Brasil, o estudo FRICAS constatou haver uma relação positiva entre a ocorrência de IAM e as condições socio-econômicas, pois que havia uma associação significativa entre o fato de se possuir casa e carro e a presença da doença cardíaca. Baseados nesta lógica os pacientes foram avaliados quanto ao hábito de se locomoverem no espaço urbano, utilizando prioritariamente o ônibus ou o automóvel, considerando que o uso do ônibus exige, ao menos, pequenas caminhadas. Observou-se então que quase metade deles, 44,5% [37,5;51,7] usam o carro, ou quase não saem de casa. Também, metade destes pacientes admite exercer “pequenas” atividades físicas, no trabalho e/ou em casa. Entretanto, a correlação entre estas duas variáveis mostrou não haver associação entre elas (p -valor=0,803 para χ^2 de Pearson, analisada em toda a amostra examinada que compunha os três estudos – dados não apresentados), assumindo-se então que cada uma meça uma condição particular. Ao se avaliar um outro comportamento de risco correlacionado, que é a não realização de exercícios físicos regulares, aqui mensurados como a prática regular de pelo menos 3 horas de atividade na semana fora do trabalho ou da casa, constatou-se ser de prevalência muito baixa, de 18%[13,1;24,2].

O ronco, pelo nosso método, foi usado como equivalente da síndrome de apnéia do sono, que já se mostrou relacionada aos acidentes encefálicos e

morte súbita (YAGGI et al.,2005), confirmando propostas anteriores (PARISH e SHEPARD, 1990). É freqüente, mas muitos não roncam (11%).

A presença de febre algumas semanas ou dias antes do IAM tem sido consistentemente relatada, às vezes com valores elevados para sua chance de ocorrência (CLAYTON et al.,2005). Encontrou-se sua prevalência em 17% [12,2;23,1], muito semelhante aos dados da literatura, sugerindo a presença de inflamação precedendo a instabilidade das placas, mas necessitando de dados comparativos mais consistentes para uma afirmação.

O uso moderado de álcool etílico já não surpreende os pesquisadores quando se revela como um fator protetor para a incidência de eventos cardiovasculares ou sua mortalidade (CAMARGO et al.,1997; REHM et al.,1997), e com gradação de efeitos em relação à freqüência e quantidade, pois que doses diárias são mais protetoras que o consumo ocasional (McELDUFF e DOBSON,1997). Entre os pacientes, 65,5%[58,4;71,9] não relataram uso de álcool e 17,0%[12,2;23,1] disseram de um consumo menor que duas doses/semana. A aplicação do questionário “CAGE” pode ter revelado possíveis alcoolistas em 7,5% desta amostra.

A pesquisa sobre a dieta se limitou ao tipo de óleo mais utilizado para cozinhar os alimentos e o consumo de banha de porco. Esta apareceu em 21% da amostra, enquanto é predominante o consumo de óleos vegetais industrializados. O uso de frutas e vegetais, que já recebeu defensores históricos de peso como JEREMIAH STAMLER e ANCEL KEYS, especialmente em contraposição à dieta ocidental globalizada, não foi pesquisado porque não nos julgamos aptos a discrimina-lo pela nossa metodologia.

5.4.3. Variáveis psico-emocionais.

Consideraram-se, para efeito de análise, as variáveis psico-emocionais separadamente do estresse, no trabalho ou em casa. A opinião popular, e as artes, são bastante consistentes na afirmação de que os fatores psicológicos e

sociais são determinantes da catástrofe cardíaca. O método científico não consegue, entretanto, resolver de forma definitiva esta sugestão social, apesar de empenhar muitos esforços (BIBLIOTECA COCHRANE, 2007). Isso ocorre porque, comparadas aos outros fatores maiores, as variáveis psicológicas e emocionais são difíceis de serem medidas objetivamente, são inter-relacionadas, são mutáveis com o tempo e com as evoluções culturais e, mesmo as referências para um determinado método, ao serem aplicadas, esforçam-se para se mostrarem inconstantes na vigência de sua aplicação. Conseqüente ao esforço, há diversas concepções para esta abordagem (HEMINGWAY e MARMOTT, 1997).

Entretanto, como fator de risco, as variáveis emocionais teriam um grande privilégio sobre os outros fatores biológicos porque poderiam avaliar a vulnerabilidade dos pacientes de forma global, e não apenas suas placas ateromatosas instáveis. Entretanto, é mesmo possível que não sejam capazes de avaliar, sequer, a presença de aterosclerose.

O método foi simplificado e considerou-se que as variáveis *estresse*, *autonomia* e *controle-constrangimento* poderiam medir um “estado psicológico”, uma condição que perpassava a vida das pessoas num *continuum*, com obscura delimitação de tempo, quase se constituindo numa virtude ou vício, mesmo que seu instrumento de mensuração os remetesse à memória do ano anterior. Seriam, para aqueles indivíduos, as referências de seus perfis e estruturas psicológicos, em analogia às placas de aterosclerose, as referências biológicas de suas lesões. Ao lado destas variáveis, avaliaram-se também outros fatores de referência psicológica, mas que pudessem ter sido instalados recentemente, no último ano, tais como as *experiências traumáticas no último ano*, a *depressão*, e as dificuldades financeiras, que chamamos de *estresse financeiro*. Ao menos quanto ao tempo, seriam coexistentes com a instabilidade das placas ateroscleróticas.

O estresse, portanto, foi avaliado a partir do viés clínico, como é habitualmente descrito pelos pacientes na prática médica, procurando somar as experiências domiciliares com as do trabalho, e sua prevalência tomou metade de nossos

pacientes. Apesar de quase sempre ser relacionado entre os fatores de risco, sua reprodutibilidade é limitada pelas dificuldades de sua padronização e mensuração (DEEPA et al.,2001), mas as duas últimas décadas acumularam evidências de sua importância no risco coronariano (SIHM et al.,1991; HEMINGWAY e MARMOT,1999). Metade dos pacientes desta amostra revelaram seus estados estressantes, no trabalho ou em casa. Em contraposição, não parecem ter muitos problemas de autonomia em suas vidas, pois que 65,5%[58,4;71,9] a têm muito grande ou total.

A medida de controle-constrangimento foi realizada transformando em variável escalar as respostas a um questionário de seis perguntas, cada uma ordenada em 5 categorias, versando sobre sensação de controle e constrangimento em vários aspectos da vida. Sem dúvida uma rude simplificação. Entretanto, modelos semelhantes foram usados em alguns estudos nos países europeus orientais pós-comunistas, para avaliar determinantes de desigualdades sociais, entre eles a sensação de controle sobre a vida, ou *locus* de controle, ou percepções sobre a qualidade da saúde (BOBAK et al.,2000; LACHMAN e WEAVER,1998). A construção realizada mostrou uma aceitável consistência interna, medida para todos os pacientes dos três estudos, com um coeficiente alfa de Cronbach de 0,602 e coeficiente de correlação intraclasse com $p < 0,001$. Como mostra a FIG.3 os pacientes admitiram, mais freqüentemente, possuírem um maior sentimento de controle e menos constrangimento. É preciso analisar este resultado com cuidado, pois que estas sensações são bastante subjetivas e culturalmente determinadas, e geralmente podem ser influenciadas por forças sociais superiores, de governos ou de grupos sociais.

Quanto às variáveis psicológicas confessadas no último ano, a depressão esteve ausente em 44,5% dos pacientes e quando somada à sua forma leve, compreendeu 56% deles. Também, mais da metade teve uma ou mais experiências traumáticas no ano anterior, 52,5% do total, e relativamente poucos tinham um estresse financeiro muito alto.

O desenho de estudo, por não ser comparativo, não permite outras conclusões além de sua descrição, mas seu cotejo com os resultados globais do

INTERHEART (ROSENGREN et al.2004) pode fornecer mais confiança para interpretar esta estatística descritiva, especialmente quanto a estas variáveis psicológicas. Neste estudo de caso-controle, seus resultados são expostos como razão de chances, mas comparamos suas prevalências fornecidas para a América do Sul e México. Nele, o estresse foi revelado por 40,2%, próximo de nossa prevalência e a depressão em 34,9%, enquanto o grupo estudado esteve grave ou moderadamente deprimido em 44%. Apresentada de forma global, 57,6% dos pacientes INTERHEART não tiveram qualquer experiência traumática no último ano, ao contrário de nossos 47,5%. A comparação estatística não é possível pelas naturezas das amostras, mas parece que os pacientes estudados tiveram uma carga de comprometimentos psicológicos um pouco maior que a dos pacientes INTERHEART examinados para aquela região geopolítica. A recente publicação do braço latinoamericano do INTERHEART (LANAS et al.,2007) confirma estes dados, ao colocar o Brasil com o maior valor de risco populacional atribuível para estresse (PAR=43,8%). As comparações para a variável controle-constrangimento não são possíveis porque foram apresentadas em quartis.

5.4.4. Variáveis metabólicas.

A obesidade e especialmente a obesidade abdominal, é um fator independente para DCV (WEISS et al.,2004). Há uma relação direta entre a obesidade e a resistência periférica à ação da insulina para a utilização da glicose e ácidos graxos, freqüentemente levando à eclosão do diabetes mellitus. Esta resistência insulínica, com a hiperinsulinemia e hiperglicemia associadas, podem causar disfunção endotelial, um perfil lipídico alterado, hipertensão arterial e inflamação vascular, todos eles levando à aterosclerose e às DCV (DeFRONZO e FERRANINI,1991; LINDSAY e HOWARD, 2004). A resistência à insulina é um distúrbio geneticamente determinado, em que há uma redução da sensibilidade das células beta à glicose e dos tecidos à insulina (DeFRONZO et al., 1979) e se expressa como diabetes definitivo quando há estímulos metabólicos oportunos, principalmente a obesidade, mesmo já na adolescência (WEISS et al., 2004). A medida da resistência periférica à insulina exige métodos de execução complexa como o “clamp” de insulina

(DeFRONZO, 1979), em que concentrações de insulina e glicose são medidas em intervalos regulares, durante infusão venosa de glicose, até se alcançar um valor de insulinemia e glicemia estáveis. A partir do percentil em que se encontra cada indivíduo estabelece-se sua condição de maior ou menor resistência insulínica.

A medida da obesidade que melhor se aproxima ao seu efeito como fator de risco coronariano é a medida da cintura abdominal ou sua relação com a medida dos quadris, a relação cintura/quadril, e não o índice de massa corporal (IMC) (NCEP ATP III,2002; KRAGELUND e OMLAND,2005; YUSUF et al., 2005). A Federação Internacional de Diabetes estabeleceu a medida da cintura abdominal como o elemento mais simples de avaliação da resistência periférica à ação da insulina, melhor mesmo que a relação cintura/quadril (POULIOT et al.,1994), e sugere a determinação étnica desse valor para efeito de abordagem diagnóstica e preventiva da síndrome metabólica na prática clínica (ALBERTI et al., 2006), apontando os valores de corte diagnóstico, para a etnia européia, sendo ≥ 94 cm homens e ≥ 80 cm para mulheres. Para outras etnias há propostas aos sul-asiáticos e chineses (≥ 90 cm e ≥ 80 cm, homens e mulheres, respectivamente) (TAN et al.,2004) e para os japoneses haveria uma inversão de medidas quanto ao gênero (≥ 85 cm homens e ≥ 90 cm mulheres). Para os americanos do sul e central, a proposta será usar as medidas asiáticas do sul até que dados mais específicos sejam obtidos. O NCEP ATPIII, estabeleceu um valor de ≥ 102 cm para homens e ≥ 88 cm para mulheres para o diagnóstico da síndrome metabólica, mas considerou a possibilidade diagnóstica para a síndrome com valores de cintura limítrofes, para homens de algumas das etnias americanas.

Não há estudos brasileiros para essa referência e as informações e práticas médicas daqui têm sido baseadas nas medidas de outras populações, definitivamente de outra origem étnica. Os estudos filogeográficos brasileiros revelam nossa exuberante diversidade genética em que a imensa maioria da patrilinhagem é européia e a imensa maioria da matrinhagem é africana ou ameríndia (PENA, 2002). Mantidos os valores propostos pelo NCEPIII, poderíamos deixar de diagnosticar um contingente significativo de indivíduos

portadores da síndrome metabólica, e perder a oportunidade de intervenção preventiva, independentemente das críticas que a síndrome sofre hoje. Nossos resultados atuais avaliam, não comparativamente, as medidas da cintura abdominal em uma população que sofreu o evento que se quer evitar, o infarto agudo do miocárdio. Nessas circunstâncias, essas medidas, se não estabelecem os valores de corte para nossa população a partir dos quais nos referenciaríamos para o diagnóstico da síndrome metabólica, ao menos revelam, com segurança estatística, as medidas em que se encontram pacientes com IAM, provindos daquela região.

Assim, as medianas de 93,5 cm, para homens e mulheres, devem estar acima dos valores cuja meta devemos buscar na população saudável. É importante notar a semelhança de medidas para os dois sexos, diferente do que acontece em outras etnias, em que as medidas masculinas, até agora aferidas, são maiores que as femininas exceto para a etnia japonesa cujos valores são opostos. Para os pacientes brasileiros, pelo menos para a população de Belo Horizonte, esses resultados sugerem um valor único, para ambos os sexos. Para uma idéia da dispersão destes valores, a média e sua variação foram de $93,1 \pm 11,7$ cm para homens e de $93,4 \pm 12,5$ cm para as mulheres, com percentil 75 de 101,0 cm e 102,5 cm, e um percentil 25 de 86,5 cm e 85 cm, para homens e mulheres, respectivamente. A proposta é de que, até que se tenha uma medida populacional segura, dever-se-ia usar um valor de corte semelhante ao proposto para as etnias orientais (TAN et al., 2004), e para homens e mulheres um valor ≥ 90 cm seria a referência para o diagnóstico da síndrome metabólica, ao menos para a população metropolitana de Belo Horizonte.

Os valores de lípidos mostram resultados contrastantes com os estudos nacionais e com as recomendações da Federação Internacional de Diabetes (ALBERTI e ZIMETT, 2006), NCEP III e as Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SANTOS, 2001; SPOSITO et al., 2007) estando abaixo dos resultados dos estudos FRICAS e AFIRMAR. Não há comparação com INTERHEART pois que este trabalhou

com as razões apoB/apoA1, e não apresentou seus resultados de colesterol fracionado.

Antes de se analisar estes dados laboratoriais é preciso considerar suas medidas na vigência do IAM, uma recomendação negativa em diversas orientações referenciais (SANTOS, 2001). O principal óbice para estas mensurações é a interferência da reação inflamatória aguda nos valores das frações lipoprotéicas do colesterol, especialmente do HDL-C, pois que sua medida será a referência para a medida de LDL-C através da fórmula de Friedwald. Diversos estudos mostram haver uma redução transitória, mas significativa, dos valores de LDL-C, HDL-C e colesterol total, e uma elevação dos triglicérides, a partir do terceiro dia do evento, com seu nadir em torno do nono dia (WATSON et al., 1963; CHAMSI-PASHA,1989;RYDER et al.,1984;BRUGADA,1996), e com recuperação dos valores basais a partir do terceiro mês. Mesmo havendo discordâncias quanto às frações que se alteram (HELDENBERG et al., 1980), a plausibilidade biológica deste achado são as interferências sofridas pelas lipoproteínas na vigência de processos inflamatórios sistêmicos, pois que se comportam como substâncias de fase aguda (ROSENSEN,1993,VAN LENTEN et al.,2006).

A revisão destas alterações (ROSENSEN, 1993) indicou que as reduções do colesterol total ocorrem em torno do 4º ou 5º dia, em até 47% abaixo dos valores basais, a LDL-C e HDL-C têm seu nadir no 7º dia pós IAM com concentrações reduzidas em 48% e 30% respectivamente. Nesse tempo, os triglicérides também aumentam sua taxa acima do valor basal em até 58%. As recomendações específicas para pacientes na vigência do infarto agudo do miocárdio foram estabelecidas pelo Programa Nacional de Educação para o Colesterol, dos Estados Unidos (WARNICK e WOOD,1995) e afirmam que, se as medidas forem feitas menos de 12 semanas após o IAM, os valores podem estar um pouco inferiores ao valor basal daqueles pacientes.

Não foi possível, neste estudo, dosar as lipoproteínas no espaço de 24 horas após o episódio agudo, considerando a proveniência de múltiplos locais de atendimento emergencial e das condições que se dispunha para a engenharia

da pesquisa. O estudo FRICAS analisa apenas o colesterol total, que se encontra acima dos valores deste estudo, mas não especifica o período de coleta das alíquotas. O estudo AFIRMAR coletou suas alíquotas nas primeiras 24 horas pós IAM, uma explicação para seus valores mais elevados em relação aos deste estudo, mas seus resultados estão compreendidos dentro da variação de nossas médias, para todas as frações.

Entretanto, alguns estudos revelam que as razões entre o colesterol total e HDL-C (COL/HDL) e entre LDL-C e HDL-C podem ser usados como preditores de eventos cardiovasculares, e não apenas seus valores absolutos (CASTELLI,1984; LINN et al.,1991). Na fase aguda do IAM estas razões entre as frações de colesterol parecem estar mais bem correlacionadas aos seus estados basais pré-IAM que os valores absolutos (WATTANASUWAN et al.,2001). Em nossos casos, essa razão esteve em média $5,5 \pm 1,8$ para a razão COL/HDL e $3,5 \pm 1,4$ para a razão LDL/HDL (dados não apresentados), valores $>4,5$ e $>2,5$, respectivamente, relatados como de correlação positiva com os eventos das DCV (CASTELLI,1984; LINN et al.,1991).

Também deve ser considerado que o uso de estatinas, como protocolo de tratamento para todos os pacientes com IAM ainda na vigência de sua internação hospitalar (BRAUNWALD et al.,2002), pode promover interferência nas dosagens de lípidos, particularmente da fração LDL-C. O estudo MIRACL (SCHWARTZ et al.,2001), avaliando a atorvastatina nos eventos coronarianos agudos, atesta essa ação, mas com impacto significativo somente seis semanas depois do início da medicação.

5.4.5. Diabetes mellitus e metabolismo glicêmico.

As DCV são a principal causa de morte em pacientes diabéticos (KANDEL e McGEE, 1979; KROLEWSKI et al., 1987; STAMLER et al.,1993;BROWNLEE et al, 2003), e quando comparados aos não-diabéticos acometidos por IAM, aqueles estão muito mais propensos a falecer do que estes (ABBUD et al.,1995). Quando se faz uma abordagem dirigida ao seu diagnóstico, sua prevalência entre os pacientes infartados aumenta dos convencionais 15 a 20%

(FRAMINGHAM, INTERHEART, AFIRMAR) para próximo de 30%, como ocorreu na amostra estudada, e em outros poucos estudos semelhantes (NORHAMMAR et al.,2002; TERNEZ et al.,2001). Assim, a prevalência de diabetes na vigência do IAM é subestimada quando buscada apenas através da anamnese e, deste modo, pode não ser desvendado seu diagnóstico. Com efeito, não há uma conduta rotineira entre as equipes médicas de atendimento aos infartados para o diagnóstico de diabetes, e as elevações de glicemias em cifras não diagnósticas são reputadas como secundárias à fase aguda de uma doença grave, e admitidas como transitórias. Esta conduta pode determinar consequências danosas ao paciente infartado, sabendo-se de sua evolução mais conturbada com maior mortalidade entre os pacientes diabéticos com IAM, mesmo após sua alta hospitalar. Nossos dados mostraram que uma porcentagem significativa, de 6,5%, dos pacientes no seu primeiro infarto agudo do miocárdio tem seu diagnóstico de diabetes mellitus eclodido na vigência da catástrofe.

Entre os dados não mostrados, dos 20 pacientes inicialmente revelados com glicemias de jejum acima de 126mg/dL, sete (35%) não se confirmaram diabéticos na avaliação posterior, dos quais um por morte e outro por perda.

Também significativa é a prevalência de alterações do metabolismo glicêmico, tanto diabéticas como não diabéticas, nesta amostra. Somando-se os diabéticos, com diagnóstico confirmado, aos 11%, com glicemia de jejum alterada, tem-se que 40%[28,5;42,1] dos pacientes apresentavam alteração deste metabolismo. Há um somatório de evidências sugerindo haver uma evolução mais grave nos pacientes infartados com alterações glicêmicas, mesmo não diabéticas, incluindo-se um aumento da mortalidade (WEI et al., 1998;COUTINHO et, al. 1999; MARKKU, 1999; LEVITAN et al.,2004; CERIELLO, 2005), o que tem promovido a procura de tratamento insulínico nesses casos, ainda sem resultados definitivos convincentes (MALMBERG et al. 2005).

A dosagem de glicohemoglobina A1c é uma avaliação da média das glicemias nas doze semanas anteriores à sua mensuração (DCCT,1987). Seu resultado

na amostra, se foi capaz de dividir o grupo diabético do não diabético, não separou aqueles com glicemia de jejum alterada dos que não apresentavam alterações glicêmicas, ambos com valores praticamente idênticos, e não revelando um gradiente. Estes resultados são bastante semelhantes aos de outros estudos (TENERZ, et al., 2001), sugerindo não ser a glicohemoglobina um marcador do distúrbio glicêmico no IAM. Essas avaliações estão sob investigação, e o papel da glicohemoglobina A1c nas DCV ainda não está definido, alguns estudos sugerindo ser a glicohemoglobina um fator de risco cardiovascular independente (SINGER et al., 1992; KHAW et al., 2004; SELVIN et al., 2005), mas sem afirmações seguras (SELVIN et al., 2004).

O método usado para o diagnóstico de diabetes se fez amparado nas determinações da OMS (ALBERTI e ZIMMET, 1998) e ADA (ADA, 2007) que preconizam três possibilidades diagnósticas: uma glicemia ao acaso maior que 200mg/dL acompanhada de sintomas, uma primeira dosagem de glicemia de jejum maior que 126mg/dL seguida de uma segunda dosagem de glicemia de jejum também com estes cortes, ou seguida por um teste de tolerância à glicose.

É explicitamente anotado que as segundas dosagens sejam realizadas em outro dia, sem indicação temporária precisa. Não há informação sobre quanto tempo seria necessário esperar para que um possível efeito transitório sobre as glicemias em pacientes infartados se desvanecesse, e os estudos que abordaram esta questão (TENERZ et al., 2001; NORHAMMAR et al., 2002) fizeram nova medida glicêmica através do teste de tolerância à glicose dois a três meses depois. Nossa espera de 8 semanas após a alta hospitalar, para se ter um diagnóstico médico de diabetes, ou de seis semanas permanecendo sob internação, parece portanto justificada, mas a melhor conduta seria realizar um teste de tolerância oral à glicose.

É preciso considerar que os valores de glicemia propostos para o corte diagnóstico de diabetes são estabelecidos com referência às complicações retinianas (ADA, 2007), uma consequência de patogênese microvascular e que

os riscos de DCV, de patogênese macrovascular, estão presentes mesmo em pacientes com hiperglicemias não diabéticas.

O segundo objetivo principal deste estudo foi obter, através da anamnese dirigida, a informação sobre o tempo de diagnóstico de diabetes, fornecido por profissional médico. Ao contrário dos outros fatores de risco convencionais não naturais e não comportamentais, o diabetes mellitus e os fatores psico-emocionais seriam aqueles que poderiam ser medidos a partir de um limite temporal razoavelmente demarcado. Suas desvantagens são de que ambos são auto-referidos, e portanto têm aí um importante viés analítico. Entretanto, o diagnóstico de diabetes mellitus sempre se acompanha de orientações médicas ou de uma proposta terapêutica farmacológica, reduzindo assim sua inconsistência de memória. Além disso, o diabetes mellitus pode ser diagnosticado tanto através de um marcador bioquímico, a glicemia, como através de uma sintomatologia, caracterizando assim uma síndrome clínica diferente de todos os outros fatores de risco cardiovascular.

Em 22,4% [12,9;35,6] dos pacientes diabéticos infartados, o diagnóstico de diabetes foi completado durante o IAM, e em outros 22,4% havia sido detectado por médico pelo menos doze meses antes do evento, de tal forma que 44,8%[32,0;58,3], quase metade da população diabética acometida pelo seu primeiro infarto agudo do miocárdio, teve seu diagnóstico ao tempo em que se tornaram pacientes instáveis (NAGHAVI et al.,2003, PART1 e PART2), juntamente com suas placas ateroscleróticas pré-trombóticas (OJIO et al., 2000; GOLDSTEIN et al.,2000). É também notável que 25,8%[15,6;39,3] tiveram seu diagnóstico sabido até cinco anos antes do evento, e apenas 29,3% se conheciam diabéticos há mais de cinco anos.

Há evidências de que o diagnóstico de diabetes do tipo 2 tenha um retardo estimado de cinco a sete anos (HARRIS et al. 1992) e de que até 50% dos indivíduos doentes não se sabem diabéticos (MALERBI e FRANCO,1992), e isto pode explicar parcialmente nossos achados caso se admita ser esta população semelhante a uma população diabética buscada ao acaso. Entretanto, a prevalência de diabetes em toda a amostra de infartados foi bastante maior que na população geral, quando buscada ativamente. No Brasil

foi inicialmente avaliada, há 15 anos, ser em média de 7,8%, com variações de até 17,4% (MALERBI e FRANCO,1992) e as últimas estimativas são de 16% (GEORG et al.,2005), metade da prevalência de nossa amostra. Parece ser, portanto, seguro afirmar que entre pacientes infartados, a prevalência de diabéticos é duas vezes maior que na população geral. Em verdade, essa é uma consequência das evidências disponíveis de que, além de diabetes confirmado, a hiperglicemia, mesmo não diabética, parece acompanhar o infarto agudo do miocárdio (COUTINHO et al.,1999).

Não há estudos que se arriscam a avaliar, retrospectivamente, um possível início de diabetes, a partir dos eventos finais da aterosclerose, pela própria natureza da imprecisão da tarefa. Os estudos de coorte avaliam a questão a partir do diagnóstico incidente do distúrbio metabólico até o surgimento do evento macrovascular, e estes eventos são o surgimento de angina, do IAM fatal ou não fatal e dos AVE, todos diretamente relacionados à aterosclerose, mas de delimitação temporal diferente e fisiopatogenia próprios. Até o momento, talvez o mais importante estudo de coorte em diabéticos do tipo 2 que procurou avaliar comportamentos, fatores de risco e diversos tratamentos com relação aos eventos microvasculares e macrovasculares, tenha sido o UKPDS, que recrutou 5102 pacientes em 23 centros da Inglaterra, de 1977 até 1991(UKPDS(33); UKPDS(34); GENUTH et al.,2003), e ainda continua produzindo resultados. O estudo, pela magnitude e complexa metodologia, apresentou importantes respostas, mas consolidou outras dúvidas (NATHAM, 1998). Em resumo, houve redução significativa das lesões microvasculares com o tratamento intensivo, mas sem repercussão significativa quanto à prevenção dos eventos macrovasculares. Nesse estudo, (TURNER et al.,1998 (UKPDS,23)), um grupo de 2693 indivíduos diabéticos que não apresentava evidências de doenças macrovasculares à entrada, analisado quanto ao surgimento de doença coronariana, IAM não fatal e IAM fatal, mostrou-se portador de uma concentração significativa de fatores de risco convencionais para DCV. Mostrou também a relação temporal entre o tempo de diagnóstico e a taxa de mortalidade padronizada naqueles pacientes diabéticos, mas não inferiu sobre o tempo de diagnóstico e o surgimento dos eventos.

Como já exposto, se não há evidências quanto à relação entre o tempo de diagnóstico de DM 2 e o surgimento de eventos cardiovasculares relacionados à instabilidade das placas ateroscleróticas, há entretanto um grande volume de evidências relacionando diabetes, gravidade da evolução clínica pós-IAM e elevações das glicemias antecipando o IAM e projetando sua gravidade (WEI et al., 1998; CERIELLO, 2005; CAPES, 2000). Recentemente, em seqüência às análises do UKPDS (STEVENS et al., 2004(UKPDS,66)), detectou-se haver valores maiores de glicohemoglobina A1c naqueles pacientes que evoluíram para a morte quando se infartavam ou eram acometidos de AVE, e os autores sugerem então haver um agravamento metabólico prenunciando o óbito.

A história natural das lesões diabéticas microvasculares, um fenômeno estrutural da membrana basal endotelial, é diferente da história natural das lesões macrovasculares, um fenômeno estrutural da parede arterial (LIMA, 2001). A patogenia do comprometimento microvascular guarda uma razoável proporcionalidade temporal com a duração do distúrbio glicometabólico (DCCT, 1997) e suas conseqüentes disfunções orgânicas (retinopatia, nefropatia e neuropatia) são proporcionais à intensidade destas lesões (BROWNLEE et al., 2003). No caso das lesões macrovasculares a proporcionalidade temporal se dá apenas pela extensão e gravidade da aterosclerose, mas os eventos funcionais de maior gravidade, ao menos quanto ao infarto agudo do miocárdio, seriam epifenômenos destas lesões, uma desestruturação subaguda de uma lesão estável, não estando diretamente relacionados ao seu tempo de duração.

Além disso, não parece haver um marcador explícito para o desencadeamento do distúrbio funcional conseqüente ao dano microvascular, que se desenvolve num *continuum* diretamente proporcional aos gradientes de uma permanente agressão glicometabólica, e que pode ser avaliado pelas medidas da glicohemoglobina, por exemplo. Mais do que essa avaliação, o controle glicêmico continuado promove prevenções primárias e secundárias dessas lesões. No caso do funesto, e muitas vezes letal, evento macrovascular, que é o infarto agudo do miocárdio, as conturbações metabólicas parecem se agravar ou se instalar pouco antes de sua eclosão, transformando o infarto e o distúrbio

glicêmico numa quase unidade de turbulência metabólica, propiciando a idéia de ser o IAM, pelo menos para grande parte dos pacientes acometidos, também causado por um desajuste metabólico. Assim, se diabetes mellitus pode ser considerado um equivalente vascular (NCEP,2002), sua recíproca pode ser verdadeira, e o IAM também ser considerado um equivalente metabólico.

Os resultados desta pesquisa sustentam uma antiga dúvida proposta em 1984 por JARRET (JARRET,1984), que a partir de uma revisão da literatura sugeria não haver correlação entre a duração do diabetes tipo 2 e a doença cardiovascular, e serem os diabéticos recém diagnosticados mais propensos às doenças coronarianas. Essa questão atravessa a atualidade, com a proposta do “solo comum” para diabetes e doença cardiovascular (STERN,1995; LOTUFO,2005), e torna-se a sustentação teórica da síndrome metabólica.

5.5. Limitações do estudo.

Há, entretanto, importantes limitações neste estudo. Primeiramente, por não haver um marcador preciso do início de diagnóstico de diabetes, ter que se fiar nas informações de memória e submeter-se ao seu conhecido viés, é embaraçoso. Entretanto, a favor do método pode-se argumentar que este viés fez perder casos, ao invés de ganhá-los, e isto reduz conseqüentemente sua especificidade diagnóstica, que ao ser solucionado pode causar um impacto positivo a favor dos resultados apresentados. Depois, o número de casos pode não configurar uma precisão segura. Mas, para se ter maior precisão de amostragem dever-se-ia aumentar significativamente o seu número, através de uma metodologia de engenharia mais complexa, e que somente agora, a partir destes dados atuais, é possível uma previsão. Assim, como exemplo, com uma precisão de 1% e confiança de 90%, seria necessário examinar 3051 pacientes infartados para detectar neles o diagnóstico de diabetes e procurar, com maior certeza, seu tempo de instalação. Finalmente, o estudo não é comparativo, especialmente por não se conhecer um modelo biológico que possa ser referência para o complexo “diabetes/aterosclerose/IAM”. Apenas como exemplo, duas condições diabéticas poderiam sugerir, por analogia forçada,

uma comparação com o problema: diabetes gestacional e as infecções em diabéticos. O diabetes gestacional não eclode, por sua natureza, em uma doença prévia, e as infecções em diabéticos se dão através da interação entre seres vivos, com uma dinâmica absolutamente própria.

5.6. Conclusões.

A prevalência de diabetes mellitus entre 200 pacientes acometidos de seu primeiro episódio de IAM, provindos da região metropolitana de Belo Horizonte, MG, foi de 29% IC95%[22,9;35,9]. Entre os diabéticos 22,4% foram diagnosticados na vigência do evento cardiovascular e 44,8%IC95% [32,0;58,3] tiveram seu diagnóstico ou na vigência do IAM ou até no ano que precedeu o episódio, revelando uma característica metabólica da catástrofe cardíaca. Agregando-se os pacientes diabéticos com aqueles com valores de glicemia de jejum entre 110mg/dL e 126mg/dL, portanto com intolerância à glicemia de jejum, resultou que 40% IC95%[28,5;42,1] de todos os pacientes infartados apresentaram um distúrbio glicometabólico.

Considerando a cintura abdominal como a medida clínica da resistência tissular à ação da insulina, estes pacientes no seu primeiro infarto agudo do miocárdio apresentaram um valor mediano de 93,5cm, tanto para os homens e mulheres, e é sugerido este valor como referência para o diagnóstico da síndrome metabólica, pelo menos para a população de origem da amostra. Também foi avaliada a prevalência de outros fatores de risco para IAM, tanto daqueles chamados convencionais, porque se revelaram aos primeiros estudos epidemiológicos, quanto dos emergentes, que surgiram dos estudos em bases globais como o INTERHEART.

**6. ESTUDO 2. ASSOCIAÇÃO ENTRE FATORES DE RISCO DE
INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO PARA DIABETES MELLITUS**

6.1. Justificativa.

Diabetes mellitus é fator de risco independente para IAM, e quando presente aumenta de duas a três vezes seu risco de incidência. O IAM é a causa mais comum de óbitos na população diabética, e a presença de hiperglicemia, mesmo transitória, na vigência do evento é grave fator prognóstico. Estudos que procuraram elucidar estes condicionantes concluíram ser diabetes mellitus um “equivalente vascular”, igualando seus portadores aos pacientes não diabéticos acometidos por IAM. A tendência moderna para sua explicação é serem os pacientes diabéticos portadores de uma carga de fatores de risco maior e mais grave que a população não diabética. Outro entendimento é haver um mecanismo patogênico comum a todos esses fatores, incluindo os distúrbios glicometabólicos, sustentado na teoria do “solo comum”.

Esses fatores de risco presentes nos diabéticos promovem um acometimento mais freqüente e extenso da aterosclerose, mas não necessariamente são fatores de risco para o infarto agudo do miocárdio, visto atualmente como uma desestabilização de placas ateroscleróticas estáveis.

Assim, como diabetes é declarado um equivalente vascular e o infarto agudo do miocárdio carrega importantes distúrbios metabólicos, o propósito deste estudo é comparar, em pacientes acometidos de IAM, os fatores de risco vasculares cronicamente presentes ou que surgiram próximos ao tempo em que suas placas ficaram instáveis, procurando estabelecer sua associação com *diabetes mellitus*, num caminho inverso aos estudos clássicos.

6.2. Objetivos, material e método do estudo:

Nosso objetivo foi comparar a prevalência de fatores de risco para infarto agudo do miocárdio entre indivíduos diabéticos e não diabéticos, no seu primeiro episódio de IAM. O estudo foi desenhado como de caso-controle, não pareado, tendo como variável resposta “Diabetes mellitus”. Foi escolhida a hipertensão arterial como marcador de avaliação para cálculo do tamanho da amostra por ser um dos fatores convencionais de risco cardiovascular não

naturais mais freqüente para ambos os grupos, e estar proposta como um componente do “solo comum”, com prevalência estimada nos diabéticos em torno de 75% (SOWERS et al., 2001). Para a população não-diabética usou-se a estimativa brasileira do estudo AFIRMAR (PIEGAS et al., 2003) de 54,3%. Para um nível de confiança de 95%, poder de 80% e na proporção de 2:1 entre não-diabéticos e diabéticos, o cálculo do número mínimo foi de 142:72, respectivamente.

Os critérios de inclusão e exclusão para o diagnóstico de IAM e Diabetes mellitus já foram referidos (VER objetivos, material e método para os três estudos). Completado o número previsto de pacientes para a análise de prevalência de diabetes entre pacientes no seu primeiro IAM (VER Estudo I), e não se tendo alcançado o número de pacientes diabéticos calculado para o desenho do Estudo2, uma busca ativa foi realizada, procurando-se por pacientes com o diagnóstico médico prévio de diabetes e acometidos de seu primeiro IAM, até se completar o número previsto. Assim, aos 58 pacientes diabéticos iniciais foram acrescentados mais 15 outros, ativamente buscados, totalizando 73 pacientes com diabetes e IAM e 142 pacientes com IAM sem diabetes. A busca ativa foi iniciada um a três meses após a interrupção da primeira fase do estudo1, e esta metodologia foi reproduzida em todos os casos.

A caracterização das variáveis também já foi apresentada anteriormente (Ver Estudo1). Para as análises multivariadas as variáveis contínuas foram redistribuídas em quartis.

Também a análise estatística já foi descrita. A análise univariada foi feita pelo teste de χ^2 de Pearson ou exato de Fisher, quando apropriado. As variáveis contínuas em médias e desvios-padrão, e suas comparações, quando independentes, com teste t de Student e ANOVA, se indicados. As variáveis escalares pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. As análises multivariadas pela regressão logística, método seqüencial, utilizando como critério de entrada no modelo um valor-p $\leq 0,20$. As variáveis contínuas,

redistribuídas em quartis, permitiram uma escolha específica de referência para cada interação.

6.3. Resultados

6.3.1. Resultados gerais e tempo de diagnóstico de diabetes.

A FIG.2 mostra o fluxograma de seleção e exclusão de todos os pacientes, incluindo estes dois grupos (Ver “Resultados gerais aos três estudos”), e aqui se limitará aos aspectos gerais próprios do grupo de diabéticos infartados. Quinze pacientes foram agregados ao grupo inicial formado na busca da prevalência (Estudo 1) constituindo assim os 73 diabéticos com IAM, e todo o grupo teve creatinina com valores $<1,5\text{mg/dL}$, sendo sua média \pm DP de $0,95\pm0,29\text{mg/dL}$.

A avaliação do tempo de diagnóstico de diabetes, também aferida pelo tempo de início do uso de antidiabéticos ou confirmação de diagnóstico médico, está apresentada na TAB.11. Nestes resultados estão incorporados os pacientes que tiveram seu diagnóstico explicitamente procurado na vigência do IAM durante a execução do Estudo 1. Ainda é notável a freqüência de pacientes com o diagnóstico manifesto no ano anterior ao IAM, de 20,5%. Quando acrescidos dos pacientes que fizeram seu diagnóstico na vigência do IAM, perfazem uma freqüência de 41% [29,9;53,2]. Confrontada com a TAB.10. percebe-se que dois dos 15 pacientes (13%) ativamente procurados tiveram seu diagnóstico no ano anterior e, mesmo para número tão restrito, esta freqüência está compreendida no IC95% calculado (ver TAB.10 e 11).

TAB.11 Tempo de diagnóstico de diabetes em todos os pacientes diabéticos no seu primeiro episódio de Infarto Agudo do Miocárdio.

Tempo de diagnóstico	Freqüência(%) (IC95%)	Percentual Acumulado
Ao infarto	20,5%(12,3-31,9)	20,50%
Até 1 ano antes	20,50%	41,00%
Entre 1 e 5 anos	23,3%(14,5-34,9)	64,30%
Mais de 5 anos	35,6%(25,0-47,7)	100%
Total	73(100%)	

IC: Intervalo de Confiança

6.3.2. Análise univariada dos fatores de risco convencionais e emergentes

Entre os dois grupos, pela análise univariada, não houve diferenças quanto à cor declarada ($p=0,78$), escolaridade ($p=0,62$), estado afetivo ($p=0,34$), e ocupação ($p=0,097$) sugerindo haver uma similaridade social entre os grupos.

A glicemia, como variável de seleção, mostrou diferença muito significativa, $164\pm 61\text{mg/d}$ e $97\pm 16\text{mg/dL}$, para diabéticos e não diabéticos, respectivamente ($p<0,001$). A glicohemoglobinaA1c, como variável associada à glicemia, também se comportou de modo significativo ($p<0,001$) de $8,2\pm 2,4\%$ e $5,7\pm 0,5\%$ para diabéticos e não diabéticos, respectivamente.

A TAB.12. mostra as freqüências entre o grupo de diabéticos e não diabéticos para os fatores convencionais: sexo, hipertensão arterial, história familiar, dislipidemias e tabagismo. As variáveis: cintura abdominal, estresse, e prática de exercício estão apresentadas como fatores emergentes, assim sustentadas pelo estudo INTERHEART. Está também analisado o Índice Tornozelo Braquial (ITB) pela razão já exposta de pretender ser uma medida do grau de aterosclerose periférica. As definições dos métodos de obtenção, limitações, escalas de valores, e evidências que as sustentam já foram abordadas em *Variáveis e suas Características* no capítulo “Objetivos, material e método”, para os três estudos (Ver).

As variáveis que se mostraram estatisticamente significativas nesta análise, com maior prevalência para os diabéticos, foram doença arterial periférica ($p<0,01$) tanto na sua apresentação “grave” como “moderada”; a história pregressa de tabagismo ($p<0,05$); e a cintura abdominal ($p<0,05$). Apesar de os diabéticos apresentarem maior prevalência de história de hipertensão arterial, não houve diferença significativa entre os grupos, e assim também se comportou a história familiar, praticamente com a mesma prevalência ($p=0,750$). Também sem diferenças significativas estiveram o uso do álcool ($p=0,141$), a prática regular de exercícios ($p=0,36$), a dieta ($p=0,79$) e o Índice de Massa Corporal (IMC) ($p=0,11$).

TAB. 12. Análise univariada dos fatores de risco convencionais e emergentes para IAM entre diabéticos e não diabéticos.

FATORES		INFARTADOS DIABÉTICOS	INFARTADOS NÃO DIABÉTICOS	VALOR-p**
		FREQ.(%) ou MEDIA(DP)	FREQ. ou MEDIA(DP)	
SEXO FEM		42,5%	29,6%	0,059
FAIXAS ETÁRIAS (ANOS)	<=45	9,6%	16,9%	0,160
	46 a 55	23,3%	29,6%	
	56 a 65	36,7%	24,6%	
	66 a 70	12,3%	17,6%	
	> 70	17,8%	11,3%	
HIST.FAMILIAR POSITIVA		56,2%	58,5%	0,750
HIPERTENSÃO ARTERIAL		67,1%	57,0%	0,150
DOENÇA ARTERIAL				
PERIFÉRICA	grave	8,3%	2,8%	0,006
	moderada	36,1%	21,1%	
	ausente	55,6%	76,1%	
TABAGISMO	Fuma	23,3%	42,3%	0,025
	Parou há < 5 anos	6,8%	3,5%	
	Parou há > 5 anos	39,7%	25,4%	
	Nunca fumou	30,1%	28,9%	
COL. TOTAL (mg/dL)*		166,20(41,59)	168,95(34,68)	0,614
COL LDL (mg/dL)		102,18(35,83)	109,08(30,26)	0,148
COL HDL (mg/dL)		31,97(9,70)	33,12(9,33)	0,408
TRIGLICÉRIDES (mg/dL)		163,86(84,22)	135,82(91,10)	0,006
PRÁTICA DE EXERCÍCIO		23,3%	17,6%	0,365
ALCOOL	Não	57,5%	44,4%	0,141
	<1vez/semamana	23,3%	21,8%	
	1 a 4 vezes/semana	12,3%	19,7%	
	Todos os dias	6,8%	14,1%	
IMC		26,89(3,64)	25,96(4,15)	0,110
CINTURA ABDOMINAL(cm)		95,48(9,96)	91,84(12,40)	0,032
DIETA	Usa banha de porco	21,9%	20,4%	0,799
ESTRESSE NO TRABALHO				
OU EM CASA		54,8%	46,5%	0,248
GLICOHEMOGLOBINA				
A1c% ¹		8,25(2,38)	5,74(0,50)	p<0,001

¹A variável glicohemoglobina está fortemente associada à glicemia(p<0,001)

*Dados apresentados para ambos os sexos

**Teste de χ^2 ou t de Student quando apropriado

IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; COL: Colesterol;

Exceto quanto aos triglicérides, com valores significativamente maiores entre os diabéticos ($p < 0,01$), todas as outras frações lipídicas também se comportaram semelhantemente, quando analisadas a partir de suas médias. O colesterol total foi praticamente semelhante ($p = 0,614$), e quanto ao HDL-C, mesmo com menor valor entre os diabéticos, também não foi significativa sua diferença entre grupos ($p = 0,408$). A fração LDL do colesterol esteve com valores menores entre os diabéticos, mas sem diferença significativa ($p = 0,148$). Também iguais estiveram as razões entre o colesterol total e HDL (COL/HDL) ($p = 0,89$) e as razões entre LDL e HDL ($p = 0,181$). O uso regular de estatinas não se mostrou significativo ($p = 0,34$).

As variáveis naturais, sexo e idade, tiveram um comportamento peculiar nesta análise. O sexo feminino foi duas vezes mais prevalente nos diabéticos, e esta diferença foi bastante próxima da significância ($p = 0,059$), corroborando os clássicos estudos epidemiológicos. Devemos lembrar que para a população de pacientes infartados, o sexo masculino esteve em prevalência duas vezes maior que o sexo feminino enquanto neste nosso estudo de caso-controle, com uma relação de 2:1 entre não diabéticos e diabéticos, a prevalência do sexo feminino entre os diabéticos não só interrompe a tendência geral de todo o grupo de infartados quanto ao sexo, como a reverte. Quanto à idade, não houve diferenças entre as faixas etárias acometidas pelo IAM entre os dois grupos, não sustentando uma plausível idéia de ser o diabetes um fator de antecipação para a ocorrência de IAM. Nas faixas de distribuição etária não houve significância para nenhuma de suas classes de frequência ($p = 0,160$) mas é notável verificar, entre os diabéticos, uma prevalência menor de pacientes com menos de 45 anos, acometidos de seu primeiro infarto.

A prevalência de estresse, no trabalho ou em casa, também não se mostrou significativa ($p = 0,248$), mas as variáveis psico-emocionais serão mostradas a seguir.

6.3.3. Análise univariada de variáveis psico-emocionais, comportamentais e clínicas.

A TAB.13 mostra as prevalências e significâncias para essas variáveis. Não houve diferenças significativas para nenhuma das variáveis emocionais ou psicológicas, exceto para o sentimento de controle/liberdade. Aquelas condições que, supostamente, mediriam um estado psico-emocional sustentado ao longo de anos, como pouca “autonomia” ($p=0,29$), “estresse no trabalho ou em casa” ($p=0,248$) e aquelas que tenderiam a medir um estado de comprometimento emocional mais recente, sugerindo haver um paciente vulnerável ao mesmo tempo em que suas placas se tornavam instáveis, como “as experiências traumáticas no último ano” ($p=0,24$); “depressão no último ano” ($p=0,33$) e “estresse financeiro” ($p=0,85$), todas elas se comportaram estatisticamente equivalentes entre diabéticos e não diabéticos. Também a existência de sentimentos de raiva ou turbulências emocionais no dia ou hora anteriores ao IAM não se mostrou associada a nenhum grupo ($p=0,72$).

Entretanto, os pacientes diabéticos apresentaram um sentimento de “controle/liberdade” de modo menos acentuado que os não-diabéticos, com mediana de 3,33 e 3,67 respectivamente, e de modo significativo ($p=0,04$). Esta se tornou a única variável psicológica mensurada que se comportou de modo diverso das outras psico-emocionais.

Não houve diferença também quanto à intensidade do ronco ($p=0,761$); o consumo de álcool ($p=0,141$) (dado não apresentado); o questionário CAGE ($p=0,19$); qualquer alteração dentária no ano anterior ($p=0,237$). A atividade física vigorosa no dia ou hora anterior ao IAM também não se mostrou significativa ($p=0,53$), assim como o relato de atividades físicas no trabalho ou em casa, categorizadas como leve ou apreciável ($p=0,627$). Já o uso de aspirina esteve mais frequentemente associado aos pacientes diabéticos, significativamente ($p=0,002$).

TAB. 13. Análise univariada para fatores emocionais, ocupacionais, comportamentais e clínicos para IAM entre diabéticos e não diabéticos

FATORES		INFARTADOS DIABÉTICOS	INFARTADOS NÃO DIABÉTICOS	VALOR-p*
		FREQ. ou MEDIANA	FREQ. ou MEDIANA	
EXPERIÊNCIAS				
TRAUMÁTICAS NO ANO ANTERIOR	Nenhuma	41,1%	50,0%	0,239
	Dois episódios	50,7%	38,7%	
	Mais de dois	8,2%	11,3%	
ESTRESSE DE DINHEIRO	Nenhum	31,5%	31,7%	0,847
	Médio	39,7%	43,0%	
	Mto grande	28,8%	25,4%	
DEPRESSÃO	Ausência	49,3%	42,3%	0,329
	Leve	5,5%	13,4%	
	Moderada	17,8%	16,2%	
	Grave	27,4%	28,2%	
AUTONOMIA	Nenhuma a moderada	19,7%	27,2%	0,292
	Bastante grande/total	80,3%	72,8%	
SENTIMENTO DE CONTROLE/LIBERDADE**		3,33	3,67	0,042**
LOCOMOÇÃO				
	Carro/só em casa	53,4%	33,8%	0,008
	Onibus/A pé	46,6%	66,2%	
ATIVIDADE FÍSICA NOTRABALHO OU EM CASA	Pequena atividade	50,7%	47,2%	0,667
	Atividade apreciável	49,3%	52,8%	
RAIVA NO DIA ANTERIOR OU 1 HORA ANTES DO IAM		38,4%	40,8%	0,72
EXERCÍCIO VIGOROSO NO DIA ANTERIOR, OU 1 HORA ANTES		27,4%	32,4%	0,53
RONCO	Ocasional	56,1%	53,2%	0,761
	Frequente	43,9%	46,8%	
QUESTIONÁRIO "CAGE"				
	de 0 a 2	96,0%	90,2%	0,189
	De 3 a 4	4,0%	9,8%	
USO DE "ESTATINAS"				
	Uso regular	4,1%	1,4%	0,34
	Nunca/irregular/não sabe	95,9%	98,6%	
USO DE ASPIRINA		35,6%	16,9%	0,002
FEBRE NO MÊS ANTERIOR		6,8%	20,4%	0,01
ALTERAÇÃO DENTÁRIA NO ANO ANTERIOR		33,3%	42,3%	0,237

*Teste de χ^2 ou t de Student quando apropriado

**Teste de Mann-Whitney para variáveis não-paramétricas. Os escores variam de 1 a 5 e os resultados são dados como mediana. Para definições, ver texto

IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; CAGE: Acróstico para diagnóstico de alcoolismo

Curiosamente, duas variáveis se comportaram de forma peculiar entre os dois grupos. Os diabéticos relataram uma frequência menor de febre no mês anterior ao IAM ($p < 0,01$) e sua locomoção urbana se fez preferencialmente de automóvel (ou quase não saíam de casa), em detrimento do transporte por ônibus ou andar a pé ($p < 0,01$). Apesar do uso de aspirina mostrar-se significativamente associado ao diabetes ($p = 0,002$), não houve associação entre as variáveis “aspirina” e “febre” ($p = 0,4$, resultado não mostrado). A variável “locomoção” não havia mostrado associação com a variável “atividade física no trabalho ou em casa” ($p = 0,81$ para a amostragem de todos os três estudos). Estes resultados sugerem portanto que a imobilidade urbana em pacientes infartados está associada à presença de diabetes, e os não diabéticos relataram mais frequentemente episódios de febre no mês anterior ao infarto.

6.3.4. Análise multivariada e modelos finais ajustados.

Para ajuste e estimativa das variáveis que pudessem estar mais associados à presença de diabetes entre os pacientes infartados foi feita uma análise de regressão, pelo modelo logístico.

Como diretrizes para o uso da regressão optou-se por abandonar a análise das variáveis psico-emocionais uma vez que seu grupo não se apresentou com correlação significativa nas análises univariadas. Por decisão clínica, a variável “controle/liberdade” não foi usada, mesmo tendo significância estatística, por julgar-se representar uma característica dos diabéticos frente à população geral e não frente aos infartados. Decidiu-se também fazer inicialmente dois modelos distintos, para contemplar de forma mais adequada a natureza das variáveis (TRIOLA, 2005). Um deles com todas as variáveis categóricas, qualitativas e quantitativas ordinais e intervalares e outro modelo contemplando as variáveis de mensuração contínua, as metabólicas e pressão arterial, com sua redistribuição em quartis. A glicemia não foi incluída na análise por ser a variável definidora de grupo.

No primeiro modelo foram analisadas as variáveis: sexo, faixa etária, história familiar de DCV, relato de hipertensão arterial, relato de febre no mês anterior, tabagismo (e tempo de sua interrupção quando apropriado), atividade física em casa ou no trabalho, uso de álcool, locomoção urbana, uso de aspirina e estatinas e medidas do Índice Tornozelo Braquial.

No segundo, assim estiveram distribuídas as variáveis contínuas e suas respectivas categorias ou quartis. O *índice de massa corporal* (IMC) (“baixo peso” <20; “normal” 20 até 25; “sobrepeso” 26 até 30 e “obeso” >31). *Cintura* (<86; 86 a 93,5; 93,5 até 102, >102) cm. *Colesterol total* (<142; 142 até 161; 161 até 191; >191) mg/dL. *Colesterol HDL* (<26; 26 até 31,5; 31,5 até 38,7; >38,7) mg/dL. *Colesterol LDL* (<87; 87 até 102; 102 até 126; > 126) mg/dL. *Triglicérides* (<98; 98 até 125; de 125 até 175,5; e >175,5) mg/dL. Apresentaram-se também as medidas da pressão arterial, mesmo comprometidas pelo tratamento do IAM, admitindo que todos os pacientes receberam um mesmo padrão de tratamento. Assim, a *pressão arterial sistólica* teve os quartis em mmHg de <111; 111 até 125; 125 até 142 e >142, e a *pressão arterial diastólica* <71; 71 até 80; 80 até 87,5 e >87,5, mmHg.

Os resultados dos dois modelos estão na TAB.14 e TAB.15. Quando ajustado para sexo, faixa etária, história familiar de DCV, relato de hipertensão arterial e febre no último mês, tabagismo atual e pregresso, uso de álcool, locomoção, uso regular de estatinas e aspirina e valores do índice tornozelo braquial, o modelo final mostrou apenas, como variáveis significativas e independentes, associadas ao diabetes, o sexo feminino, o ITB, o tabagismo pregresso, a locomoção urbana e o relato de febre.

TAB.14. Modelo final para variáveis categóricas entre pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio diabéticos e não diabéticos

VARIÁVEIS	Valor-p	RC	IC 95% para RC	
			Inf.	Sup
Sexo Feminino	0,019	2,26	1,14	4,5
Relato de febre	0,031	0,305	0,104	0,895
Doença Vascular Periférica				
Grave	0,094	3,379	0,814	14,027
Moderada	0,031	2,128	1,069	4,23
Tabagismo				
Nunca fumou		1		
Fuma	0,499	0,76	0,34	1,7
Já fumou (Ex-Tabagismo)	0,019	2,605	1,173	5,782
LOCOMOÇÃO Anda mais de automóvel	0,006	2,45	1,3	4,6

Ajuste do modelo : Valor-p da Estatística Hosmer-Lemeshow=0,809

IC: Intervalo de Confiança; RC: Razão de chances

Entraram no modelo: sexo, idade, história familiar de DCV, HAS, febre, tabagismo, atividade física trabalho/casa, álcool, locomoção urbana, aspirina e estatina, ITB

A prevalência do sexo feminino permaneceu significativa e assinala uma chance 2,5 vezes maior para diabetes em pacientes no seu primeiro IAM ($p < 0,05$), mantendo sua força anterior da análise univariada e validando, nesta amostra, o que se previra de outros estudos. Quanto ao tabagismo, se não houve diferença para os que ainda fumam entre os diabéticos e não diabéticos foi surpreendente verificar que os diabéticos que fumaram, especialmente nos últimos cinco anos, ainda carregam consigo esta marca tóxica e assim, entre infartados, quem já fumou tem 2,6 vezes mais chance de ser diabético ($p < 0,05$). O ITB revela a marca da aterosclerose entre os diabéticos, que mostraram uma chance de 2 a 3,5 vezes maior de terem doença arterial periférica moderada ou grave ($p < 0,05$). Entretanto, mesmo havendo um gradiente entre as lesões moderadas e graves não houve significância para esta última categoria, provavelmente pelo pequeno número de pacientes com doença grave.

Mantendo a tendência da análise univariada, os pacientes não diabéticos apresentaram uma razão de chances 3,3 vezes maior para um relato de febre no último mês anterior ao IAM ($p < 0,05$). Também quanto à locomoção urbana, medida como o uso mais freqüente do transporte na cidade, os diabéticos afirmaram usar o automóvel ou ficarem mais em casa 2,5 vezes mais

freqüentemente que os não diabéticos, uma inferência altamente significativa ($p<0,01$). Ao contrário desta, o relato de atividades físicas no trabalho ou em casa não se mostrou relacionado a diabetes.

Quanto às variáveis contínuas, quando o modelo foi ajustado para glicohemoglobina, somente esta e as medidas da pressão arterial sistólica permaneceram (TAB.15 A). Dessa forma, mesmo quando submetidos ao tratamento farmacológico convencional para o IAM que tem como uma de suas metas a redução dos níveis pressóricos, os pacientes diabéticos tiveram mais chance, cerca de 7 a 8 vezes ($p=0,006$) ($RC= 7,7IC95\%[1,8;33,2]$ para o segundo quartil, e $RC=8,8IC95\%[2,1;37,9]$ para o terceiro quartil, ambos comparados ao primeiro quartil) de apresentar valores progressivamente mais altos de pressão arterial sistólica, um comportamento semelhante ao ITB e ambos medindo a presença da aterosclerose periférica. A glicohemoglobina A1c, acima dos valores da mediana ($>5,9\%$) apresentou uma chance 12 vezes maior para diabetes, e acima do terceiro quartil ($6,7\%$) de 282 vezes, representando um significativo marcador para diabetes entre os infartados (respectivamente, $RC=11,9 IC95\%[3,0;47,2]$ e $RC=282,0 IC95\%[50,1;1584,0]$).

TAB.15 A. Modelo final para variáveis contínuas, com glicohemoglobina, distribuídas em quartis, entre pacientes com IAM diabéticos e não-diabéticos

VARIÁVEIS	Valor-p	RC	IC 95% para RC	
			Inf	Sup
Glicohemoglobina A1c				
Abaixo de 5,5%		1,00		
5,5 a 5,9%	0,89	0,89	0,16	4,9
5,9 a 6,7%	0,001	11,9	3,00	47,17
Acima de 6,7%	0,001	281,7	50,1	1584,3
Pressão arterial sistólica				
Abaixo de 111mmHg		1		
111 a 125mmHg	0,006	7,7	1,8	33,22
125 a 142mmHg	0,003	8,85	2,1	37,9
Acima 142mmHg	0,16	2,7	0,67	10,9

Ajuste do modelo: Valor-p da estatística Hosmer-Lomeshow=0,986

IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; RC: Razão de Chances; IC: Intervalo de Confiança

Entraram no modelo:IMC, Cintura,Colesterol total, Col-HDL, Col-LDL,Triglicerídeos,PAS e PAD e glicohemoglobina A1c

TAB.15 B. Modelo final para variáveis contínuas, distribuídas em quartis, entre pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio diabéticos e não-diabéticos¹

VARIÁVEIS	Valor-p	RC	IC 95% para RC	
			Inf	Sup
LDL				
Abaixo de 87mg/dl		1,00		
87 a 102mg/dl	0,08	0,47	0,20	1,09
102 a 126mg/dl	0,02	0,36	0,15	0,86
Acima de 126mg/dl	0,02	0,34	0,14	0,84
Triglicérides				
Abaixo de 90mg/dl		1,00		
90 a 121mg/dl	0,36	1,53	0,62	3,78
121 a 173mg/dl	0,20	1,83	0,72	4,64
Acima 173mg/dl	0,01	3,30	1,32	8,24
Pressão arterial sistólica				
Abaixo de 111mmHg		1,00		
111 a 125mmHg	0,07	2,26	0,93	5,53
125 a 142mmHg	0,02	2,89	1,18	7,09
Acima 142mmHg	0,13	2,00	0,81	4,96

Ajuste do modelo: Valor-p da estatística Hosmer-Lemeshow=0,440

RC: Razão de Chances; IC: Intervalo de Confiança

1: Sem glicohemoglobina A1c

Entraram no modelo: IMC, Cintura, Colesterol total, Col-HDL, Col-LDL, Triglicerídeos, PAS e PAD

Como a glicohemoglobina está diretamente relacionada às concentrações plasmáticas de glicemia ($p < 0,001$, dado não mostrado) decidiu-se refazer o modelo retirando-a da análise (TAB. 15B). Desta forma, apenas permaneceram no modelo final as concentrações de LDL-C e triglicérides e as medidas de pressão arterial. Os pacientes diabéticos apresentaram valores de LDL-C em concentrações menores que os não diabéticos, e a chance de terem resultados de LDL-C, na vigência de IAM, no primeiro quartil (até 87 mg/dL) é 3 vezes maior ($p < 0,02$) que de os terem acima de 126mg/dL. O contrário desta correlação aconteceu com os triglicérides, em que os diabéticos mostraram uma chance 3,3 vezes maior ($p = 0,01$) de terem valores acima de 173mg/dL, quando comparados com o primeiro quartil (até 98 mg/dL).

Para tentar contornar as flutuações que o infarto agudo promove nas dosagens das frações de colesterol, foi produzido um modelo com as razões entre estas frações. Nem a razão COL/HDL, ou a razão LDL/HDL, revelaram associação significativa ao diabetes na análise final. Entre elas, apenas a razão LDL/HDL $> 2,5$ apresentou razão de chances duas vezes maior entre diabéticos, mas com valor- $p = 0,07$, portanto não ajustada.

6.4. Discussão do 2º estudo

Fundamentados na teoria do “solo comum” (STERN,1995; LOTUFO, 2005), na proposta de ser diabetes mellitus um “equivalente vascular” (HAFFNER et al.,1998), e na argumentação da agregação de fatores em diabéticos justificando seu grande risco para os eventos cardiovasculares (TURNER, 1998; WILSON et al. 1999), realizou-se um estudo de caso-controle entre pacientes infartados, procurando associações daqueles fatores com diabetes mellitus. Também sustentados nas evidências de serem as placas ateroscleróticas instáveis os determinantes do episódio agudo (FRIEDMAN, 1975; DAVIES e THOMAS,1985; AMBROSE et al.,1988), de haver períodos variáveis de tempo antecedendo esta desestabilização (GOLDSTEIN et al., 2000) e, portanto, haver pacientes vulneráveis cujas características ainda não foram determinadas (STEFENADIS et al.,2003), foram avaliados os fatores que pudessem estar instalados mais próximos ao evento. Em uma amostra de 215 pacientes acometidos de seu primeiro episódio de infarto agudo do miocárdio (IAM), compararam-se 73 pacientes portadores de diabetes mellitus com outros 142 pacientes sem história ou diagnóstico de diabetes.

Não foi possível fazer o pareamento de casos e controles por serem casos incidentes e haver impossibilidades técnicas impeditivas, e aceitou-se executar o ajustamento do modelo na análise final. A escolha da hipertensão arterial como variável índice para servir de parâmetro ao cálculo do número de pacientes foi a opção operacional, por ser considerada componente da síndrome metabólica (NCEPIII, 2002; ALBERTI e ZIMMET,2006), haver estudos relacionando-a à hiperinsulinemia (FERRANNINI et al. 1991), além de ser muito prevalente entre os diabéticos. Não se fez o ajuste do cálculo para todas as possíveis variáveis de confusão (SCHLESSELMAN,1982) pois tornaria inexecutável a realização deste estudo, e portanto os resultados devem ser analisados sob esta limitação. Buscou-se melhorar seu desempenho fazendo o cálculo com nível de confiança $\alpha=0,05$ e poder de 80%, predizendo razão de chances de 2,5.

Mesmo tendo completado o grupo de diabéticos infartados com outros 15 pacientes em busca ativa, o tempo de diagnóstico de diabetes no último ano ainda permaneceu notável, de 20,5%, e de 41% quando agregado aos que fizeram seu diagnóstico na vigência do IAM. Apesar do reduzido número de pacientes em busca ativa (15), dois deles tiveram seu diagnóstico recentemente. Esses dados mantêm viva a idéia de JARRET (JARRET, 1984), de serem os diabéticos recém-diagnosticados mais propensos às doenças coronarianas, e a “teoria do solo comum” (STERN,1995), igualando diabetes e doença macrovascular.

Após o ajuste para todas as variáveis qualitativas e ITB, a prevalência do sexo feminino mostrou uma razão de chances² de 2,26[1,14;4,5] para a probabilidade de diabetes mellitus, sustentando resultados de outros estudos. Já na análise univariada sua prevalência foi de 42,5%[31,1;54,6] entre diabéticos e 29,6%[22,4;37,9] entre os não diabéticos com significância limítrofe (p=0,059). O estudo INTERHEART (YUSUF et al., 2004) mostrou ser diabetes um fator de risco para IAM muito mais significativo entre mulheres com “odds ratio” de 4,3 e IC95%[3,5;5,2], e o estudo FRAMINGHAM (KANDEL e McGEE, 1979) já sustentava ser o sexo feminino em diabéticos um fator de risco independente para as DCV. O objeto da controvérsia atual não é pela maior prevalência de IAM nas mulheres diabéticas mas pela evolução do IAM que, nelas, parece ser mais grave (LEE et al., 2000). Recente estudo de metanálise concluiu haver 50% mais risco de mortalidade em mulheres diabéticas quando acometidas por IAM (HUXLEY et al.,2006), e as explicações para esta maior mortalidade feminina não parecem ter analogia quanto à incidência do evento. Em resumo, não se sabem os motivos desse ganho estatístico da feminilidade para as DCV promovido pelo diabetes.

A idade não se diferenciou entre os dois grupos e não sugere ser fator associado ao diabetes, sustentando resultados de estudos prospectivos em diabéticos que mostraram risco relativo significativamente maior para as DCV

² Apesar da inadequação do significado traduziremos como chance, conceituada genericamente, o termo “odds” da terminologia inglesa, e de razão de chances o “odds ratio”.

entre pacientes mais velhos (TURNER et al.,1998; ABU-LEBDEH et al.,2001). Também a história familiar de DCV não esteve associada ao diabetes, nem a hipertensão arterial, uso de álcool ou estatinas. A história familiar, da forma como obtida, pode apresentar viés para sua análise (MURABITO et al.,2004).

A história de hipertensão arterial ou uso de medicamentos anti-hipertensivos não se mostrou significativamente associada ao diabetes, aparentemente contrapondo-se a vários estudos (HDS,1993; SOWERS et al.,2001), aos critérios diagnósticos da síndrome metabólica (ALBERTI e ZIMMET,2006) e ao critério que norteou o cálculo desta amostra. É preciso considerar que um significativo número de pacientes diabéticos teve seu diagnóstico na vigência do IAM ou no ano anterior, sem conhecimento de sua condição ou acompanhamento médico regular e portanto sem oportunidade de conhecer seu diagnóstico de hipertensão arterial. Também para todo o grupo de infartados, o viés de memória deve ser considerado.

Entretanto, a avaliação não invasiva da doença arterial periférica medida pelo Índice Tornozelo Braquial (ITB) revelou associação significativa para diabetes, após o ajuste para idade. Mesmo que essa associação seja apenas para os valores moderados (entre 0,5 e 0,9), com 2,1[1,7;4,2] vezes a razão de chances ($p=0,031$) mas não para graves ($p=0,094$), pode-se concluir ser o ITB um marcador para a probabilidade de haver diabetes entre pacientes infartados. Uma explicação para a não significância na faixa dos “graves” se deve ao tamanho da amostra, com um reduzido número de pacientes graves (4% do total), pois que a razão de chances para diabetes nesta categoria foi de 3,3 vezes com IC95%[0,8;14,0]. Esses resultados da avaliação não invasiva da doença arterial periférica corroboram as demonstrações de extensão e gravidade da aterosclerose em diabéticos. Da mesma forma, quando se analisaram as medidas da pressão arterial, mesmo estando os pacientes sob tratamento na vigência do IAM, a pressão sistólica se manteve significativamente relacionada ao diabetes após ajuste de todas as variáveis contínuas, inclusive da glicohemoglobina (razão de chances de 8,0[2,1;38,0]vezes, com $p<0,001$). Esta associação não ocorreu com a pressão diastólica ($p=0,7$). A hipertensão arterial sistólica tem-se mostrado um fator de

risco cardiovascular mais poderoso que a pressão diastólica (ADLER et al.,2000; BENETOS et al.,2002), especialmente nas faixas etárias desta amostra onde se instalou o IAM (FRANKLIN et al., 2001). Portanto, além de ser uma marca para aterosclerose, sua associação com diabetes deve ser considerada e deve substituir a “história de hipertensão arterial”.

O tabagismo ativo entre infartados, ou a história de nunca haver fumado, não os diferenciou como diabéticos ($p=0,5$), mas a história pregressa do hábito foi muito mais frequente entre pacientes diabéticos, com chance de 2,6 vezes ($p=0,02$) quando ajustado para outras variáveis qualitativas, incluindo o sexo. Esse resultado pode sugerir que os diabéticos percam parte da proteção que a interrupção do tabaco ocasiona aos não diabéticos (CRITCHLEY e CAPEWELL, 2003), mas precisa ser confirmado com estudos prospectivos.

O relato de febre nos trinta dias que antecederam o IAM foi significativamente menos freqüente entre os diabéticos (razão de chances de 0,30 e $p=0,031$). Embora o uso regular de aspirina estivesse associado aos pacientes diabéticos na análise univariada, ele não se manteve no modelo de regressão final e além disso não houve correlação entre estas duas variáveis. Portanto não parece ser um uso regular do antiinflamatório a melhor explicação para este comportamento da variável “relato de febre” entre diabéticos e não diabéticos.

Há evidências de que infecções ou processos inflamatórios agudos, avaliados pela presença de febre ou sintomas respiratórios, ocorram dias antes de um evento aterotrombótico e as taxas de incidência são maiores quanto mais próximas estiverem as duas condições (SMEETH et al.,2004; CLAYTON et al.,2005). Não há evidências de menor resposta pirética em pacientes diabéticos, apesar de existir comprometimento do seu sistema imune com depressão das funções neutrofílicas e de células T (JOSHI et al.,1999). Uma possibilidade seria postular que os diabéticos são dispensados de uma agressão endotelial inflamatória recente para deflagrar o IAM, com um comportamento diverso dos não diabéticos (SMEETH et al.,2004), mas não existem elementos para tal suspeição. Na ausência de explicação biológica plausível, admitimos haver um fator de confusão não detectado.

A opção pela medida de locomoção urbana, através de questionamento simples sobre o meio de transporte mais usado, se deveu às constatações de que curtos períodos de atividade física podem causar resultados benéficos não somente nas medidas de pressão arterial (KELLEY et al.,2001) como nas concentrações de lípidos e de outras medidas metabólicas (TULLY et al., 2005). A concepção inicial foi haver paridade entre “atividade física em casa ou no trabalho” e “locomoção urbana”, o que não se confirmou (associação não significativa, $p=0,81$). Assim, enquanto a atividade física em casa ou no trabalho, categorizada como “pequena atividade” ou “atividade apreciável” já não mostrou significância na análise univariada ($p=0,627$), ter o “automóvel como meio de transporte ou quase não sair de casa” esteve significativamente associado à presença de diabetes mellitus neste grupo de infartados, mesmo com ajustamento para outras variáveis qualitativas (razão de chances de 2,5 vezes, $p=0,006$).

Os estudos sobre transporte urbano e suas possíveis repercussões na saúde são de grande complexidade metodológica, mas já suficientes para revelar impactos funestos, não só relativos aos traumas (EWING et al.,2003a), mas a diversas doenças (FRANK e ENGELKE, 2007). Estudos que procuram avaliar associações da forma de transporte e diabetes mellitus perdem-se numa multiplicidade de variáveis de confusão mas podem, por exemplo, concluir haver associação entre distâncias a serem percorridas por automóvel e mau controle glicêmico (STRAUSS et al.,2006). O transporte nas comunidades é um fenômeno antropológico determinado por contingências sociais, culturais, econômicas, históricas e do desenho urbano específico, e a melhor forma de sua abordagem se faz através dos estudos ecológicos, avaliando os ambientes residenciais (DIEZ ROUX,2003), que não foi o desenho deste estudo. A variável “locomoção”, da forma como foi medida, não é capaz de discriminar seus determinantes, e pode estar relacionada a uma rede complexa de interações de outros fatores biológicos, como a cintura abdominal, obesidade, hipertensão arterial, resposta ao estresse e diabetes (EWING et al.,2003b); DIEZ ROUX,2003). Entretanto, a manutenção de sua significância no modelo, após o ajustamento para outras variáveis qualitativas, força seu relato e foi

analisada independente da atividade física que lhe pode ser atribuída. Dessa forma, o uso preferencial do automóvel entre pacientes infartados esteve significativamente associado à probabilidade de diabetes entre eles.

Optou-se por analisar as variáveis metabólicas e os valores de pressão arterial em modelo exclusivo, como medidas contínuas categorizadas em quartis. A glicemia, como variável de seleção, não foi incluída nos modelos, mas a glicohemoglobina A1c mostrou-se tão fortemente associada à presença de diabetes ($p < 0,001$) que, à sua inclusão, apenas a pressão arterial sistólica se manteve, após ajuste para as demais variáveis. A concentração de glicohemoglobina A1c reflete a concentração de glicemias no período de 6 a 8 semanas anteriores à sua dosagem e é proporcional à vida média das hemácias (KOENIG et al., 1976). Os dados revelaram que a partir do valor da mediana de 5,9%, a razão de chances para a presença de diabetes entre os pacientes infartados é de 12 vezes ($p < 0,001$), indicando-se então sua mensuração mesmo em pacientes sem diagnóstico estabelecido de diabetes mellitus e tendo este valor como referência. Além da associação com diabetes, estudos recentes têm demonstrado ser a glicohemoglobina A1c um fator de risco independente para a mortalidade do infarto agudo (KHAW et al., 2001), em que um aumento de 1% no seu valor eleva o risco de morte em 28%. O UKPDS (STEVENS et al., 2004) revalidou esses achados, e propõe a glicohemoglobina como fator de risco independente para a mortalidade no IAM, com valores de 6,70% [6,00;7,71]. Ambas as análises sugerem ser recomendável a dosagem de glicohemoglobina na vigência do infarto agudo do miocárdio, mesmo em pacientes não diabéticos.

A forte associação com a glicemia, usada como variável de seleção, orientou a decisão de realizar segundo modelo final com a retirada da glicohemoglobina A1c. Assim as variáveis contínuas metabólicas e os valores da pressão arterial, já analisados anteriormente, foram ajustados. A cintura abdominal, que na análise univariada havia mostrado diferença significativa para os diabéticos ($p < 0,05$) não se manteve quando ajustada para outras variáveis metabólicas, enquanto o IMC e a fração HDL-C não se mostraram significativamente diferentes entre os grupos já na análise univariada.

Não se adequaram as dosagens de lípides para as influências que o IAM provoca sobre suas concentrações (RYDER et al.,1984; BRUGADA,1996; WATSON et al.,1963; CHAMSI-PASHA,1989), porque ambos os grupos estavam sob as mesmas condições biológicas. Entre as frações lipoprotéicas, apenas os triglicérides mostraram associação positiva para diabetes mellitus. Esta é a alteração mais comum em diabéticos e causada por aumento da concentração da fração VLDL (COWIE,et al.,1994) e nos resultados obtidos apenas as concentrações maiores que 175,5 mg/dL predisseram uma chance de 3,3 vezes para a probabilidade de diabetes entre infartados ($p < 0,05$) comparadas ao primeiro quartil, enquanto as outras distribuições dos quartis não foram significativas.

Quanto às dosagens da fração LDL-C, os diabéticos se comportaram de forma diversa, e as dosagens no primeiro quartil, abaixo de 86,5mg/dL foram significativamente mais freqüentes entre os diabéticos que entre os não diabéticos, tendo como referência o último quartil, com razão de chances de 3 vezes e $p = 0,02$, depois do ajustamento às outras variáveis metabólicas. Entre os diabéticos, as concentrações de LDL-colesterol medidas diretamente podem ser até menores que a população não-diabética (SIEGEL et al., 1996), mas, mais importante que sua concentração plasmática, parece ser a oxidação da LDL-C levando a um aumento das concentrações de partículas densas e pequenas o determinante maior para sua influência aterotrombótica (GRUNDY,1995).

Estes resultados surpreendem quando cotejados às recomendações atuais de metas para concentração de LDL-colesterol em diabéticos (NCEPIII,2002; GRUNDY et al.,2004; SBD,2006) que sugerem alvos terapêuticos com valores menores que 100 mg/dL. As dosagens realizadas após as 24 horas de instalação do IAM não permitem conclusões mais resolutas, mas estamos realizando, atualmente, a avaliação das concentrações de LDL-C oxidada, ainda sem resultados apresentáveis.

Nenhuma das variáveis psico-emocionais diferenciou diabéticos de não diabéticos, exceto aquela que mediu a sensação de controle-liberdade, mas no limite da significância ($p=0,04$). A interpretação considerada mais provável é estar um paciente diabético mais propenso a um controle de autoridade sanitária, que vigia sua liberdade. O estudo comparativo entre diabéticos (Estudo 3) não mostrou diferenças significativas, corroborando esta suspeita. É preciso considerar que o grupo de diabéticos infartados era composto por pacientes de diagnóstico recente, que desconheciam sua condição ou a sabiam há pouco tempo, portanto menos submetidos ao controle da equipe de saúde.

6.5. Limitações do estudo

Como desenho de caso controle as limitações deste estudo são principalmente de duas ordens. Primeiro, porque o número de casos foi calculado através da referência de apenas uma variável, não se considerando todas as outras. Depois, por não ser diabetes um evento raro entre infartados, não há equivalência entre a “razão de chances” medida por um estudo de caso controle e o “risco relativo” medido pelos estudos prospectivos (SCHLESSELMAN, 1982) e o Estudo 3 considera estas questões com mais propriedade. Entretanto, a natureza do IAM, como evento agudo superposto a um estado mórbido cronicamente instalado, dificulta um estudo prospectivo nos moldes clássicos.

6.6. Conclusões

Entre infartados ser mulher, manter hipertensão arterial sistólica mesmo com o tratamento do infarto agudo, demonstrar presença de doença arterial periférica moderada ou grave, andar mais de automóvel ou quase não sair de casa, ter fumado, ter glicohemoglobina $>5,9\%$, LDL-C $<86\text{mg/dL}$ e triglicérides $>176\text{mg/dL}$ aumentam significativamente as chances de serem diabéticos. A presença de febre no mês anterior, reduz esta chance. Analisados de forma geral, a aterosclerose mostrou-se mais grave entre os diabéticos, mas os fatores de risco cardiovascular se comportaram de modo semelhante entre diabéticos e

não diabéticos, sustentando a moderna proposta de serem os diabéticos seus carreadores e com isto revigorando a conduta médica de uma intervenção mais enérgica neste grupo de pacientes.

**7. ESTUDO 3. FATORES ASSOCIADOS AO INFARTO AGUDO DO
MIOCÁRDIO ENTRE DIABÉTICOS: UM ESTUDO DE CASO-
CONTROLE.**

7.1. Justificativa.

Diabetes mellitus é fator independente para IAM e atualmente é considerado um “equivalente vascular” por tornar seus portadores tão vulneráveis aos infartos quanto pacientes previamente infartados sem diabetes. Não se sabe claramente os motivos dessa vulnerabilidade, sabe-se apenas que a aterosclerose é mais grave e extensa nos diabéticos e os faz carregar consigo vários fatores de risco para o IAM. Não há um claro marcador de tempo entre o início do distúrbio metabólico e os eventos cardiovasculares, mas sabe-se que portadores de diabetes do tipo 1 aumentam seu risco de forma excepcional a partir da terceira década de vida, enquanto os portadores do tipo 2 podem apresentar os eventos a qualquer tempo, até mesmo na vigência do episódio agudo. A soma dessas condições transforma esse grupo de indivíduos em “pacientes vulneráveis” tais que, a qualquer momento, podem ter algumas de suas placas de ateroma desestabilizadas.

Os modelos animais de aterotrombose, pelas dificuldades de sua reprodução e diferenças interespecíficas, ainda não são capazes de explicar os eventos humanos (DAVI e PATRONO, 2007), especialmente para diabetes mellitus (GOLDBERG, 2004).

Assim, a comparação entre pacientes diabéticos que tiveram um primeiro episódio de IAM e diabéticos que ainda não o apresentaram pode revelar condições de risco para a instabilidade das placas, ou de proteção, para se evitá-la. Os desenhos epidemiológicos mais adequados para responder a estas questões são os estudos prospectivos, de coorte, mas, para que possam avaliar as instabilidades das placas, os fatores suspeitos deveriam ser medidos tão amiúde que permitissem sua comparação nos meses que antecedem os fenômenos trombóticos, e ainda não há observações com essa metodologia. Como exemplo, além de FRAMINGHAM, o estudo ARIC (SAITO et al., 2000) promoveu exames bianuais, enquanto o UKPDS, mesmo com avaliações trimestrais, considerou em conjunto todas as formas de apresentação da aterosclerose (TURNER et al., 1998). Estes estudos exigem uma logística de

grande envergadura, quando se considera o número calculado de amostragem, a necessidade de se ter casos de diabetes incidentes e prevalentes, diabéticos do tipo 1 maiores de 35 anos, realização de exames periódicos padronizados, tempo de observação, e o seu custo.

Apesar das limitações inerentes aos estudos de caso-controle, especialmente por se estar tratando de evento comum e não de evento raro, e também por avaliar fatos muito recentes, optou-se por usá-lo para estudar fatores de risco cronicamente relacionados à aterosclerose e alguns acontecidos no período de um ano antes do infarto. Assim, além de seu custo ser mais cabível, pode validar resultados de outros estudos prospectivos para nossa população, e são pouquíssimos os estudos nacionais comparativos.

7.2. Objetivo.

Comparar a prevalência e associação dos fatores de risco ou protetores para IAM entre diabéticos que sofreram seu primeiro infarto do miocárdio e diabéticos não acometidos pelo IAM.

7.3. Material e método.

Estudo do tipo caso-controle, não pareado, entre pacientes diabéticos com seu primeiro episódio de IAM (casos) e pacientes diabéticos do tipo 2 com diagnóstico há mais de três anos, ou do tipo 1 com diagnóstico há mais de 15 anos, sem evidências de IAM prévio (controles), tendo como variável resposta “Infarto Agudo do Miocárdio”. Para o cálculo da amostra foi escolhido o tabagismo por ser fator de risco convencional e comportamental, não sendo, portanto, fator de confusão com condições que pudessem estar relacionadas à hiperinsulinemia. Usou-se um valor intermediário de prevalência de tabagismo entre diabéticos, considerando sua imprecisão e ausência de informações brasileiras. Ficamos entre os dados de uma amostragem local de 10% e outra (HAIRE-JOSHU et al. 1999) de 26%, e trabalhando com 15% calculou-se 76:38, não infartados e infartados, respectivamente, com $\alpha=5\%$ e poder de 90%. As condições do estudo nos orientaram para a meta de 114:70.

Os critérios de inclusão e exclusão para diagnósticos de IAM e diabetes na vigência do infarto já foram apresentados (Ver Três Estudos Combinados). Também já foram apresentados os critérios de seleção e exclusão dos pacientes diabéticos sem evidências de IAM, mas um pequeno resumo se faz. Estes foram ativamente buscados entre pacientes no seu controle regular pelo Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da UFMG, que atendessem aos seguintes critérios de seleção: 1. diabéticos do tipo 2, com pelo menos 3 anos de diagnóstico, maiores de 35 anos; 2. Pacientes diabéticos do tipo 1, ou “outros tipos”, com mais de 15 anos do diagnóstico da doença, maiores de 35 anos; 3. Ausência de diagnóstico prévio de infarto agudo do miocárdio em qualquer época; 4. Ausência do relato de qualquer dor torácica tratada em hospital nos últimos 12 meses; 5. Ausência de evidências eletrocardiográficas de IAM prévio, definido como presença de qualquer onda Q em mais de 1 derivação periférica ou precordial; 6. Ausência de sinais de bloqueio de ramo esquerdo. Eram critérios de exclusão: 1. Presença de onda “Q” ou registro de Bloqueio Completo de Ramo Esquerdo ao ECG; 2. Internação hospitalar nos últimos 12 meses por qualquer doença aguda de diagnóstico não definido; 3. Quadros clínicos agudos de outras doenças macrovasculares, além do IAM, tais como Acidente Vascular Encefálico, dissecação da aorta e gangrena de membros inferiores, em qualquer época. História de pé diabético sem isquemia não foi excludente; 4. Diabetes gestacional; 5. Diabetes do Tipo 1 e “outros tipos” com menos de 15 anos de diagnóstico; 6. Gravidez; 7. Portadores de insuficiência renal com creatinina sérica maior que 1,5mg/dL ou clareamento de creatinina abaixo de 40ml plasma.min/m²; 8. Presença de outra doença terminal concomitante. A entrevista e a coleta para exames eram agendadas e os critérios de inclusão e exclusão eram revistos pelo examinador nesta data, assim como um novo ECG era analisado.

Os pacientes diabéticos com IAM compuseram o grupo de estudo que os comparou a não diabéticos (ver Estudo 2), num total de 73 pacientes. Estabeleceu-se então um tempo de 12 meses para a busca de pacientes diabéticos sem evidências de IAM, e foram selecionados, de início, 116 pacientes. Destes, dois foram excluídos por apresentarem valores de creatinina

maiores que 1,5 mg/dL, e 4(quatro) por completarem a idade mínima no ano de realização da pesquisa (FIG.2) não evidenciando, portanto, serem maiores de 35 anos.

A caracterização das variáveis também já foi apresentada anteriormente (Ver Estudo1). A variável “*emoção*” (que avaliou a presença de raiva, angústia ou qualquer incômodo emocional no dia anterior ou na hora que precedeu o infarto) foi comparada à presença de qualquer dessas emoções num dia qualquer da semana anterior à entrevista, entre os não infartados. Assim também se comportou a variável “*vigor*” (atividade vigorosa no dia ou hora que antecederam o IAM), comparada à atividade física vigorosa em qualquer dia da semana anterior. Em ambos, esta variável foi auto-referida. A glicemia e glicohemoglobinaA1c do grupo controle foram pontuais à coleta, sem considerar-se qualquer de seus valores históricos. Para as análises multivariadas as variáveis contínuas foram redistribuídas em quartis.

Também a análise estatística já foi descrita. A análise univariada foi feita pelo teste de χ^2 de Pearson ou exato de Fisher, quando apropriado. As variáveis contínuas em médias e desvios-padrão, e suas comparações, quando independentes, com teste t de Student e ANOVA, se indicados. As variáveis escalares pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. As análises multivariadas pela regressão logística, método seqüencial, utilizando como critério de entrada no modelo um valor-p $\leq 0,20$. As variáveis contínuas, redistribuídas em quartis, permitiram uma escolha específica de referência para cada interação. Também optou-se pela apresentação de modelos finais distintos, para variáveis qualitativas, contínuas e psico-emocionais, se justificado.

7.4. Resultados

7.4.1. Tempo de diagnóstico de diabetes.

Os resultados e análises sobre o tempo de diagnóstico de diabetes entre pacientes no seu primeiro IAM já foram apresentados (TAB.10 e TAB.11) (Ver

Estudo 1). O tempo de diagnóstico de diabetes entre os controles está apresentado na FIG.6. Por ter sido critério de seleção não é comparável com os tempos dos pacientes infartados. Houve 16 pacientes, 4,5% (IC95%[8,8;22,8]), portadores de diabetes do tipo1 e 85,5% (IC95%[77,1;91,2]) portadores do tipo2. A média do tempo de diagnóstico entre diabéticos do tipo 1 foi de $25,6 \pm 6,0$ anos, e entre diabéticos do tipo 2 foi de $14,5 \pm 8,7$ anos.

7.4.2. Características sociais, sexo e idade. (TAB.16).

Apesar do desenho não ter sido pareado, a distribuição das faixas etárias não mostrou diferenças significativas ($p=0,365$), embora a prevalência da faixa etária menor que 45 anos entre os controles tenha sido maior. Quanto à distribuição de sexos, a maior prevalência de mulheres entre os controles mostrou-se significativa ($p=0,037$), devendo ser ajustada no modelo final. A escolaridade ($p=0,062$), ocupação ($p=0,524$), cor declarada ($p=0,432$) e relações afetivas ($p=0,08$) não mostraram diferenças significativas, sugerindo uma conformidade social entre os grupos. Interessante notar que entre os não infartados a prevalência daqueles que “nunca se casaram” é bastante maior, mas não significativa. Todos os pacientes do grupo controle vieram do HC-UFMG, enquanto os infartados vieram de dois Hospitais (PROCORDIS e HGIP). A média \pm DP das concentrações de creatinina foi de $0,95 \pm 0,3$ mg/dL.

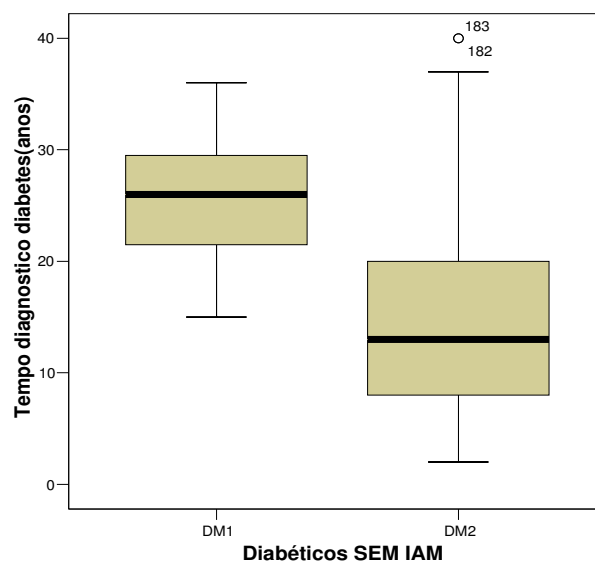


Fig.6.Tempo de diagnóstico em pacientes diabéticos SEM IAM

Tab.16 Análise univariada das características sociais, sexo e idade de 183 pacientes diabéticos COM e SEM Infarto Agudo do Miocárdio

VARIÁVEIS		Diabéticos COM IAM FREQ(%)	Diabéticos SEM IAM FREQ(%)	VALOR-p*
SEXO	FEM	42,5%	58,2%	p=0,037
	MAS	57,5%	41,8%	
FAIXAS ETÁRIAS (ANOS)	<=45	9,6%	17,3%	p=0,365
	46 a 55	23,3%	26,4%	
	56 a 65	37,0%	32,7%	
	66 a 70	12,3%	13,6%	
	> 70	17,8%	10,0%	
HOSPITAL	IPSEMG	24,7%	—	
	STA CASA(PROCORDIS)	75,3%	—	
	CLINICAS UFMG	—	100,0%	
ESCOLARIDADE	Nenhuma	13,7%	11,8%	p=0,622
	4 A 8 anos	65,8%	64,5%	
	9 A 12 anos	16,4%	14,5%	
	Universitaria	4,1%	9,1%	
TRABALHO	Ocupado(a)	45,2%	40,0%	p=0,524
	Aposentado/pensionista	41,1%	40,0%	
	Desempregado(a)	13,7%	20,0%	
COR DECLARADA	Branca	34,2%	32,7%	P=0,432
	Negra	8,2%	14,5%	
	Parda	57,5%	52,7%	
RELAÇÕES AFETIVAS	Nunca casou	1,4%	11,0%	p=0,08
	Casado/vive junto	75,3%	69,7%	
	Separado/divorc/viuvez	23,3%	19,3%	
CREATININA (media ± DP)		0,95±0,3mg/dL	0,94±0,24	p=0,90

*Teste de χ^2 ou t de Student quando apropriado

IAM: Infarto Agudo do Miocárdio

7.4.3. Análise univariada dos fatores de risco convencionais e emergentes.

A TAB.17 mostra as frequências para os fatores de risco coronariano convencionais (tabagismo, história familiar, hipertensão arterial, dislipidemias), e aqueles que têm emergido dos mais recentes estudos, como o INTERHEART, sejam de risco (estresse, cintura abdominal) ou de proteção (uso de álcool e prática de atividade física). O Índice Tornozelo Braquial (ITB), como pretendo indicador do grau de aterosclerose periférica, também foi analisado. As definições dos métodos de obtenção, limitações, escalas de valores, e evidências que as sustentam já foram abordadas em *Variáveis e suas Características* no capítulo “Objetivos, material e método”, para os três estudos (Ver). Neste bloco, também estão apresentados os valores de glicemia e glicohemoglobinaA1c.

A média das glicemias para os dois grupos foi praticamente idêntica e sem diferenças, com elevado valor-p ($p=0,962$). Também os valores médios da glicohemoglobinaA1c se mostraram sem significância ($p=0,29$).

A história familiar positiva para DCV ($p=0,556$), o uso de álcool ($p=0,335$), a medida da cintura abdominal ($p=0,153$) e Índice de Massa Corporal ($p=0,357$) não mostraram diferenças significativas entre os casos e controles. O estresse no trabalho ou em casa também não diferenciou casos de controles ($p=0,264$).

Os pacientes do grupo controle relataram mais frequentemente uma história de hipertensão arterial ou seu tratamento, que os infartados, com diferença significativa (82,7% e 67,10%, respectivamente), e $p=0,015$. É preciso considerar que os pacientes controles fazem acompanhamento médico regular e suas exposições para o diagnóstico de hipertensão arterial são maiores. Além disso, houve prevalência significativa de diagnóstico recente de diabetes entre os casos, e provável ausência de detecção prévia de hipertensão. Apesar de mensuradas, não foram feitas as análises das medidas de pressão arterial porque os infartados tinham este fator sob tratamento intensivo, ao contrário dos controles. Mas a medida do Índice Tornozelo Braquial (ITB), como uma razão entre pressões, foi aferida e comparada, admitindo-se não sofrer

interferência significativa com o tratamento. Desta forma, os pacientes com IAM apresentaram prevalência de doença arterial periférica significativamente maior que os controles ($p=0,045$) e, além disso, cerca de quatro vezes maior quando grave.

TAB.17. Análise univariada dos fatores de risco convencionais e emergentes entre diabéticos COM e SEM IAM.

FATORES		Diabéticos COM IAM	Diabéticos SEM IAM	VALOR-p**
		FREQ.(%) ou MEDIA(DP)	FREQ.(%) ou MEDIA(DP)	
HISTORIA FAMILIAR POSITIVA		56,2%	60,6%	$p=0,556$
HIPERTENSÃO ARTERIAL		67,1%	82,7%	$p=0,015$
DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA	grave	8,3%	2,7%	$p=0,045$
	moderada	36,1%	25,5%	
	ausente	55,6%	71,8%	
TABAGISMO	Fuma	23,3%	10,0%	$p=0,001$
	Parou há < 5 anos	6,8%	1,8%	
	Parou há > 5 anos	39,7%	30,0%	
	Nunca fumou	30,1%	58,2%	
COL. TOTAL (mg/dL)*		166,20(41,59)	190,81(38,42)	$p<0,001$
COL LDL (mg/dL)		102,18(35,83)	115,80(33,6)	$p=0,011$
COL HDL (mg/dL)		31,97(9,70)	49,16(13,26)	$p<0,001$
TRIGLICÉRIDES (mg/dL)		163,86(84,22)	131,36(83,27)	$p=0,011$
PRÁTICA DE EXERCÍCIO		23,3%	51,8%	$p<0,001$
ALCOOL	Não	57,5%	64,5%	$p=0,335$
	<1 vez/semana	23,3%	25,5%	
	1 a 4 vezes/semana	12,3%	5,5%	
	Todos os dias	6,8%	4,5%	
IMC		26,89(3,64)	27,6(6,1)	$p=0,357$
CINTURA ABDOMINAL(cm).		95,48(9,96)	92,8(13,7)	$p=0,153$
DIETA	Usa banha de porco	21,9%	8,3%	$p<0,01$
ESTRESSE NO TRABALHO OU EM CASA		54,8%	46,4%	$p=0,264$
GLICEMIA(mg/dL)		164,35(61,07)	163,85(75,5)	$p=0,962$
GLICOHEMOGLOBINA A1c% ¹		8,25(2,38)	8,61(2,06)	$p=0,29$

¹A variável glicohemoglobina esteve fortemente associada à glicemia($p<0,001$)

*Dados apresentados para ambos os sexos

**Teste de χ^2 ou t de Student quando apropriado

IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; COL: Colesterol

O tabagismo mostrou ser variável de discriminação entre casos e controles ($p=0,001$), com uma prevalência de 2,5 vezes para os que se infartaram. A prevalência de 10% de tabagismo ativo entre diabéticos não infartados, com IC95%[5,3;17,5] não só corrobora as previsões feitas para cálculos de tamanho amostral, como pode ser usado como referência para estudos futuros.

Todas as concentrações de lípides mostraram diferenças significativas entre casos e controles. De forma geral, tanto o colesterol total como suas frações se mostraram significativamente mais elevados entre os controles, e os triglicérides mais elevados entre os infartados. O colesterol total e a fração HDL com $p\text{-valor}<0,001$ e tanto a fração LDL, mais elevada para os controles, quanto as concentrações de triglicérides, mais elevadas para os casos, diferenciaram-se com $p\text{-valor}<0,05$. As repercussões sobre as dosagens lipídicas que o infarto agudo promove já foram discutidas anteriormente (VER Estudo 2) e essa limitação deste método, com a coleta do material em período além das 24 horas após o início dos sintomas, deve ser considerada.

Os pacientes infartados ingeriram mais freqüentemente carne de porco ($p<0,01$), e praticaram muito menos exercício físico regular ($p<0,001$) que os controles.

7.4.4. Análise univariada de variáveis psico-emocionais, comportamentais e clínicas.

A TAB.18 mostra as distribuições de freqüência e significância dos fatores emocionais, comportamentais e clínicos. Como exposto (Ver caracterização das variáveis psico-emocionais em “Material e métodos comuns aos três estudos”) foram examinadas as variáveis emocionais e psicológicas com o pressuposto de que algumas medem um estado sustentado das condições psicológicas (“autonomia”, “estresse no trabalho ou em casa” e o “sentimento de controle-liberdade”) e outras, instaladas no último ano, medem a vulnerabilidade dos pacientes numa fase aguda (“experiências traumáticas no último ano”, “depressão no último ano” e “estresse financeiro no último ano”). Além dessas, procurou-se também avaliar qualquer turbulência emocional no

dia ou hora que antecederesse o episódio agudo. Nenhuma das variáveis que pretensamente avaliariam um estado psicológico ou comportamental longamente sustentado esteve significativamente associada à probabilidade de infarto agudo (“autonomia” $p=0,285$; “estresse” $p=0,264$; “sentimento de controle-liberdade” $p=0,317$). Também não houve associação, entre casos e controles, para aquelas condições presentes no último ano como “experiências traumáticas” $p=0,453$, “depressão” $p=0,603$ e “estresse financeiro” $p=0,176$. Deve ser ressaltado que, ao contrário dos resultados do Estudo 2, o “sentimento de controle-liberdade” foi proporcionalmente semelhante entre este grupo de diabéticos. Quando se comparou “experiência de turbulência emocional no dia anterior ao infarto” com “experiências emocionais em um dia qualquer da semana anterior” dos controles, houve significância estatística ($p=0,023$), com maior prevalência para os controles, sugerindo que os diabéticos podem apresentar estas crises emocionais sem levá-los mais freqüentemente ao IAM.

Não houve associações também quanto à intensidade do ronco ($p=0,33$); o questionário CAGE ($p=0,403$) ou qualquer alteração dentária no mês anterior ($p=0,57$). O relato de atividade física no trabalho ou em casa não se mostrou significativo ($p=0,122$), nem um exercício vigoroso no dia do infarto comparado com a mesma atividade entre os controles na semana anterior ($p=0,70$).

TAB. 18. Análise univariada de fatores emocionais, ocupacionais, comportamentais e clínicos entre diabéticos COM e SEM IAM

FATORES	Diabéticos COM IAM		Diabéticos SEM IAM		VALOR-p**
		FREQ. ou MEDIANA		FREQ. ou MEDIANA	
Experiências traumáticas no ano anterior	Nenhuma	41,1%		32,7%	p=0,453
	Dois episódios	50,7%		55,5%	
	Mais de dois	8,2%		11,8%	
Estresse de dinheiro	Nenhum	31,5%		25,5%	p=0,176
	Médio	39,7%		53,6%	
	Mto grande	28,8%		20,9%	
Depressão	Ausência	49,3%		41,8%	p=0,603
	Leve	5,5%		8,2%	
	Moderada	17,8%		15,5%	
	Grave	27,4%		34,5%	
Autonomia	Nenhuma a moderada	19,7%		26,9%	p=0,285
	Bastante grande/total	80,3%		73,1%	
Sentimento de controle/liberdade*		3,33		3,50	p=0,317
Locomoção	Carro/só em casa	53,4%		21,8%	p<0,001
	Onibus/A pé	46,6%		78,2%	
Atividade física no trabalho ou em casa	Pequena atividade	50,7%		39,1%	p=0,122
	Atividade apreciável	49,3%		60,9%	
Raiva no dia anterior ao IAM#		31,5%		68,5%	p=0,023
Exercício vigoroso no dia anterior ao IAM#		37,7%		62,3%	p=0,704
Ronco	Ocasional	56,1%		63,6%	p=0,329
	Frequente	43,9%		36,4%	
Questionário "CAGE"	de 0 a 2	96,0%		96,4%	p=0,403
	De 3 a 4	4,0%		3,6%	
Uso de "Estatinas"	Uso regular	4,1%		22,7%	p=0,001
	Nunca/irregular/não sabe	95,9%		77,3%	
Uso de ASPIRINA		35,6%		40,9%	p=0,472
FEBRE no mês anterior		6,8%		18,2%	p=0,029
Alteração DENTARIA no ano anterior		33,3%		29,4%	p=0,571

* Variável escalar, dados em mediana e teste de Mann-Whitney.

**Teste de χ^2 quando apropriado

#Comparados com experiências na semana anterior para os controles

IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; CAGE: Acróstico para o diagnóstico de alcoolismo

O uso de estatinas foi significativamente maior entre os controles, comparados aos infartados ($p=0,001$), ao contrário do uso de aspirina, que não mostrou associação a qualquer grupo ($p=0,472$). Esses resultados são opostos àqueles do estudo 2, em que os diabéticos usaram mais freqüentemente aspirina que os não diabéticos e não houve diferenças quanto às estatinas.

Entre esses dois grupos de casos e controles, a presença de febre no mês anterior esteve associada aos controles mais freqüentemente que aos casos ($p=0,029$). No estudo entre diabéticos e não diabéticos infartados (Estudo 2) essa associação esteve mais significativa para os não diabéticos, revelando uma redução na freqüência de história febril entre os diabéticos infartados. Da mesma forma se comportou a variável “locomoção”, que estudou a tendência mais comum entre os pacientes de usar ônibus ou andar a pé, comparada ao uso do automóvel. Usar o ônibus urbano ou andar a pé esteve muito mais fortemente associado aos pacientes não infartados ($p<0,001$). Estes resultados corroboram os achados do estudo 2 e sugerem que, pelo menos para aquele grupo de diabéticos que se infartaram, sua imobilidade urbana esteve associada à sua catástrofe cardíaca.

7.4.5. Análise multivariada e modelos finais ajustados.

Para ajuste e estimativa das variáveis que pudessem estar associadas, de forma independente, à chance de infarto agudo entre os pacientes diabéticos foi feita uma análise de regressão pelo modelo logístico.

Como diretrizes para a construção de modelos optou-se, como no Estudo 2, por abandonar da análise as variáveis psico-emocionais porque não mostraram associação a qualquer dos grupos na análise univariada, exceto “emoção no dia anterior ao infarto”. Também, como no Estudo 2, decidiu-se fazer inicialmente dois modelos distintos para contemplar de forma mais adequada a natureza das variáveis. Um deles com todas as variáveis categóricas, qualitativas e quantitativas intervalares, como o ITB. Outro modelo contemplando as variáveis metabólicas de mensuração contínua com sua

redistribuição em quartis, e as equivalentes metabólicas, como cintura abdominal e IMC recodificadas em escalas.

As variáveis: sexo, faixas etárias, história familiar de DCV, relato de hipertensão arterial, prática de exercício, atividade física no trabalho ou em casa, relato de febre no mês anterior, tabagismo atual e passado, presença de doença arterial periférica, uso de álcool, uso mais freqüente de banha de porco, meio mais comum de locomoção urbana e uso regular de estatinas compuseram o primeiro modelo, na tentativa de estimar, entre elas, aquelas que se ajustariam para a probabilidade de diabéticos terem infarto agudo do miocárdio.

O resultado deste modelo final para a significância escolhida de $p < 0,05$ está na TAB.19.A e 19.B. Nesse grupo pesquisado, somente permaneceram e portanto se ajustaram para uma associação significativa, positiva ou inversa, com a probabilidade de infarto agudo do miocárdio entre diabéticos, as variáveis: uso de cigarros, a prática regular de exercícios, a locomoção urbana e o uso regular de estatinas. O tabagismo revelou uma associação positiva para a probabilidade de IAM, e seu uso ativo mostrou chance de 4,4[1,6;12,4] vezes, $p < 0,005$, ou de 2,9[1,3;6,3] vezes, $p < 0,01$, para seu hábito no passado. As outras variáveis apresentaram-se com uma associação inversa à probabilidade de IAM. A prática regular de exercícios com chance de 0,23[0,11;0,5] vezes, $p < 0,001$, (ou de 4,1 vezes se não faz exercícios), mostrando que os controles apresentaram chance de fazer tal atividade quatro vezes mais que os infartados. Também os não infartados usaram mais o ônibus, ou andaram a pé, que os pacientes infartados, assim como usaram estatina mais freqüentemente. Para a locomoção, o uso de ônibus mostrou relação inversa para a chance de IAM de 0,2 [0,1;0,4] vezes, $p < 0,001$, assim como o uso de estatina (0,17 [0,043;0,66] $p = 0,011$). Esses resultados quanto ao uso de estatina precisam ser avaliados com cuidado, pois sua prevalência entre os pacientes infartados foi de apenas 4,1%.

TAB.19.A.Modelo final para variáveis categóricas entre pacientes diabéticos com IAM e sem evidências de IAM*

VARIÁVEIS	Valor-p	Razão de chances	IC 95% para RC	
			Inf	Sup
Tabagismo				
Nunca fumou		1,0		
Fuma	p=0,005	4,4	1,57	12,38
Já fumou	p=0,008	2,9	1,32	6,3
Prática de exercício	p<0,01	0,23	0,11	0,5
Locomoção por ônibus ou a pé	P<0,01	0,2	0,01	0,42
Uso regular de estatinas	p=0,010	0,17	0,04	0,66

*Entraram no modelo para ajuste final: sexo, faixa etária, história familiar, hipertensão arterial, relato de febre, ITB, uso de álcool e de banha de porco e atividade física em casa ou trabalho.
Ajuste do modelo: valor-p da estatística Hosmer Lemeshow=0,79
IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; RC: Razão de Chances; IC: Intervalo de Confiança

TAB.19.B.Modelo final para variáveis categóricas entre pacientes diabéticos com IAM e sem evidências de IAM*

VARIÁVEIS	Valor-p	Razão de chances	IC 95% para RC	
			Inf	Sup
Tabagismo				
Nunca fumou		1,0		
Fuma	p=0,005	4,4	1,57	12,38
Já fumou	p=0,008	2,9	1,32	6,3
Não faz exercício	p<0,01	4,1	1,9	8,8
Locomoção por automóvel ou quase não sai	P<0,01	4,9	2,33	10,6
Uso regular de estatinas	p=0,010	0,17	0,04	0,66

*Entraram no modelo para ajuste final: sexo, faixa etária, história familiar, hipertensão arterial, relato de febre, ITB, uso de álcool e de banha de porco e atividade física em casa ou trabalho.
Ajuste do modelo: valor-p da estatística Hosmer Lemeshow=0,79
IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; RC: Razão de Chances; IC: Intervalo de Confiança

Para modelar as variáveis metabólicas e de mensuração contínua, foram feitas suas redistribuições escalar e quartílica. Assim o índice de massa corporal (IMC) (“baixo peso” <20; “normal” 20 até 25; “sobrepeso” 26 até 30 e “obeso” >31); Cintura (<86; 86 a 93,5; 93,5 até 101,5, >101,5)cm; Colesterol total (<153; 153 até 179; 179,5 até 208,5; >208,5)mg/dL; Colesterol HDL (<32,0; 32,0 até 40,0; 40,5 até 50,0; >50,0) mg/dL; Colesterol LDL (<86,7; 86,7 até 105,0; 105,1 até 132,2; > 132,2) mg/dL; Triglicérides (<90,0; 90,0 até 121,0; de 121,1 até 173,0; e >173,1) mg/dL; Glicemia (<119,0; 119,0 até 149,0 ;149,5 até 203,0 e >203,0) mg/dL e Glicohemoglobina A1c (<6,7%; 6,7 até 8,0%; 8,1 até 9,8% e >9,8%).

Os resultados estão apresentados nas TAB.20 e TAB.21. O modelo final ajustou as frações lipídicas, concentração de glicemia e glicohemoglobina A1c. É conhecida a interferência que os coeficientes de variação individual das frações de colesterol determinam numa amostra isolada (WARNICK e WOOD,1995). Também, uma resposta de fase aguda após 24 horas do IAM pode causar um viés limitante nas dosagens lipídicas (ROSENSON,1993,VAN LENTEN et al.,2006). Entretanto, a magnitude da estimativa para as razões de chance encontrada para as frações de colesterol exigiu a apresentação deste modelo (TAB.20). As concentrações do primeiro e segundo quartis de HDL-C (<32,0 mg/DL e de 32,0 até 40,0 mg/dL) estiveram associadas às chances de infarto agudo do miocárdio entre diabéticos de forma extremamente significativa ($p<0,001$), chances de 59[11;315] vezes para o primeiro quartil, e 18,7[3,7;94,0] vezes para o segundo quartil, em que a referência foi o quartil superior (>50 mg/dL), mostrando assim os reduzidos valores plasmáticos nos pacientes que se infartaram.

Quanto à LDL-C, tendo como referência o quartil superior, as chances para a probabilidade de IAM para as concentrações abaixo de 87 mg/dL foram de 7,3 vezes (IC95% de 1,7 a 31,6), $p=0,01$, mostrando que os controles tiveram LDL-C em concentrações mais elevadas que os casos. Os triglicérides se mostraram positivamente relacionados à probabilidade de IAM, com razões de chance de 2,37 a 4,5 vezes, comparados aos controles. Os menores valores de glicohemoglobina A1c estiveram mais significativamente associados ao IAM,

com razão de chances para a probabilidade de IAM de 7 vezes (IC95% 1,7 a 29,0), $p=0,01$. Para as concentrações de glicemia de jejum, o modelo ajustado revelou que a estimativa de maior razão de chances para o evento infarto agudo do miocárdio entre diabéticos ocorreu com as dosagens entre as concentrações de 150 a 200mg/dL (RC=5,6[1,4;22,7])

Para tentar sobrepujar o efeito de confusão que as reações de fase aguda podem causar nas concentrações absolutas das frações do colesterol, e sustentados nas propostas de que as razões entre estas frações poderiam deslocar favoravelmente a tendência deste viés (CASTELLI,1984; LINN et al.,1991) foi construído um modelo com as variáveis “Colesterol total/HDL-C” (COL/HDL) e “LDL/HDL”, substituindo os valores absolutos das frações. A TAB. 21 mostra os resultados, e este modelo final ajusta a razão “COL/HDL >4,5” que se torna significativamente associada para a probabilidade de IAM entre os diabéticos ($p<0,001$), com razão de chances de 4,3[2,0;8,8] vezes. Desse modo, as outras variáveis metabólicas como o IMC, a cintura abdominal e os triglicérides não se mostram associados, em favor deste ajuste para a razão “COL/HDL >4,5”. A razão “LDL/HDL” também não permanece associada, enquanto concentrações de glicemia de jejum e glicohemoglobinaA1c continuam ajustadas, com razões de chance semelhantes aos modelos anteriores.

TAB. 20. Modelo final para variáveis metabólicas, distribuídas em quartis, entre pacientes diabéticos com e sem evidência de IAM

VARIÁVEIS	Valor-p	Razão de chances	IC 95% para RC	
			Inf	Sup
Colesterol HDL				
Abaixo de 32mg/dl	0,00	59,07	11,08	314,97
32 a 40mg/dl	0,00	18,75	3,74	93,90
40 a 50mg/dl	0,34	2,24	0,42	11,90
Acima de 50mg/dl		1,00		
Colesterol LDL				
Abaixo de 86,8mg/dl	0,01	7,30	1,70	31,60
86,8 a 105mg/dl	0,70	1,27	0,35	4,60
105 a 132,3mg/dl	0,90	1,02	0,28	3,70
Acima de 132,3mg/dl		1,00		
Triglicérides				
Abaixo de 90mg/dl		1,00		
90 a 121mg/dl	0,04	4,53	1,07	19,10
121 a 173mg/dl	0,23	2,37	0,58	9,74
Acima 173mg/dl	0,05	4,14	0,98	17,53
Glicemia jejum				
Abaixo de 119mg/dl		1,00		
119 a 149mg/dl	0,42	1,71	0,46	6,32
149 a 203mg/dl	0,01	5,66	1,41	22,70
Acima de 203mg/dl	0,08	3,77	0,86	16,63
Glicohemoglobina				
Abaixo de 6,7%	0,01	7,00	1,70	29,00
6,7 a 8%	0,83	1,16	0,30	4,70
8 a 9,8%	0,43	0,57	0,14	2,29
Acima de 9,8%		1,00		

Ajuste do modelo: valor-p da estatística Hosmer Lemeshow=0,226

IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; IC: Intervalo de Confiança

Modelo: IMC,Cintura,Colesterol total,Col-HDL,Col-LDL,Triglicerides,Glicose, Glicohemoglobina

TAB. 21. Modelo final para variáveis metabólicas, com razões de colesterol, entre pacientes diabéticos com e sem IAM

VARIÁVEIS	Valor-p	Razão de chances	IC 95% para RC	
			Inf	Sup
Glicemia jejum				
Abaixo de 119mg/dl		1,00		
119 a 149mg/dl	0,3	1,70	0,63	4,6
149 a 203mg/dl	0,01	3,90	1,4	10,7
Acima de 203mg/dl	0,24	1,90	0,64	6
Glicohemoglobina				
Abaixo de 6,7%	0,02	3,60	1,22	10,6
6,7 a 8%	0,81	1,10	0,4	3,25
8 a 9,8%	0,60	0,76	0,27	2,1
Acima de 9,8%		1,00		
Razão COL/HDL >4,5	<0,001	4,36	2,1	8,8

Ajuste do modelo: valor-p da estatística Hosmer Lemeshow=0,848

IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; IC: Intervalo de Confiança

Modelo: IMC,Cintura,Triglicerides,Glicose, Glicohemoglobina,COL/HDL >4,5 e LDL/HDL >2,5

7.5. Discussão do estudo 3

Mesmo havendo estudos com o objetivo de estimar o risco cardiovascular através de desenhos prospectivos, com número expressivo de indivíduos diabéticos e em diversas populações mundiais (KANNEL e McGEE, 1979; STAMLER et al., 1993; TURNER et al., 1998; HAFFNER et al., 1998; SAITO et al., 2000; ABU-LEBDEH et al., 2001), foi proposto examinar este risco entre diabéticos através de um desenho de caso-controle, numa população metropolitana de Minas Gerais. Avaliou-se não somente a presença crônica daqueles fatores como também os que tivessem surgido mais recentemente, ao tempo em que as placas possam ter-se desestabilizado.

Os estudos de caso-controle podem revalidar os resultados de estudos prospectivos numa população ainda não examinada, mas suas limitações precisam ser examinadas. Neste estudo, como a prevalência de infarto agudo do miocárdio entre diabéticos não é evento raro, os resultados expostos em razão de chances como medida de associação não podem ser equiparados ao risco relativo dos estudos de coorte (SCHLESSELMAN, 1982) e devem ser sempre vistos como chance de ocorrência. Também, como limitação intrínseca de estudos caso-controle, o elemento temporal fica obscurecido nas tabelas de contingência e se torna menos adequado às avaliações de condições que surgiram mais recentemente. Entretanto, o estudo INTERHEART (YUSUF et al., 2004), última avaliação mundial em bases populacionais e que compreendeu amostragem brasileira, também trabalhou com o desenho de caso-controle. Além disso, são escassos os estudos brasileiros com desenho comparativo avaliando estes fatores, especificamente na população diabética, e não existem para a população de Minas Gerais. Finalmente, seu custo e exeqüibilidade operacionais podem referenciar estudos mais consistentes, e sua execução é estimulada na vigência de frugais recursos financeiros (REDDY e YUSUF, 1998).

A construção deste desenho sustentou-se na visão patogênica atual de ser a desestabilização das placas ateroscleróticas o fenômeno fundamental do IAM (AMBROSE et al., 1988; LITTLE et al., 1988; NAGHAVI et al., 2003 parte 1 e 2),

, mesmo que possa ocorrer na ausência de aterosclerose (DIVER et al., 1994; DA COSTA et al., 2001; BUGIARDINI et al., 2006; DELEHANTY, 2007), de que esta desestabilização precede o evento hiperagudo de até várias semanas (OJIO et al., 2000; RITTERSMA et al., 2005) ou por tempo não certamente determinado (GOLDSTEIN et al., 2000) e de que não há modelo animal para seu estudo. Tais condições transformam os pacientes neste estágio em pacientes vulneráveis (NAGHAVI et al., 2003, parte 1 e 2), ainda sem caracterização clínica precisa (STEFENADIS et al., 2003) justificando portanto tentativas exploratórias, mesmo com metodologia não absolutamente acurada.

Esta metodologia pode introduzir possíveis vieses de seleção do grupo controle que devem ser considerados, tais como, 1. serem diabéticos sob atendimento médico regular ambulatorial e, portanto, compreenderem os sobreviventes das complicações diabéticas crônicas, 2. serem diabéticos tanto do tipo 1 quanto do tipo 2, e 3. por não terem sido pareados para idade, sexo ou tempo de diagnóstico de diabetes.

Não se optou por grupo controle em base hospitalar pois que diabéticos em atendimento emergencial poderiam estar com suas placas de aterosclerose em desestabilização, e não há elementos clínicos e laboratoriais que excluam esta possibilidade com segurança, exceto quando o infarto já foi instalado. Por outro lado, nos pacientes ambulatoriais esta ausência de instabilidade foi procurada desde o ano anterior ao exame, e até nos três meses seguintes.

As evidências de ser diabetes mellitus fator de risco independente para o IAM (STAMLER et al., 1993) e que os pacientes acometidos pelo distúrbio glicometabólico carregam consigo a doença aterosclerótica de forma extensa e grave (McGILL, 1968; STAMLER, 1978; PYORALA et al., 1987; GORAYA et al., 2002), sejam diabéticos do tipo 1 ou do tipo 2 (BROWNLEE et al., 2003; KROLEWSKI et al., 1987) sustentam esta comparação entre diabéticos infartados e em controle ambulatorial regular. Também não é possível afastar a ausência de aterosclerose após tempo razoável de seu diagnóstico (HELLER, 2005; BARTHELEMY et al., 2007), transformando os pacientes diabéticos em indivíduos biologicamente vulneráveis aos eventos catastróficos da

aterosclerose (NCEP III,2002). Assim, pode-se assumir que pacientes diabéticos maiores de 35 anos, com mais de 15 anos de diagnóstico se do tipo1, e com mais de 3 anos de diagnóstico se do tipo2, tenham uma carga de aterosclerose semelhante aos diabéticos que se infartaram, e o que os diferencia é a desestabilização de suas placas de ateroma. Estas, como já exposto, não dependem da gravidade de obstrução intraluminal (LITTLE et al.,1988; NAGHAVI et al.,2003). Em resumo comparou-se, para a presença de IAM, um grupo de pacientes biologicamente vulneráveis. Além disso, os grupos não se diferenciaram significativamente quanto à escolaridade, relações afetivas, ocupação e cor declarada.

A grande maioria dos estudos avalia os eventos cardiovasculares em diabéticos do tipo 2, portanto não dependentes de insulina. A opção de avaliar, ao mesmo tempo, pacientes diabéticos do tipo 1 juntamente aos do tipo 2 é sustentada por resultados que mostraram o aumento da mortalidade por DCV neste grupo de diabéticos tipo 1 em idades mais precoces (KROLEWSKI et al., 1987a) e um estudo prospectivo já revelava, mesmo com pequeno número de pacientes, que sua taxa de mortalidade por DCV aumentava rapidamente a partir dos 30 anos (KROLEWSKI et al.,1987b). Recentemente, a mortalidade por doença isquêmica do coração foi analisada em uma coorte de 23000 pacientes diabéticos tratados com insulina e concluiu-se que “as taxas eram excepcionalmente altas em mulheres e homens abaixo de 40 anos” (LAING et al.,2003).

Não são claras as relações entre o tempo de diagnóstico e a ocorrência do evento macrovascular (FOLSOM et al., 2003; FOX et al.,2004) ao contrário das complicações microvasculares (DCCT,1993; NATAHAM, et al., 2005), e o tratamento da hiperglicemia parece não interferir de modo significativo na história natural da aterosclerose quanto aos seus eventos finais (UKPDS (33),1998; UKPDS(34), 1998). Mais ainda, as mulheres diabéticas perdem sua vantagem de menor risco (KANNEL e McGEE, 1979) e, finalmente, os pacientes diabéticos acometidos pelo IAM têm pior prognóstico (KROLEWSKI et al., 1987; STAMLER et al.,1993; BRAUNLEE et al. 2003). Optando por examinar diabéticos do tipo 2 com mais de três anos de diagnóstico, ou do

tipo1 com mais de 15 anos, tentou-se assegurar que seriam, todos eles, portadores de aterosclerose com risco de vulnerabilidade. A opção para o critério de seleção da faixa etária entre os controles também é sustentada por grande estudo de coorte, com quase 10 milhões de adultos e 380000 diabéticos, que concluiu terem os diabéticos sua transição para alto risco de evento cardiovascular aos 40 anos de idade, 15 anos antes da população não diabética (BOOTH et al., 2006).

Por limitações logísticas, não foi possível fazer um desenho pareado por sexo e idade, mas as faixas etárias não se mostraram significativamente diferentes entre os dois grupos. Mesmo sendo significativa a prevalência do sexo feminino ($p=0,037$) esta foi controlada no modelo da análise multivariada, para ajustar seu possível efeito nos resultados.

A escolha do tabagismo, como variável de referência para o cálculo da amostra, se deu por ser um fator de risco independente para o infarto agudo (JEE et al., 1999), ser fator comportamental e não um elemento da síndrome metabólica, portanto não constituir um fator de confusão, e porque há evidências de sua contribuição para a desestabilização das placas ateroscleróticas (NEWBY et al., 1999; RIDKER e LIBBY, 2005). Sua prevalência de 10% entre os controles pode ser usada como referência para outros estudos, bem como sua significativa diferença com os infartados, de 2,5 vezes ($p=0,001$). Na análise final, mostrou estar associado ao infarto agudo do miocárdio de maneira independente, depois de ajustado para as variáveis: sexo, idade, história familiar de DCV, relato de hipertensão arterial, atividade física no trabalho ou em casa, relato de febre no mês anterior, presença de doença arterial periférica, uso de álcool e uso mais freqüente de banha de porco para o preparo dos alimentos.

A associação do tabagismo para a probabilidade de IAM se deu com razão de chances de 4,4[1,7;12,4] vezes ($p=0,005$) para aqueles que estão fumando e de 2,9[1,3;6,3] vezes ($p=0,008$) para os que já fumaram. Esses resultados validam o conceito clássico da intoxicação pelo tabaco como fator de risco cardiovascular em todos os grupos, e o drástico efeito do tabagismo em

diabéticos, especialmente nas mulheres (MOY et al.,1990). Apontam também para a associação mantida mesmo com o passado de tabagismo, mais prevalente quanto menor o tempo de interrupção, corroborando alguns estudos populacionais (REA et al.,2002).

Não foi possível demonstrar associação para IAM, entre diabéticos, das condições que pudessem avaliar seu estado psicológico ou emocional. Nem daquelas assumidas como estarem mais provavelmente relacionadas a um estado psicológico sustentado, como o estresse, a sensação de controle e constrangimento ou sentimento de autonomia, nem de outras que pudessem estar presentes mais recentemente, no último ano, como um estado depressivo, um estresse financeiro ou experiências traumáticas recentes.

A avaliação das condições psicológicas e sociais, como determinantes de doenças especialmente do IAM, é extremamente delicada. A complexidade dos fatores de confusão associados, a vulnerabilidade dos métodos qualitativos influenciando na precisão dos estudos, e os desenhos metodológicos empregados dificultam enormemente suas comparações (HEMINGWAY e MARMOT,1999). Assim, essas condições precisam ser vistas num contexto mais abrangente, social e laboral (WILLIAMS et al.,1997), seus instrumentos de medida precisam estar validados e os desenhos de eleição são os prospectivos (HEMINGWAY e MARMOT,1999). Esta pesquisa sustentou-se na metodologia do estudo INTERHEART (ROSENGREN et al.,2004) utilizando os fundamentos que apoiam seus instrumentos e adaptando-os a algumas de nossas características culturais. Naquele estudo, o estresse se revelou fator de risco independente, mas seus resultados não podem ser comparados aos nossos pela limitação do número de pacientes desta amostra. Além disso, o estresse foi considerado aqui como variável de impacto crônico, não recente, ao contrário de INTERHEART. Diversas revisões sistemáticas sobre a questão demonstram uma inconsistência de resultados (HEMINGWAY e MARMOT,1999), e nossos achados precisam ser revistos e reavaliados em metodologia mais adequada.

A prevalência significativa de um transtorno emocional pontual, numa semana qualquer, entre os controles, quando comparado a uma atribuição no dia anterior ao infarto, entre os diabéticos, sugere que esses episódios súbitos de emoção não parecem desestabilizar as placas ateroscleróticas. Entretanto, a associação entre fortes abalos emocionais e o IAM é corroborada por estudos mais consistentes que sugerem aumento da incidência do evento cardíaco após grandes traumas comunitários (ALLEGRA et al.,2005).

Quanto às variáveis qualitativas o ITB, o consumo de banha animal, e o relato de febre no mês anterior, apesar de se mostrarem significativas na análise univariada, não mantiveram essa associação no modelo final.

Em estudo anterior (ver Estudo 2), os pacientes diabéticos mostraram comprometimento aterosclerótico periférico, medido pelo Índice Tornozelo Braquial (ITB), mais grave que os não diabéticos. Neste estudo atual, os casos de IAM também apresentaram associação significativa com doença arterial periférica moderada e grave, mas no limite da significância ($p=0,045$) e que não permaneceu quando foram controladas outras variáveis. Não foram analisados os valores aferidos de pressão arterial porque o tratamento intensivo dos pacientes infartados introduziu um elemento incontrolável de confusão. Também, a maior prevalência de história de hipertensão arterial entre os controles pode ser amenizada pelo viés da referência, considerando estarem os controles mais expostos à informação de seu diagnóstico de hipertensão. Resumindo, os resultados obtidos sugerem que o comprometimento arterial periférico entre diabéticos, avaliado pelo ITB, pode estar associado à maior probabilidade de IAM mas deve-se procurar as possíveis variáveis de interação.

A avaliação dietética limitou-se ao questionamento sobre o consumo mais freqüente de óleos vegetais e gordura animal, principalmente sobre o uso de banha de porco, considerando os hábitos alimentares regionais, mas não se abordou o consumo de dietas protetoras (HU e WILLET,2002). A “polêmica das dietas” surgiu aos primeiros resultados de grandes estudos epidemiológicos, como o dos sete países (KEYS et al.,1966) e ainda exige defensores

agueridos (STAMLER, 1978). Ao lado das dietas protetoras (YUSUF et al.,2004) evidências recentes revelam o papel lesivo das dietas ocidentais (FUNG et al.,2004). Entre os nossos casos houve prevalência significativa para o consumo de gordura animal, que não se manteve após ajuste para outras variáveis qualitativas, mas seu estudo demanda metodologia com instrumentos, desenhos e controle das variáveis de confusão mais adequados.

Também o relato de febre no mês anterior foi significativamente mais freqüente entre os controles, mas não se manteve após o ajuste final. Considerando os resultados do estudo anterior (ver Estudo 2), em que os não diabéticos relataram mais episódios febris que os diabéticos, acredita-se haver alguma variável de confusão não detectada no desenho utilizado. Entre elas o uso de aspirina, mais freqüente nos diabéticos infartados naquele estudo,mas sem associação neste.

Além do tabagismo, mostraram-se ajustadas ao modelo mas com associação inversa ao infarto e portanto no sentido de proteção,o uso habitual de estatinas, a prática regular de exercícios, e a locomoção urbana preferencial por ônibus ou a pé.

A associação entre o uso de estatinas e a redução na mortalidade cardiovascular está sustentada por robustos estudos de coorte, em bases populacionais, e sua metanálise corrobora suas consistências metodológicas (BAIGENT et al., 2005). Entretanto, é possível que os efeitos benéficos das estatinas não se sustentem apenas nos seus resultados sobre as frações de colesterol, e outras ações além daquelas, especialmente sobre a inflamação, expliquem também seus resultados (DAVIGNON,2004). Há, por exemplo, dúvidas sobre a validade de uma meta pré-fixada de valores de LDL-C como objetivo terapêutico (HAYWARD et all, 2006).

A exposição dos controles à assistência médica pode explicar seu uso, uma vez que sua prevalência nos pacientes diabéticos infartados foi pequena e, portanto, pode ter havido um viés de referência. Entretanto, essa condição não se reproduziu com o uso de aspirina, que não mostrou associação entre os

grupos ($p=0,47$). Será necessária outra solução metodológica para essa dúvida, como um desenho pareado ou estudo de coorte, que não foi possível ser realizado. Também não se analisou seu uso correlacionado aos resultados das frações de colesterol porque sua associação com essas variáveis, nos três grupos pesquisados, não se mostrou significativa ($p\text{-valor}=0,282$ da estatística ANOVA, dados não apresentados). Os resultados obtidos corroboram o uso de estatinas em diabéticos, como fator inversamente associado à probabilidade de IAM.

A prática regular de exercícios esteve inversamente associada à probabilidade de IAM com razão de chances de $0,23[0,11;0,5]$ vezes, $p<0,001$. Já é tradicional o conceito de haver uma relação inversa entre a intensidade de exercícios físicos e a incidência de DCV para homens e mulheres (PAFFENBARGER et al.,1986; MANSON et al.,1999) e sua prática regular é proposta no mesmo patamar de outros tratamentos preventivos para as DCV (SHEPHARD e BALADY, 1999). Mesmo não fazendo cálculos de gasto energético e medindo a variável apenas através da informação do hábito regular da prática de esportes ou qualquer outra atividade física, fora do trabalho ou das tarefas domésticas, por mais de dez meses/ano e mais de 3 horas/semana, os resultados revelaram uma razão de chances para infarto para quem o pratica de $0,23[0,11;0,5]$, ou para quem não o pratica de $4,1[1,9;8,8]$, altamente significativa ($p<0,01$). Assim, munidos do conceito tradicional e sustentados nestes resultados e na plausibilidade biológica da atividade física (VITA e KEANEY,2000), com suas ações protetoras ao endotélio, torna-se altamente recomendável esta acessível prescrição aos pacientes diabéticos.

Esse entusiasmo, entretanto, não é adequadamente sustentado por avaliações de intervenção. Não há estudos em longo prazo, sem viés de seleção, com adesão permanente, mensuração correta e número adequado de pacientes estimando o efeito terapêutico da prática de exercícios como prevenção de incidência e mortalidade por DCV, e o conceito é estabelecido em bases observacionais. Nessas abordagens observacionais, o benefício correlacionado às quantidades e intensidades dos exercícios é controverso (DUNN et

al.,1999;SESSO et al.,2000). Entretanto, há evidências de que a prática de pequenas atividades físicas diárias como, por exemplo, percorrer curtas distâncias ao dia, promova surpreendentes conseqüências metabólicas, suficientes para interferir positivamente nos fatores de risco cardiovascular (KELLEY et al.,2001; TULLY et al., 2005).

Por isto, procurou-se usar a variável locomoção urbana como variável substituta dessas curtas atividades diárias, e esta, ao contrário das atividades físicas no trabalho ou em casa, mostrou-se ajustada para a proteção ao IAM entre diabéticos, com razão de chances de 0,2, IC95% [0,01;0,42] e $p<0,001$. Não houve associação entre esta variável e as outras que lhe seriam correlacionadas, como exercício físico ($p=0,87$) e atividade física no trabalho ou em casa ($p=0,8$). Permaneceram no modelo apenas a variável locomoção e o exercício regular, sugerindo que procedimentos de locomoção urbana, que exercitem diariamente os diabéticos, lhes são protetores.

As complexas interações entre o transporte urbano, como fenômeno antropológico, e as múltiplas e diversas contingências sociais, culturais e urbanas foram consideradas no estudo 2, e sua estimativa precisa ser traçada com métodos mais complexos (EWING et al.,2003(a); EWING et al.,2003(b)), como os estudos ecológicos (DIEZ ROUX,2003; FRANK,2007). Entretanto, sua simplicidade natural não exige uma revalidação metodológica para ser implementada, e estes resultados obtidos podem sustentar sua prescrição. Além disso, o estímulo a esta forma de transporte é uma proposta harmônica a diversos projetos modernos de gestão urbana, em algumas metrópoles (DANNENBER et al.,2003; DOUGLAS et al.2001).

Também, de maneira bastante simplificada, o uso preferencial de transporte urbano pode ser interpretado como uma referência às condições sócio-econômicas como fez, por exemplo, o estudo FRICAS (DA SILVA et al.,1998) ao estratificar as classes sociais pela posse de automóvel e/ou casa própria. Os estudos prospectivos atuais apontam uma consistente tendência inversa entre as condições sociais e econômicas e o surgimento de DCV, apesar das importantes limitações metodológicas e conceituais entre todos eles (KAPLAN

et al.,1993;POLLITT et al.,2005). Em oposição a esses achados, o estudo FRICAS concluiu haver uma relação direta entre as melhores condições sócio-econômicas e a chance de IAM, “visto haver associação significativa entre o fato de se possuir casa e carro e a presença de DAC” (DA SILVA et al.,1998), tal como a tendência sugerida pelos resultados desta pesquisa. Também, de forma semelhante ao estudo FRICAS, não houve diferenças significativas entre os dois grupos quanto ao grau de instrução e ocupação reforçando, de forma indireta, ter a forma de locomoção uma associação independente com as DCV.

As variáveis metabólicas, por serem de natureza distinta, foram analisadas em modelo separado, com seus valores em quartis. Assim, ao final, não houve associação com o infarto em diabéticos, o IMC, a cintura abdominal e colesterol total, e foram ajustadas as concentrações de glicemia, glicohemoglobinaA1c, triglicérides e as frações LDL-C e HDL-C. Uma concentração de HDL abaixo de 32 mg/dL teve uma razão de chances para a probabilidade de IAM de 60 vezes (IC95% de 11 a 315), e de 18,7 vezes (IC95% de 3,7 a 94) entre 32,1 mg/dL e 40 mg/dL, ambas com p-valor=0,001, exibindo o grande poder de associação que as baixas concentrações de HDL colesterol têm com o IAM entre os diabéticos. Também a associação das frações LDL-C com o IAM mostraram que as menores concentrações, abaixo de 86,8 mg/dL, estiveram significativamente associadas ao infarto, com razão de chances de 7,3 vezes, ao contrário das concentrações de triglicérides, que se mostraram mais elevadas nos diabéticos que se infartaram, mas no limite da significância aceitável.

As interferências que um episódio de infarto agudo do miocárdio introduzem nas dosagens das frações de colesterol e triglicérides, quando as amostras são colhidas após as primeiras 24 horas do evento, constroem esta análise. A influência do evento agudo tende exatamente para a direção das alterações, reduzindo as dosagens de HDL-C e LDL-C e elevando as dosagens de triglicérides (RYDER et al.,1984;BRUGADA,1996; WATSON et al., 1963; CHAMSI-PASHA, 1989), apesar de controvérsias quanto às frações mais comprometidas (HELDENBERG et al., 1980). Sua explicação é o

comprometimento das lipoproteínas que se comportam como proteínas de fase aguda inflamatória (ROSENSON,1993,VAN LENTEN et al.,2006).

Entretanto, estes resultados revelando tal magnitude de associação dos lípidos ao IAM, especialmente da fração HDL-C, aguça considerações. Primeiro porque há robustas evidências de que concentrações reduzidas de HDL-C são potentes fatores de risco para os eventos das DCV (MILLER, 2003), com recomendações explícitas para seu controle, apesar de não haver tratamento farmacológico que atenda esta meta (FERGUSON,2000; NCEPIII,2002;ASHEN e BLUMENTHAL, 2005). A base lógica deste argumento é de HDL-C ter a função de promover o transporte reverso do colesterol, eliminando a fração LDL-C da periferia dos tecidos.

Depois porque os triglicérides são menosprezados como fatores de risco para DCV, apesar de guardarem fortes associações, mesmo quando a medida é o risco relativo (WEST et al.,1987;LEHTO et al.,1997;SHARRETT et al.,2001), talvez por não terem sido apontados nos grandes estudos como o UKPDS (TURNER et al.,1998) ou MRFIT (STAMLER et al.,1993). Finalmente porque as recomendações atuais, estimuladas pelas ações farmacológicas das estatinas (BAIGENT et al., 2005), se assestam, preferencialmente, contra as concentrações de LDL-C, enquanto as maneiras mais eficazes de elevar as concentrações de HDL-C são a realização de atividades físicas e a mudança no estilo de vida (ASHEN e BLUMENTHAL, 2005).

É preciso notar que as frações LDL-C estiveram significativamente reduzidas no grupo de pacientes diabéticos infartados quando comparados aos não diabéticos (Ver Estudo 2) o que não ocorreu com a fração HDL-C. Sua média de valores, abaixo de 90mg/dL, está aquém daqueles recomendados pelas autoridades nacionais e internacionais como meta terapêutica para a fração LDL (SANTOS, 2001; NCEP III,2002). Mas, em diabéticos, mais importante que as dosagens diretas da fração LDL-colesterol deverá ser a medida das partículas pequenas, oxidadas (SELVIN et al., 1996). Atualmente, este é um trabalho que estamos desenvolvendo. Além disto, há estudos que promovem

concentrações de LDL-colesterol tão baixas quanto 70mg/dL, como preditoras de DCV (HOWARD et al.,2000).

As complexas relações entre as frações lipídicas tornam difíceis suas interpretações clínicas, especialmente com suas flutuações plasmáticas e em populações de faixas etárias diversas (BARZI et al.,2005; HAYWARD et al., 2006). Para contornar essas complexidades, procura-se estabelecer relações matemáticas entre elas de tal forma que, numa equação, o numerador represente uma fração positivamente associada às DCV, e o denominador sendo a HDL represente sua proteção. Assim, emergiram e se solidificaram duas razões entre as frações com forças de associação aos eventos cardiovasculares: o “colesterol total/fração HDL” (COL/HDL) e “LDL/HDL” (KINOSIAN et al.,1994; CRIQUI e GOLOMB,1998). Além disso, o uso dessas razões se mostrou de grande valia na vigência do infarto agudo do miocárdio, pois parece não haver interferência do tempo de instalação do episódio agudo sobre seus valores, ao contrário do que acontece com os valores absolutos de cada fração (WATTANASUWAN et al.,2001). Esses autores mediram as razões COL/HDL e LDL/HDL nas primeiras vinte e quatro horas e no 4º dia pós IAM, e não houve diferença significativa de valores.

Os valores de corte dessas razões para identificação de riscos relativos, com erro aceitável, ainda não estão estabelecidos (KINOSIAN et al.,1994;CRIQUI e GOLOMB,1998).O estudo FRAMINGHAM já apontava para a utilidade destas relações (KANDEL et al.,1979;CASTELLI et al.,1983),propondo como valores de risco $>4,5$ para COL/HDL e $>2,5$ para LDL/HDL. Estudos em bases populacionais, usando o modelo de FRAMINGHAM como referência, validaram estes valores baseados nas medianas de mais de 25 milhões de homens e 18 milhões de mulheres (LINN et al.,1991).

Sustentando-se nesta lógica, foi construído um modelo substituindo as frações colesterol total, HDL-C e LDL-C por suas razões, e com aqueles valores de corte. Seu resultado revelou que a razão COL/HDL $>4,5$ (razão de chances=4,36 [2,1;8,8] p-valor<0,001) fica ajustada no modelo final substituindo as outras variáveis metabólicas, exceto glicemia e

glicohemoglobina A1c, e com $p\text{-valor}=0,81$ da estatística Hosmer-Lemeshow para o ajuste do modelo. Entre diabéticos, portanto, este estudo sugere que a razão colesterol total/HDL-C esteve significativamente associada à probabilidade de infarto agudo do miocárdio, e substitui outras medidas do metabolismo lipídico. Será necessário estudo prospectivo para determinar seu risco relativo.

As associações do metabolismo glicêmico para infarto agudo do miocárdio entre pacientes diabéticos se deram apenas para o segundo quartil das glicemias de jejum, de 150mg/dL até 203mg/dL, com razão de chances de 3,9[1,4;10,7], $p=0,01$, e para a glicohemoglobina A1c no seu menor quartil, abaixo de 6,7%, com razão de chances de 3,6[1,2;10,6], $p=0,02$. Nessa análise, mais que essa associação ao IAM, surpreende-se sua ausência com os maiores valores de glicemia e hemoglobina glicosilada. Aparentemente, não houve relação para a chance de IAM nem a intensidade de um descontrole metabólico efêmero, medido pela glicemia de jejum, nem sustentado, medido pela glicohemoglobina A1c.

As relações entre o infarto agudo do miocárdio, na vigência de seu insulto, e o transtorno metabólico medido pelas glicemias foram abordadas no Estudo 1(VER), especialmente quanto às evidências sobre o prognóstico desolador que a hiperglicemia, dosada à admissão (CERIELLO, 2005) ou em jejum (SULEIMAN et al.,2005), determina em pacientes não diabéticos. Entre diabéticos, há a correlação com a mortalidade, que os progressivos valores glicêmicos guardam (WEI, et al.,1998; LAAKSO, 1999).

Como fator de risco para a incidência do IAM, alguns estudos de coorte revelam uma relação positiva entre os valores iniciais de glicemia com a incidência do IAM (LEHTO et al.,1997; ABU-LEBDEH et al.,2001), outros mostram esta relação nos limites da significância (HADDEN et al.1997) e outros, mais recentes, não a demonstram (AVOGARO et al.,2007). A experiência dos pacientes diabéticos, e das equipes de saúde que os apoiam, atesta as fortes oscilações glicêmicas que os glicosímetros mostram diariamente, e, por isso, as propostas do controle metabólico para diabéticos

têm nas dosagens da glicohemoglobina A1c sua referência (DCCT,1987; UKPDS,1998).

É provável que os resultados deste trabalho tenham sofrido o impacto das glicemias dos pacientes recém diagnosticados, tendendo seus valores para a faixa de 150 mg/dL a 200 mg/dL, e mesmo outras variáveis de confusão podem estar presentes. Mas pode-se concluir que, em diabéticos, não é recomendável a utilização de altos valores glicêmicos como referência para a probabilidade desses eventos cardiovasculares aterotrombóticos.

Como a hemoglobina glicosilada possui uma correlação direta com as concentrações de glicemia e com seu tempo na circulação sanguínea, os estudos que procuraram estabelecer sua força como fator de risco independente são controversos (TENERZ, et al., 2001; SELVIN et al.,2004; KHAW et al.,2004). Numa avaliação recente, resultado do estudo prospectivo ARIC (SELVIN et al.,2005), a glicohemoglobina A1c mostrou-se relacionada de maneira independente e de forma linear ao IAM em diabéticos, e com seus efeitos demonstráveis mesmo em valores abaixo de 7%, que é a meta sugerida para um bom controle (ADA,2007).

Os resultados aqui obtidos contradizem esta linearidade, mas mostraram a associação com valores abaixo de 6,7%, com razão de chances de 3,6[1,2;10,6] vezes. É preciso considerar que todos os estudos prospectivos partiram do diagnóstico inicial de diabetes até o evento cardiovascular, em tempos variáveis, ao contrário deste estudo retrospectivo que partiu do infarto e analisou os diabéticos. Como já visto (Estudo 1), o infarto agudo, para esses pacientes, pode ser considerado um distúrbio metabólico, e a glicohemoglobina A1c mede seu tempo mais curto de duração e seus valores menores de glicemia.

7.7. Conclusões:

Apesar das limitações deste estudo caso-controle, entre pacientes diabéticos o tabagismo, mesmo no passado, e uma fração HDL-C reduzida ou uma razão

COL/HDL-C >4,5 aumentam as chances de infarto agudo. Mas a prática regular de exercícios, ou mesmo andar a pé/ usar o ônibus na locomoção urbana, e o uso regular de estatinas protegem os diabéticos que ainda não se infartaram. Não foram detectadas associações com o infarto para nenhum estado psico-emocional pesquisado, seja de longa duração, seja instalado no último ano, à época da desestabilização das placas ateroscleróticas. Entre diabéticos o infarto não esteve associado a grandes valores de hemoglobina glicosilada, e esteve associado a valores intermediários, entre 150mg/dL e 200mg/dL, de suas glicemias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbud, Z. A., D. M. Shindler, *et al.* Effect of diabetes mellitus on short- and long-term mortality rates of patients with acute myocardial infarction: a statewide study. Myocardial Infarction Data Acquisition System Study Group. Am Heart J, v.130, n.1, Jul, p.51-8. 1995.
2. Aboyans, V., P. Lacroix, *et al.* [Ankle-brachial index: a marker of atherosclerosis and cardiovascular prognosis]. Arch Mal Coeur Vaiss, v.97, n.2, Feb, p.139-46. 2004.
3. Abaira, C., J. Colwell, *et al.* Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes. Arch Intern Med, v.157, n.2, Jan 27, p.181-8. 1997.
4. Abu-Lebdeh, H. S., D. O. Hodge, *et al.* Predictors of macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Mayo Clin Proc, v.76, n.7, Jul, p.707-12. 2001.
5. ADA. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care, v.30 Suppl 1, Jan, p.S42-7. 2007.
6. ADA. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2007. Diabetes Care, v.30 Suppl 1, Jan, p.S4-S41. 2007.
7. Adler, A. I., I. M. Stratton, *et al.* Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. Bmj, v.321, n.7258, Aug 12, p.412-9. 2000.
8. Alberti, K. G. e P. Z. Zimmet. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med, v.15, n.7, Jul, p.539-53. 1998.
9. Alberti, K. G., P. Zimmet, *et al.* Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med, v.23, n.5, May, p.469-80. 2006.
10. Allegra, J. R., F. Mostashari, *et al.* Cardiac events in New Jersey after the September 11, 2001, terrorist attack. J Urban Health, v.82, n.3, Sep, p.358-63. 2005.

11. Almdal, T., H. Scharling, *et al.* The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. Arch Intern Med, v.164, n.13, Jul 12, p.1422-6. 2004.
12. Alpert, J. S., K. Thygesen, *et al.* Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol, v.36, n.3, Sep, p.959-69. 2000.
13. Ambrose, J. A., M. A. Tannenbaum, *et al.* Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol, v.12, n.1, Jul, p.56-62. 1988.
14. Anderson, G. F. e E. Chu. Expanding priorities--confronting chronic disease in countries with low income. N Engl J Med, v.356, n.3, Jan 18, p.209-11. 2007.
15. Andresdottir, M. B., G. Sigurdsson, *et al.* Fifteen percent of myocardial infarctions and coronary revascularizations explained by family history unrelated to conventional risk factors. The Reykjavik Cohort Study. Eur Heart J, v.23, n.21, Nov, p.1655-63. 2002.
16. Angell, M. The interpretation of epidemiologic studies. N Engl J Med, v.323, n.12, Sep 20, p.823-5. 1990.
17. Aravanis, C., A. Corcondilas, *et al.* Coronary heart disease in seven countries. IX. The Greek islands of Crete and Corfu. Circulation, v.41, n.4 Suppl, Apr, p.188-100. 1970.
18. Ashen, M. D. e R. S. Blumenthal. Clinical practice. Low HDL cholesterol levels. N Engl J Med, v.353, n.12, Sep 22, p.1252-60. 2005.
19. Avezum, A., L. S. Piegas, *et al.* Fatores de risco associados com infarto agudo do miocárdio na região metropolitana de São Paulo: uma região desenvolvida num país em desenvolvimento. Arq Bras Cardiol, v.84, n.3, Mar, p.206-13. 2005.
20. Avogaro, A., C. Giorda, *et al.* Incidence of coronary heart disease in type 2 diabetic men and women: impact of microvascular complications, treatment, and geographic location. Diabetes Care, v.30, n.5, May, p.1241-7. 2007.
21. Baigent, C., A. Keech, *et al.* Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet, v.366, n.9493, Oct 8, p.1267-78. 2005.

22. Balkau, B. e M. A. Charles. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Diabet Med, v.16, n.5, May, p.442-3. 1999.
23. Barreto, M.L e Carmo, E.H. Mudanças em padrões de morbimortalidade: conceitos e métodos. In: Monteiro, C.A. (Org.). Velhos e Novos Males da Saúde no Brasil. A evolução do país e suas doenças. São Paulo: NUPEN/USP. EDITORA HUCITEC. 2006. p17-30.
24. Barreto, M.L; E.H. Carmo *et al.* Mudanças nos padrões de morbimortalidade: uma revisão crítica das abordagens epidemiológicas. Phys Rev S Col, vol.3, n.1, p.126-146. 1993.
25. Barthelemy, O., C. Le Feuvre, *et al.* Silent myocardial ischemia screening in patients with diabetes mellitus. Arq Bras Endocrinol Metabol, v.51, n.2, Mar, p.285-93. 2007.
26. Barzi, F., A. Patel, *et al.* A comparison of lipid variables as predictors of cardiovascular disease in the Asia Pacific region. Ann Epidemiol, v.15, n.5, May, p.405-13. 2005.
27. Beaglehole, R. e P. Magnus. The search for new risk factors for coronary heart disease: occupational therapy for epidemiologists? Int J Epidemiol, v.31, n.6, Dec, p.1117-22; author reply 1134-5. 2002.
28. Beaglehole, R. Global cardiovascular disease prevention: time to get serious. Lancet, v.358, n.9282, Aug 25, p.661-3. 2001.
29. Beller, G.A. Relative Merits of Cardiac Diagnostic Techniques. In: Zipes, D.P; Libby, P; Bonow, R.O; Braunwald, E. (Ed). Braunwald's Heart Disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. p.373-94.
30. Benetos, A., F. Thomas, *et al.* Prognostic value of systolic and diastolic blood pressure in treated hypertensive men. Arch Intern Med, v.162, n.5, Mar 11, p.577-81. 2002.
31. Berger, M. Tratamento do diabético baseado em evidências. Tratamento do diabético do tipo 2. In: Caixeta Braga, W.R. (Ed). Clínica Médica - Diabetes Mellitus. Rio de Janeiro: MEDSI. 2001. p.377-387.
32. Bhatt, D. L., P. G. Steg, *et al.* International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. Jama, v.295, n.2, Jan 11, p.180-9. 2006.
33. BIBLIOTECA COCHRANE. Disponível em <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=BCP&searchExp=psychological%20and%20factors%20and%20myocardial%20and%20infarction&lang=pt>. Acessado em junho, 2007.

34. Blackburn, H., H. L. Taylor, *et al.* Coronary heart disease in seven countries. XVI. The electrocardiogram in prediction of five-year coronary heart disease incidence among men aged forty through fifty-nine. Circulation, v.41, n.4 Suppl, Apr, p.1154-61. 1970.
35. Bobak, M., H. Pikhart, *et al.* Socioeconomic factors, material inequalities, and perceived control in self-rated health: cross-sectional data from seven post-communist countries. Soc Sci Med, v.51, n.9, Nov, p.1343-50. 2000.
36. Bonita, R. The MONICA project comes of age. Bmj, v.309, n.6956, Sep 17, p.684-5. 1994.
37. Booth, G. L., M. K. Kapral, *et al.* Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. Lancet, v.368, n.9529, Jul 1, p.29-36. 2006.
38. Braunwald, E. Shattuck lecture--cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. N Engl J Med, v.337, n.19, Nov 6, p.1360-9. 1997.
39. Braunwald, E., E. Antman, *et al.* ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. Disponível em <<http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/statements.htm>> Acessado em julho 2007.
40. Brownlee, M.; Aiello, L.P.; Friedman, E. *et al.* Complications of Diabetes Mellitus. In: Larsen, P.R.; Kronenberg, H.M.; Melmed, S.; Polonsky, K. S. (Ed.) *Larsen: Williams Textbook of Endocrinology*. 10.ed. Philadelphia: Saunders, 2003. Disponível em: http://www.mdconsult.com/das/book/body/72240628-3/0/1091/783.html?tocnode=52287597&fromURL=783.html#4-u1.0-B0-7216-9184-6..50035-2_3086 Acessado em maio, 2007
41. Brugada, R., N. K. Wenger, *et al.* Changes in plasma cholesterol levels after hospitalization for acute coronary events. Cardiology, v.87, n.3, May-Jun, p.194-9. 1996.
42. Brun, E., R. G. Nelson, *et al.* Diabetes duration and cause-specific mortality in the Verona Diabetes Study. Diabetes Care, v.23, n.8, Aug, p.1119-23. 2000.
43. Buffon, A., L. M. Biasucci, *et al.* Widespread coronary inflammation in unstable angina. N Engl J Med, v.347, n.1, Jul 4, p.5-12. 2002.

44. Bugiardini, R., O. Manfrini, *et al.* Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. Arch Intern Med, v.166, n.13, Jul 10, p.1391-5. 2006.
45. Buja, L. M. e J. T. Willerson. Clinicopathologic correlates of acute ischemic heart disease syndromes. Am J Cardiol, v.47, n.2, Feb, p.343-56. 1981.
46. Buzina, R., A. Keys, *et al.* Coronary heart disease in seven countries. V. Five-year follow-up in Dalmatia and Slavonia. Circulation, v.41, n.4 Suppl, Apr, p.140-51. 1970.
47. Camargo, C. A., Jr., M. J. Stampfer, *et al.* Moderate alcohol consumption and risk for angina pectoris or myocardial infarction in U.S. male physicians. Ann Intern Med, v.126, n.5, Mar 1, p.372-5. 1997.
48. Camejo, G., E. Hurt-Camejo, *et al.* Association of apo B lipoproteins with arterial proteoglycans: pathological significance and molecular basis. Atherosclerosis, v.139, n.2, Aug, p.205-22. 1998.
49. Cannon, C. P., E. Braunwald, *et al.* Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med, v.350, n.15, Apr 8, p.1495-504. 2004.
50. Cannon, C. P., E. Braunwald, *et al.* Antibiotic treatment of Chlamydia pneumoniae after acute coronary syndrome. N Engl J Med, v.352, n.16, Apr 21, p.1646-54. 2005
51. Capes, S. E., D. Hunt, *et al.* Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. Lancet, v.355, n.9206, Mar 4, p.773-8. 2000.
52. Castelli, W. P., R. D. Abbott, *et al.* Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease. Circulation, v.67, n.4, Apr, p.730-4. 1983.
53. Ceriello, A. Acute hyperglycaemia: a 'new' risk factor during myocardial infarction. Eur Heart J, v.26, n.4, Feb, p.328-31. 2005.
54. Cesar, J. A., R. Mendoza-Sassi, *et al.* Basic indicators of child health in an urban area in southern Brazil: estimating prevalence rates and evaluating differentials. J Pediatr (Rio J), v.82, n.6, Nov-Dec, p.437-44. 2006.
55. Chamsi-Pasha, H., R. J. Taylor, *et al.* Plasma lipids: when to measure after myocardial infarction? Br J Clin Pract, v.43, n.12, Dec, p.447-50. 1989.

56. Chesebro, J. H., I. P. Clements, *et al.* A platelet-inhibitor-drug trial in coronary-artery bypass operations: benefit of perioperative dipyridamole and aspirin therapy on early postoperative vein-graft patency. N Engl J Med, v.307, n.2, Jul 8, p.73-8. 1982.
57. Chor, D., Da Fonseca, M.J.M., *et al.* Doenças cardiovasculares: panorama da mortalidade no Brasil In: Minayo, M.C.S. (Org) Os muitos Brasis – saúde e população na década de 80. São Paulo. Editora HUCITEC, 1995.p.57-86.
58. Ciocco, A. Measuring the risk of coronary heart disease in adult population groups. Discussion; implications to the biostatistician. Am J Public Health Nations Health, v.47, n.4 Part 2, Apr, p.58-9. 1957.
59. Clayton, T. C., N. E. Capps, *et al.* Recent respiratory infection and the risk of myocardial infarction. Heart, v.91, n.12, Dec, p.1601-2. 2005.
60. Cockcroft, D. W. e M. H. Gault. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron, v.16, n.1, p.31-41. 1976.
61. Cooper, R., J. Cutler, *et al.* Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention. Circulation, v.102, n.25, Dec 19, p.3137-47. 2000.
62. Cósso, M.A.M. Avaliação do controle dos fatores de risco cardiovasculares em pacientes diabéticos submetidos a cineangiocoronariografia eletiva. Tese. (Mestrado em Clínica Médica)- Faculdade de Medicina. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais. 2005
63. Cotran, R.S. e Munro, J.M. Pathogenesis of atherosclerosis: recent concepts. In: Grundy, S.M. e Bean, A.G. The Role of Cholesterol in Atherosclerosis. Philadelphia: Hanley & Belfus, INC., 1988, p. 5-21
64. Coutinho, M., H. C. Gerstein, *et al.* The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. Diabetes Care, v.22, n.2, Feb, p.233-40. 1999.
65. Cowie, C. C., B. V. Howard, *et al.* Serum lipoproteins in African Americans and whites with non-insulin-dependent diabetes in the US population. Circulation, v.90, n.3, Sep, p.1185-93. 1994.
66. Criqui, M. H. e B. A. Golomb. Epidemiologic aspects of lipid abnormalities. Am J Med, v.105, n.1A, Jul 6, p.48S-57S. 1998.
67. Critchley, J. A. e S. Capewell. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. Jama, v.290, n.1, Jul 2, p.86-97. 2003.

68. Da Costa, A., K. Isaaz, *et al.* Clinical characteristics, aetiological factors and long-term prognosis of myocardial infarction with an absolutely normal coronary angiogram; a 3-year follow-up study of 91 patients. Eur Heart J, v.22, n.16, Aug, p.1459-65. 2001.
69. Da Silva, M. A., A. G. Sousa, *et al.* Fatores de risco para infarto agudo do miocárdio no Brasil. Estudo FRICAS. Arq Bras Cardiol, v.71, n.5, Nov, p.667-75. 1998.
70. Dannenberg, A. L., R. J. Jackson, *et al.* The impact of community design and land-use choices on public health: a scientific research agenda. Am J Public Health, v.93, n.9, Sep, p.1500-8. 2003.
71. DATASUS.Ministério da Saúde. Mortalidade proporcional por grupo de causas.Disponível <
<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2005/c04.def> > Acessado em 28 de fevereiro de 2007.
72. DATASUS.Ministério da Saúde. Proporção de Internações hospitalares por grupo de causas. Brasil e grandes regiões. Disponível em <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2005/d13.pdf>>. Acessado em 28 fevereiro de 2007.
73. DATASUS.Ministério da Saúde.Apresenta dados de morbidade e mortalidade. Disponível em < <http://www.datasus.gov.br>>. Acessado em abril 2007.
74. Davi, G. e C. Patrono. Platelet activation and atherothrombosis. N Engl J Med, v.357, n.24, Dec 13, p.2482-94. 2007.
75. Davies, M. J. e A. C. Thomas. Plaque fissuring--the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. Br Heart J, v.53, n.4, Apr, p.363-73. 1985.
76. Davies, M. J., J. M. Bland, *et al.* Factors influencing the presence or absence of acute coronary artery thrombi in sudden ischaemic death. Eur Heart J, v.10, n.3, Mar, p.203-8. 1989.
77. Davignon, J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. Circulation, v.109, n.23 Suppl 1, Jun 15, p.III39-43. 2004.
78. Dawber, T. R., F. E. Moore, *et al.* Coronary heart disease in the Framingham study. Am J Public Health Nations Health, v.47, n.4 Part 2, Apr, p.4-24. 1957.
79. Dawber, T. R., W. B. Kannel, *et al.* An approach to longitudinal studies in a community: the Framingham Study. Ann N Y Acad Sci, v.107, May 22, p.539-56. 1963.

80. De Lolio, C. A., J. C. Pereira, *et al.* Hipertensão arterial e possíveis fatores de risco. Rev Saude Publica, v.27, n.5, Oct, p.357-62. 1993.
81. Dean A.G. e T.G. Arner *et al.* Epi Info, a database and statistics program for public health professionals. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA, 2002.
82. Deepa R., R. Pradeep, *et al.* Role of Psychological Stress in Cardiovascular Disease. Int J Diab Dev Ctries [serial online] 2001 [cited 2007 Jun 28];21:121-124. Disponível em < <http://www.ijddc.com/text.asp?2001/21/2/121/26875>>. Acessado em junho 2007.
83. Defronzo, R. A., J. D. Tobin, *et al.* Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol, v.237, n.3, Sep, p.E214-23. 1979.
84. Defronzo, R. A. e E. Ferrannini. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care, v.14, n.3, Mar, p.173-94. 1991.
85. Delehanty JM. Cardiac syndrome X: Angina pectoris with normal coronary arteries In: UpToDate, Rose, BD (Ed). UpToDate. Waltham, MA. 2007. Disponível em:
86. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. The DCCT Research Group. Diabetes Care, v.10, n.1, Jan-Feb, p.1-19. 1987.
87. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med, v.329, n.14, Sep 30, p.977-86. 1993.
88. DIEESE. Departamento Intersindical de Estatística e Estudos Socioeconômicos. Disponível em < <http://www.dieese.org.br/ped/bhz/pedbhz.xml#> > Acessado em 21 junho, 2007.
89. Diez Roux, A. V. Residential environments and cardiovascular risk. J Urban Health, v.80, n.4, Dec, p.569-89. 2003.
90. Diver, D. J., J. D. Bier, *et al.* Clinical and arteriographic characterization of patients with unstable angina without critical coronary arterial narrowing (from the TIMI-III Trial). Am J Cardiol, v.74, n.6, Sep 15, p.531-7. 1994.
91. Douglas, M. J., L. Conway, *et al.* Developing principles for health impact assessment. J Public Health Med, v.23, n.2, Jun, p.148-54. 2001.

92. Dudley-White, P. The Cardiologist Enlists the Epidemiologist. Am J Public Health Nations Health, v.47, n.4 Part 2, Apr, p.1-3. 1957
93. Duncan, B. B., C. Berger, et al. Níveis séricos de colesterol em amostra representativa da população adulta de Porto Alegre . Arq Bras Cardiol, v.51, n.5, Nov, p.385-90. 1988.
94. Duncan, B. B., M. I. Schmidt, et al. Fatores de risco para doenças não-transmissíveis em área metropolitana na região sul do Brasil.Prevalência e simultaneidade. Rev Saude Publica, v.27, n.1, Feb, p.43-8. 1993.
95. Duncan B.B., O.B Da Silva e C.A. Polanczky. Prevenção Clínica das Doenças Cardiovasculares. In: Duncan, B.B.; Schimidt, M.I.; Giugliani, E.R.J. (Ed.) Medicina Ambulatorial: Condutas de Atenção Primária Baseadas em Evidência. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. p.604-17.
96. Dunn, A. L., B. H. Marcus, *et al.* Comparison of lifestyle and structured interventions to increase physical activity and cardiorespiratory fitness: a randomized trial. Jama, v.281, n.4, Jan 27, p.327-34. 1999.
97. Ehara, S., M. Ueda, *et al.* Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. Circulation, v.103, n.15, Apr 17, p.1955-60. 2001.
98. Eisenbarth, G.S.; Polonsky, K.S.; Buse, J.B. Type 1 Diabetes Mellitus. In: Larsen, P.R.; Kronenberg, H.M.; Melmed, S.; Polonsky, K. S. (Ed.) Larsen: Williams Textbook of Endocrinology. 10.ed. Philadelphia: Saunders, 2003. Disponível em: http://www.mdconsult.com/das/book/body/72240628-3/0/1091/746.html?tocnode=52287521&fromURL=746.html#4-u1.0-B0-7216-9184-6..50034-0_3010
99. Evans, J. M., J. Wang, *et al.* Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. Bmj, v.324, n.7343, Apr 20, p.939-42. 2002
100. Ewing, R., R. A. Schieber, *et al.* Urban sprawl as a risk factor in motor vehicle occupant and pedestrian fatalities. Am J Public Health, v.93, n.9, Sep, p.1541-5. 2003.(a)
101. Ewing, R., T. Schmid, *et al.* Relationship between urban sprawl and physical activity, obesity, and morbidity. Am J Health Promot, v.18, n.1, Sep-Oct, p.47-57. 2003.(b)
102. Ezzati, M., A. D. Lopez, *et al.* Selected major risk factors and global and regional burden of disease. Lancet, v.360, n.9343, Nov 2, p.1347-60. 2002.

103. Ferguson, E. E., Jr. Preventing, stopping, or reversing coronary artery disease--triglyceride-rich lipoproteins and associated lipoprotein and metabolic abnormalities: the need for recognition and treatment. *Dis Mon*, v.46, n.7, Jul, p.421-503. 2000.
104. Ferrannini, E., S. M. Haffner, *et al.* Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*, v.34, n.6, Jun, p.416-22. 1991.
105. Fidanza, F., V. Puddu, *et al.* Coronary heart disease in seven countries. VII. Five-year experience in rural Italy. *Circulation*, v.41, n.4 Suppl, Apr, p.163-75. 1970.
106. Firmo, J. O., E. Uchoa, *et al.* Projeto Bambuí: fatores associados ao conhecimento da condição de hipertenso entre idosos. *Cad Saude Publica*, v.20, n.2, Mar-Apr, p.512-21. 2004.
107. Folsom, A. R., L. E. Chambless, *et al.* Prediction of coronary heart disease in middle-aged adults with diabetes. *Diabetes Care*, v.26, n.10, Oct, p.2777-84. 2003.
108. Ford, E. S. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care*, v.28, n.7, Jul, p.1769-78. 2005.
109. Ford, E. S., U. A. Ajani, *et al.* Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med*, v.356, n.23, Jun 7, p.2388-98. 2007.
110. Fox, C. S., L. Sullivan, *et al.* The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care*, v.27, n.3, Mar, p.704-8. 2004.
111. Frank, L. e P.O. Engelke. How Land Use and Transportation Systems Impact Public Health. Disponível em < http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/physical/health_professionals/active_environments/aces.htm >. Acessado em julho, 2007.
112. Frank, L.D. Land use and transportation interaction. Disponível em < <http://jpe.sagepub.com/cgi/reprint/20/1/6> >Acessado em julho, 2007.
113. Franklin, S. S., M. G. Larson, *et al.* Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*, v.103, n.9, Mar 6, p.1245-9. 2001.
114. Friedman, M. The pathogenesis of coronary plaques, thromboses, and hemorrhages: an evaluative review. *Circulation*, v.52, n.6 Suppl, Dec, p.III34-40. 1975.

115. Fuchs, F. D., L. B. Moreira, et al. Prevalência de hipertensão e fatores associados na região urbana de Porto Alegre. Arq Bras Cardiol, v.63, n.6, Dec, p.473-9. 1994.
116. Fuchs F.D. Hipertensão Arterial Sistêmica. In: Duncan, B.B.; Schmidt, M.I.; Giugliani, E.R.J. (Ed.) Medicina Ambulatorial: Condutas de Atenção Primária Baseadas em Evidência. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. p641-56.
117. Fuller, J. H., M. J. Shipley, et al. Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall study. Lancet, v.1, n.8183, Jun 28, p.1373-6. 1980.
118. Fung, T. T., M. J. Stampfer, et al. Prospective study of major dietary patterns and stroke risk in women. Stroke, v.35, n.9, Sep, p.2014-9. 2004.
119. Furtado, M. V. e C. A. Polanczyk. Prevenção cardiovascular em pacientes com diabetes: revisão baseada em evidências. Arq Bras Endocrinol Metabol, v.51, n.2, Mar, p.312-8. 2007.
120. Fuster, V., P. R. Moreno, et al. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. J Am Coll Cardiol, v.46, n.6, Sep 20, p.937-54. 2005.
121. Fyfe, T., R. H. Baxter, et al. Plasma-lipid changes after myocardial infarction. Lancet, v.2, n.7732, Nov, p.997-1001. 1971.
122. Gaede, P., P. Vedel, et al. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. Lancet, v.353, n.9153, Feb 20, p.617-22. 1999.
123. Gaede, P., P. Vedel, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med, v.348, n.5, Jan 30, p.383-93. 2003.
124. Gattone, M., L. Iacoviello, et al. Chlamydia pneumoniae and cytomegalovirus seropositivity, inflammatory markers, and the risk of myocardial infarction at a young age. Am Heart J, v.142, n.4, Oct, p.633-40. 2001.
125. Gaziano JM. Global burden of cardiovascular diseases. In: Zipes D.P; Libby P; Bonow RO; Braunwald E.(Ed). Braunwald's Heart Disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. p1-19.
126. Geng, Y. J. e P. Libby. Progression of atheroma: a struggle between death and procreation. Arterioscler Thromb Vasc Biol, v.22, n.9, Sep 1, p.1370-80. 2002.

127. Genuth, S., K. G. Alberti, *et al.* Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care, v.26, n.11, Nov, p.3160-7. 2003.
128. Genuth, S., R. Eastman, *et al.* Implications of the United kingdom prospective diabetes study. Diabetes Care, v.26 Suppl 1, Jan, p.S28-32. 2003.
129. Georg, A. E., B. B. Duncan, *et al.* Análise econômica de programa para rastreamento do diabetes mellitus no Brasil. Rev Saude Publica, v.39, n.3, Jun, p.452-60. 2005.
130. Gerrity, R. G. The role of the monocyte in atherogenesis: I. Transition of blood-borne monocytes into foam cells in fatty lesions. Am J Pathol, v.103, n.2, May, p.181-90. 1981.
131. Gerrity, R. G. The role of the monocyte in atherogenesis: II. Migration of foam cells from atherosclerotic lesions. Am J Pathol, v.103, n.2, May, p.191-200. 1981.
132. Giroud, D., J. M. Li, *et al.* Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. Am J Cardiol, v.69, n.8, Mar 15, p.729-32. 1992.
133. Goldberg, I. J. Why does diabetes increase atherosclerosis? I don't know! J Clin Invest, v.114, n.5, Sep, p.613-5. 2004.
134. Goldstein, J. A., D. Demetriou, *et al.* Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. N Engl J Med, v.343, n.13, Sep 28, p.915-22. 2000.
135. Goraya, T. Y., C. L. Leibson, *et al.* Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. J Am Coll Cardiol, v.40, n.5, Sep 4, p.946-53. 2002.
136. Gordon, T., F.E. Moore Jr. *et al.* Some Methodologic Problems in the Long-term Study of Cardiovascular Disease: Observations on the Framingham Study. J Chron Dis. 10:186- ,1959
137. Gordon, T., W. P. Castelli, *et al.* Predicting coronary heart disease in middle-aged and older persons. The Framingham study. Jama, v.238, n.6, Aug 8, p.497-9. 1977.
138. Grundy SM. Does the metabolic syndrome exist? Diabetes Care, v.29, n.7, Jul, p.1689-1692; discussion 1693-6.2006.
139. Grundy, S. M., J. I. Cleeman, *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation, v.112, n.17, Oct 25, p.2735-52. 2005.

140. Grundy, S. M., J. I. Cleeman, *et al.* Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. J Am Coll Cardiol, v.44, n.3, Aug 4, p.720-32. 2004.
141. Hadden, D. R., C. C. Patterson, *et al.* Macrovascular disease and hyperglycaemia: 10-year survival analysis in Type 2 diabetes mellitus: the Belfast Diet Study. Diabet Med, v.14, n.8, Aug, p.663-72. 1997.
142. Haffner, S. M., L. Mykkanen, *et al.* Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. Circulation, v.101, n.9, Mar 7, p.975-80. 2000.
143. Haffner, S. M., S. Lehto, *et al.* Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med, v.339, n.4, Jul 23, p.229-34. 1998.
144. Haire-Joshu, D., R. E. Glasgow, *et al.* Smoking and diabetes. Diabetes Care, v.22, n.11, Nov, p.1887-98. 1999.
145. Harris, M. I., R. Klein, *et al.* Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. Diabetes Care, v.15, n.7, Jul, p.815-9. 1992.
146. Hayward, R. A., T. P. Hofer, *et al.* Narrative review: lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem. Ann Intern Med, v.145, n.7, Oct 3, p.520-30. 2006.
147. Heberden, W. Pectoris dolor In: Major, R. Classic descriptions of disease. Springfield. Charles C Thomas. 1978, p.420.
148. Heldenberg, D., A. Rubinstein, *et al.* Serum lipids and lipoprotein concentrations during the acute phase of myocardial infarction. Atherosclerosis, v.35, n.4, Apr, p.433-7. 1980.
149. Heller, G. V. Evaluation of the patient with diabetes mellitus and suspected coronary artery disease. Am J Med, v.118 Suppl 2, Apr, p.9S-14S. 2005.
150. Hemingway, H. e M. Marmot. Evidence based cardiology: psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease. Systematic review of prospective cohort studies. Bmj, v.318, n.7196, May 29, p.1460-7. 1999.
151. Herron, R. E., A. S. Dontas, *et al.* Effects of aging on the carotid pulse in two Finnish populations. Acta Med Scand Suppl, v.472, p.125-35. 1967.

152. Hiatt, W. R. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. N Engl J Med, v.344, n.21, May 24, p.1608-21. 2001.
153. Hilbert, T. e M. S. Lifshitz. Lipids and Dyslipoproteinemia In: McPherson R.A. e Pincus M.R. McPherson & Pincus: Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, 21st ed. Disponível em < http://www.mdconsult.com/das/book/body/76592575-4/613830235/1393/123.html?SEQNO=1#4-u1.0-B1-4160-0287-1..50021-5_816 > Acessado em maio 2007.
154. Holvoet, P., A. Mertens, *et al.* Circulating oxidized LDL is a useful marker for identifying patients with coronary artery disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol, v.21, n.5, May, p.844-8. 2001.
155. Hopkins, P. N. e R. R. Williams. A survey of 246 suggested coronary risk factors. Atherosclerosis, v.40, n.1, Aug-Sep, p.1-52. 1981.
156. Howard, B. V., D. C. Robbins, *et al.* LDL cholesterol as a strong predictor of coronary heart disease in diabetic individuals with insulin resistance and low LDL: The Strong Heart Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol, v.20, n.3, Mar, p.830-5. 2000.
157. Hu, F. B. e W. C. Willett. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. Jama, v.288, n.20, Nov 27, p.2569-78. 2002.
158. Hu, F. B., M. J. Stampfer, *et al.* The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. Arch Intern Med, v.161, n.14, Jul 23, p.1717-23. 2001.
159. Hunink, M. G., L. Goldman, *et al.* The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980-1990. The effect of secular trends in risk factors and treatment. Jama, v.277, n.7, Feb 19, p.535-42. 1997.
160. Huxley, R., F. Barzi, *et al.* Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. Bmj, v.332, n.7533, Jan 14, p.73-8. 2006.
161. Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. J Hypertens, v.11, n.3, Mar, p.309-17. 1993.
162. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em < <http://www.ibge.gov.br/home/default.php> >. Acessado em junho, 2007.
163. Inter-Heart Protocol. A Global Study of Risk Factors in Acute Myocardial Infarction. WHO. WHF, 1999

164. ISIS-2. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet, v.2, n.8607, Aug 13, p.349-60. 1988.
165. Jarrett, R. J. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and coronary heart disease-chicken, egg or neither? Diabetologia, v.26, n.2, Feb, p.99-102. 1984.
166. Jee, S. H., I. Suh, *et al.* Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease in men with low levels of serum cholesterol: the Korea Medical Insurance Corporation Study. Jama, v.282, n.22, Dec 8, p.2149-55. 1999.
167. Joshi, N., G. M. Caputo, *et al.* Infections in patients with diabetes mellitus. N Engl J Med, v.341, n.25, Dec 16, p.1906-12. 1999.
168. Kahn, R. Metabolic syndrome: is it a syndrome? Does it matter? Circulation, v.115, n.13, Apr 3, p.1806-10; discussion 1811. 2007.
169. Kahn, R. The metabolic syndrome (the emperor) has no clothes. Diabetes Care 29:1693-1696,2006
170. Kahn, R., J. Buse, *et al.* The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care, v.28, n.9, Sep, p.2289-304. 2005.
171. Kannel, W. B., A. Belanger, *et al.* Physical activity and physical demand on the job and risk of cardiovascular disease and death: the Framingham Study. Am Heart J, v.112, n.4, Oct, p.820-5. 1986.
172. Kannel, W. B. e D. L. McGee. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. Jama, v.241, n.19, May 11, p.2035-8. 1979.
173. Kannel, W. B. e D. L. McGee. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. Circulation, v.59, n.1, Jan, p.8-13. 1979.
174. Kannel, W. B. e D. L. McGee. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. Diabetes Care, v.2, n.2, Mar-Apr, p.120-6. 1979.
175. Kannel, W. B., T. R. Dawber, *et al.* Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. Ann Intern Med, v.55, Jul, p.33-50. 1961.
176. Kannel, W. B., W. P. Castelli, *et al.* Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. Ann Intern Med, v.90, n.1, Jan, p.85-91. 1979.

177. Kannel, W. B., W. P. Castelli, *et al.* Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. Ann Intern Med, v.74, n.1, Jan, p.1-12. 1971.
178. Kaplan, G. A. e J. E. Keil. Socioeconomic factors and cardiovascular disease: a review of the literature. Circulation, v.88, n.4 Pt 1, Oct, p.1973-98. 1993.
179. Keeley, E. C., J. A. Boura, *et al.* Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. Lancet, v.361, n.9351, Jan 4, p.13-20. 2003.
180. Kelley, G. A., K. S. Kelley, *et al.* Walking and resting blood pressure in adults: a meta-analysis. Prev Med, v.33, n.2 Pt 1, Aug, p.120-7. 2001.
181. Kerensky, R. A., M. Wade, *et al.* Revisiting the culprit lesion in non-Q-wave myocardial infarction. Results from the VANQWISH trial angiographic core laboratory. J Am Coll Cardiol, v.39, n.9, May 1, p.1456-63. 2002.
182. Keys, A., C. Aravanis, *et al.* Epidemiological studies related to coronary heart disease: characteristics of men aged 40-59 in seven countries. Acta Med Scand Suppl, v.460, p.1-392. 1966.
183. Khaw, K. T., N. Wareham, *et al.* Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. Ann Intern Med, v.141, n.6, Sep 21, p.413-20. 2004.
184. Khaw, K. T., N. Wareham, *et al.* Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of european prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). Bmj, v.322, n.7277, Jan 6, p.15-8. 2001.
185. Khot, U. N., M. B. Khot, *et al.* Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. Jama, v.290, n.7, Aug 20, p.898-904. 2003.
186. Kimura, N. e A. Keys. Coronary heart disease in seven countries. X. Rural southern Japan. Circulation, v.41, n.4 Suppl, Apr, p.1101-12. 1970.
187. King, H., R. E. Aubert, *et al.* Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care, v.21, n.9, Sep, p.1414-31. 1998.
188. Kinosian, B., H. Glick, *et al.* Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks by levels and ratios. Ann Intern Med, v.121, n.9, Nov 1, p.641-7. 1994.

189. Koenig, R. J., C. M. Peterson, *et al.* Correlation of glucose regulation and hemoglobin A_{1c} in diabetes mellitus. N Engl J Med, v.295, n.8, Aug 19, p.417-20. 1976.
190. Kragelund, C. e T. Omland. A farewell to body-mass index? Lancet, v.366, n.9497, Nov 5, p.1589-91. 2005.
191. Krolewski, A. S., J. H. Warram, *et al.* Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications. N Engl J Med, v.317, n.22, Nov 26, p.1390-8. 1987(a).
192. Krolewski, A. S., E. J. Kosinski, *et al.* Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. Am J Cardiol, v.59, n.8, Apr 1, p.750-5. 1987(b).
193. Kuller, L. H., L. Shemanski, *et al.* Subclinical disease as an independent risk factor for cardiovascular disease. Circulation, v.92, n.4, Aug 15, p.720-6. 1995.
194. Kuulasmaa, K., H. Tunstall-Pedoe, *et al.* Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. Lancet, v.355, n.9205, Feb 26, p.675-87. 2000.
195. Laakso, M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. Diabetes, v.48, n.5, May, p.937-42. 1999.
196. Lachman, M. E. e S. L. Weaver. The sense of control as a moderator of social class differences in health and well-being. J Pers Soc Psychol, v.74, n.3, Mar, p.763-73. 1998.
197. Laing, S. P., A. J. Swerdlow, *et al.* Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. Diabetologia, v.46, n.6, Jun, p.760-5. 2003.
198. Lanas, F., A. Avezum, *et al.* Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. Circulation, v.115, n.9, Mar 6, p.1067-74. 2007.
199. Lawson, M. L., H. C. Gerstein, *et al.* Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes. A systematic review and meta-analysis. Diabetes Care, v.22 Suppl 2, Mar, p.B35-9. 1999.
200. Lee, R. T. e P. Libby. The unstable atheroma. Arterioscler Thromb Vasc Biol, v.17, n.10, Oct, p.1859-67. 1997.
201. Lee, W. L., A. M. Cheung, *et al.* Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. Diabetes Care, v.23, n.7, Jul, p.962-8. 2000.

202. Lee T.H e C.P. Cannon. Approach to the patient with chest patient In: Zipes D.P; Libby P; Bonow RO; Braunwald E.(Ed). Braunwald's Heart Disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. p. 1129-39.
203. Lehto, S., T. Ronnemaa, *et al.* Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM. Diabetes, v.46, n.8, Aug, p.1354-9. 1997.
204. Lessa, I. Perfil das Doenças Cardiovasculares no Brasil. In: MION Jr, D. e NOBRE, F.(Org). Risco cardiovascular Global. São Paulo: Lemos Editorial, 1999. p.15-30.
205. Lessa, I. Doenças crônicas no Brasil: um desafio para a complexa tarefa da vigilância. Ciência & Saúde Coletiva, v.9, n.4, Out/Dez, p.931-43. 2004.
206. Lessa, I., J. L. Conceição, *et al.* Prevalência de dislipidemias em adultos da demanda laboratorial de Salvador, Brasil . Arq Bras Cardiol, v.69, n.6, Dec, p.395-400. 1997.
207. Levitan, E. B., Y. Song, *et al.* Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. Arch Intern Med, v.164, n.19, Oct 25, p.2147-55. 2004.
208. Lewington, S., R. Clarke, *et al.* Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet, v.360, n.9349, Dec 14, p.1903-13. 2002.
209. Libby, P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation, v.104, n.3, Jul 17, p.365-72. 2001.
210. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis. Nature, v.420, n.6917, Dec 19-26, p.868-74. 2002.
211. Libby, P. The Vascular Biology of Atherosclerosis. In: Zipes D.P; Libby P; Bonow RO; Braunwald E.(Ed). Braunwald's Heart Disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. p.921-38.
212. Lima, D.P. O que é o clínico e o que ele faz? In: Ferreira, E.C.; Freitas Ribeiro, M.M.; Leal, S.S.(Ed.) Clínica Médica –Relação Médico-paciente. Rio de Janeiro: MEDSI Editora Médica e Científica Ltda.v.2, n.1, Mar, 2002. p.7-15.
213. Lima, D.P. Complicações crônicas do diabetes mellitus In: Caixeta Braga, W.R. (Ed.) Clínica Médica – Diabetes Mellitus. Rio de Janeiro: MEDSI Editora Médica e Científica Ltda.v.1, n.3, Set, 2001. p.565-576.

214. Lindsay, R. S. e B. V. Howard. Cardiovascular risk associated with the metabolic syndrome. Curr Diab Rep, v.4, n.1, Feb, p.63-8. 2004.
215. Linn, S., R. Fulwood, et al. Serum total cholesterol: HDL cholesterol ratios in US white and black adults by selected demographic and socioeconomic variables (HANES II). Am J Public Health, v.81, n.8, Aug, p.1038-43. 1991.
216. Little, W. C., M. Constantinescu, *et al.* Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? Circulation, v.78, n.5 Pt 1, Nov, p.1157-66. 1988.
217. Lopez, A. D. e C. C. Murray. The global burden of disease, 1990-2020. Nat Med, v.4, n.11, Nov, p.1241-3. 1998.
218. Lotufo, P. A. The "common soil" theory: coronary disease, diabetes and inflammation. Sao Paulo Med J, v.123, n.5, Sep 1, p.207-8. 2005.
219. Lotufo, P. A. Why Brazil does not have an epidemic of chronic diseases: some answers from cardiovascular diseases. Sao Paulo Med J, v.123, n.2, Mar 2, p.47-8. 2005.
220. Lowe, L. P., P. Greenland, *et al.* Impact of major cardiovascular disease risk factors, particularly in combination, on 22-year mortality in women and men. Arch Intern Med, v.158, n.18, Oct 12, p.2007-14. 1998.
221. Lwanga, S. K.; Lemeshow, S. Sample size determination in health studies. A practical manual. WHO. Geneva. 1991
222. Macisaac, A. I., J. D. Thomas, *et al.* Toward the quiescent coronary plaque. J Am Coll Cardiol, v.22, n.4, Oct, p.1228-41. 1993.
223. Maehara, A., G. S. Mintz, *et al.* Morphologic and angiographic features of coronary plaque rupture detected by intravascular ultrasound. J Am Coll Cardiol, v.40, n.5, Sep 4, p.904-10. 2002.
224. Magnus, P. e R. Beaglehole. The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics: time to end the "only-50%" myth. Arch Intern Med, v.161, n.22, Dec 10-24, p.2657-60. 2001.
225. Mahley, R.W. The NIHC-report on Cholesterol in Light of the Understanding of Lipoproteins and coronary Heart Disease in 1987 In: Grundy, S.M. e Bean, A.G. The Role of Cholesterol in Atherosclerosis. Philadelphia: Hanley & Belfus, INC., 1988. p. 175-84.

226. Malerbi, D. A. e L. J. Franco. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. Diabetes Care, v.15, n.11, Nov, p.1509-16. 1992.
227. Malmberg, K., L. Ryden, *et al.* Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. J Am Coll Cardiol, v.26, n.1, Jul, p.57-65. 1995.
228. Malmberg, K., L. Ryden, *et al.* Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. Eur Heart J, v.26, n.7, Apr, p.650-61. 2005.
229. Manson, J. E., F. B. Hu, *et al.* A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. N Engl J Med, v.341, n.9, Aug 26, p.650-8. 1999.
230. Martins de Oliveira, J. Fatores de Risco Coronariano. Mito ou Realidade? Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1978. 238p.
231. Martins, I. S., A. D. Gomes, *et al.* Níveis lipêmicos e alguns fatores de risco de doenças cardiovasculares em população do Município de São Paulo, SP (Brasil) . Rev Saude Publica, v.23, n.1, Fev, p.26-38. 1989.
232. Martins, I. S., L. T. Coelho, *et al.* Dislipidemias e alguns fatores de risco associados em uma população periférica da região metropolitana de São Paulo, SP- Brasil. Um estudo piloto. Rev Saude Publica, v.23, n.3, Jun, p.236-43. 1989.
233. Martins, P. A. e A. L. Sawaya. Evidence for impaired insulin production and higher sensitivity in stunted children living in slums. Br J Nutr, v.95, n.5, May, p.996-1001. 2006.
234. Masur, J. e M. G. Monteiro. Validation of the "CAGE" alcoholism screening test in a Brazilian psychiatric inpatient hospital setting. Braz J Med Biol Res, v.16, n.3, Oct, p.215-8. 1983.
235. Mcdermott, M. M., A. L. Mandapat, *et al.* Knowledge and attitudes regarding cardiovascular disease risk and prevention in patients with coronary or peripheral arterial disease. Arch Intern Med, v.163, n.18, Oct 13, p.2157-62. 2003.
236. Mcdermott, M. M., P. Greenland, *et al.* The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: the Walking and Leg Circulation Study. Ann Intern Med, v.136, n.12, Jun 18, p.873-83. 2002.

237. Mcelduff, P. e A. J. Dobson. How much alcohol and how often? Population based case-control study of alcohol consumption and risk of a major coronary event. Bmj, v.314, n.7088, Apr 19, p.1159-64. 1997.
238. McGill, H. C., Jr. e J. P. Strong. The geographic pathology of atherosclerosis. Ann N Y Acad Sci, v.149, n.2, Nov 21, p.923-7. 1968.
239. McGill, H. C., Jr. Introduction to the geographic pathology of atherosclerosis. Lab Invest, v.18, n.5, May, p.465-7. 1968.
240. McLaughlin, T., F. Abbasi, et al. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. Ann Intern Med, v.139, n.10, Nov 18, p.802-9. 2003.
241. Mcmillan, D. E. Blood flow and the localization of atherosclerotic plaques. Stroke, v.16, n.4, Jul-Aug, p.582-7. 1985.
242. Medalie, J. H., M. Snyder, et al. Angina pectoris among 10,000 men. 5 year incidence and univariate analysis. Am J Med, v.55, n.5, Nov, p.583-94. 1973.
243. Menotti, A., A. Keys, et al. Comparison of multivariate predictive power of major risk factors for coronary heart diseases in different countries: results from eight nations of the Seven Countries Study, 25-year follow-up. J Cardiovasc Risk, v.3, n.1, Feb, p.69-75. 1996.
244. Miller, M. Raising an isolated low HDL-C level: why, how, and when? Cleve Clin J Med, v.70, n.6, Jun, p.553-60. 2003.
245. Ministério da Saúde. BRASIL. Hipertensão: um mal que pode ser evitado. Disponível em:
<<http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/busca/buscar.cfm?inicio=6>> Acesso em: 27 de abril 2007.
246. Ministério da Saúde. BRASIL. Política Nacional de Promoção de Saúde 2005-2007. (Documento Preliminar para Discussão). Brasília:Secretaria de Vigilância em Saúde.Departamento de Análise de Situação em Saúde.Coordenação Geral de Doenças e Agravos Não-Transmissíveis. Abril, 2005.
247. Ministério da Saúde. BRASIL.Prevenção Clínica de doença cardiovascular, cerebrovascular e renal crônica. Cadernos de Atenção Básica (14). Série A. Brasília: Normas e Manuais Técnicos. 2006.
248. Mohler, III, E.R. Noninvasive diagnosis of peripheral arterial disease In: UpToDate, Rose, BD (Ed). UpToDate. Waltham, MA. 2007.Disponível em: < <http://www.uptodate.com>>. Acesso em 31 maio 2007.

249. Morrison, C., M. Woodward, *et al.* Effect of socioeconomic group on incidence of, management of, and survival after myocardial infarction and coronary death: analysis of community coronary event register. Bmj, v.314, n.7080, Feb 22, p.541-6. 1997.
250. Moy, C. S., R. E. Laporte, *et al.* Insulin-dependent diabetes mellitus mortality. The risk of cigarette smoking. Circulation, v.82, n.1, Jul, p.37-43. 1990.
251. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet, v.360, n.9326, Jul 6, p.7-22. 2002.
252. Murabito, J. M., B. H. Nam, *et al.* Accuracy of offspring reports of parental cardiovascular disease history: the Framingham Offspring Study. Ann Intern Med, v.140, n.6, Mar 16, p.434-40. 2004.
253. Murabito, J. M., J. C. Evans, *et al.* The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease, and death: the Framingham Study. Arch Intern Med, v.163, n.16, Sep 8, p.1939-42. 2003.
254. Murphy, M., A. Nevill, *et al.* Accumulating brisk walking for fitness, cardiovascular risk, and psychological health. Med Sci Sports Exerc, v.34, n.9, Sep, p.1468-74. 2002.
255. Murray, C. J. e A. D. Lopez. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. Lancet, v.349, n.9061, May 3, p.1269-76. 1997.
256. Murray, C. J., R. Govindaraj, *et al.* National health expenditures: a global analysis. Bull World Health Organ, v.72, n.4, p.623-37. 1994.
257. Naghavi, M., P. Libby, *et al.* From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. Circulation, v.108, n.14, Oct 7, p.1664-72. 2003.
258. Naghavi, M., P. Libby, *et al.* From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. Circulation, v.108, n.15, Oct 14, p.1772-8. 2003.
259. Nathan, D. M. Some answers, more controversy, from UKPDS. United Kingdom Prospective Diabetes Study. Lancet, v.352, n.9131, Sep 12, p.832-3. 1998.
260. Nathan, D. M., P. A. Cleary, *et al.* Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med, v.353, n.25, Dec 22, p.2643-53. 2005.

261. NCEP. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Jama, v.285, n.19, May 16, p.2486-97. 2001.
262. NCEP. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation, v.106, n.25, Dec 17, p.3143-421. 2002.
263. Newby, D. E., R. A. Wright, *et al.* Endothelial dysfunction, impaired endogenous fibrinolysis, and cigarette smoking: a mechanism for arterial thrombosis and myocardial infarction. Circulation, v.99, n.11, Mar 23, p.1411-5. 1999.
264. NGSP.Disponível em <<http://www.ngsp.org/prog/index3.html>> Acessado em 21 junho,2007.
265. Nieto, F. J. Cardiovascular disease and risk factor epidemiology: a look back at the epidemic of the 20th century. Am J Public Health, v.89, n.3, Mar, p.292-4. 1999.
266. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. Circulation, v.59, n.3, Mar, p.607-9. 1979.
267. Norhammar, A., A. Tenerz, *et al.* Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. Lancet, v.359, n.9324, Jun 22, p.2140-4. 2002.
268. Nucci, L. B., C. M. Toscano, *et al.* A nationwide population screening program for diabetes in Brazil. Rev Panam Salud Publica, v.16, n.5, Nov, p.320-7. 2004.
269. Ojio, S., H. Takatsu, *et al.* Considerable time from the onset of plaque rupture and/or thrombi until the onset of acute myocardial infarction in humans: coronary angiographic findings within 1 week before the onset of infarction. Circulation, v.102, n.17, Oct 24, p.2063-9. 2000.
270. Oliveira, J. E., A. Milech, *et al.* The prevalence of diabetes in Rio de Janeiro, Brazil. The Cooperative Group for the Study of Diabetes Prevalence in Rio De Janeiro. Diabetes Care, v.19, n.6, Jun, p.663-6. 1996.
271. Omran, A. R. The epidemiologic transition. A theory of the epidemiology of population change. Milbank Mem Fund Q, v.49, n.4, Oct, p.509-38. 1971.

272. Ong, L., P. Reiser, *et al.* Left ventricular function and rapid release of creatine kinase MB in acute myocardial infarction. Evidence for spontaneous reperfusion. N Engl J Med, v.309, n.1, Jul 7, p.1-6. 1983.
273. Orchard, T. J. e D. E. Strandness, Jr. Assessment of peripheral vascular disease in diabetes. Report and recommendations of an international workshop sponsored by the American Diabetes Association and the American Heart Association September 18-20, 1992 New Orleans, Louisiana. Circulation, v.88, n.2, Aug, p.819-28. 1993.
274. Oswald, G. A. e J. S. Yudkin. Hyperglycaemia following acute myocardial infarction: the contribution of undiagnosed diabetes. Diabet Med, v.4, n.1, Jan-Feb, p.68-70. 1987.
275. Paffenbarger, R. S., Jr., R. T. Hyde, *et al.* Physical activity, other life-style patterns, cardiovascular disease and longevity. Acta Med Scand Suppl, v.711, p.85-91. 1986.
276. Paoletti, R., A. M. Gotto, Jr., *et al.* Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. Circulation, v.109, n.23 Suppl 1, Jun 15, p.III20-6. 2004.
277. Parish, J. M. e J. W. Shepard, Jr. Cardiovascular effects of sleep disorders. Chest, v.97, n.5, May, p.1220-6. 1990.
278. Patten, S. B. Performance of the Composite International Diagnostic Interview Short Form for major depression in community and clinical samples. Chronic Dis Can, v.18, n.3, p.109-12. 1997.
279. Pena, S.D.J. Retrato Molecular do Brasil, versão 2001 In: Pena, S.D.J. (Org.) *Homo brasiliis*. Aspectos genéticos, lingüísticos, históricos e socioantropológicos da formação do povo brasileiro. Ribeirão Preto: FUNPEC-RP, 2002
280. Piccini, R. X. e C. G. Victora. Hipertensão arterial sistêmica em área urbana do sul no Brasil: prevalência e fatores de risco. Rev Saude Publica, v.28, n.4, Aug, p.261-7. 1994.
281. Piegas, L. S., A. Avezum, *et al.* Risk factors for myocardial infarction in Brazil. Am Heart J, v.146, n.2, Aug, p.331-8. 2003.
282. Piek, J. J. Beyond epicardial reperfusion. N Engl J Med, v.356, n.18, May 3, p.1880-2. 2007.
283. Pladevall, M., B. Singal, *et al.* A single factor underlies the metabolic syndrome: a confirmatory factor analysis. Diabetes Care, v.29, n.1, Jan, p.113-22. 2006.

284. Pollitt, R. A., K. M. Rose, et al. Evaluating the evidence for models of life course socioeconomic factors and cardiovascular outcomes: a systematic review. BMC Public Health, v.5, Jan 20, p.7. 2005.
285. Pouliot, M. C., J. P. Despres, *et al.* Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. Am J Cardiol, v.73, n.7, Mar 1, p.460-8. 1994.
286. Poulter, N. Coronary heart disease is a multifactorial disease. Am J Hypertens, v.12, n.10 Pt 2, Oct, p.92S-95S. 1999.
287. PROJETO ELSA. Disponível <http://www.hc.ufmg.br/imprensa/estudo_inedito.html> Acessado em 01 de junho de 2007.
288. Pyorala, K., M. Laakso, *et al.* Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. Diabetes Metab Rev, v.3, n.2, Apr, p.463-524. 1987.
289. Rackley CE. Pathogenesis of atherosclerosis. In: UpToDate, Rose, BD (Ed). UpToDate. Waltham, MA. 2007. Disponível em <<http://www.uptodate.com>>. Acesso em 31 maio 2007.
290. Rackley, C.E e Weissman N J. The role of plaque rupture in acute coronary syndromes. In: UpToDate, Rose, BD (Ed). UpToDate. Waltham, MA. 2007. Disponível em:< <http://www.uptodate.com>>. Acesso em 31 maio 2007.
291. Rajaram, V., S. Pandhya, *et al.* Role of surrogate markers in assessing patients with diabetes mellitus and the metabolic syndrome and in evaluating lipid-lowering therapy. Am J Cardiol, v.93, n.11A, Jun 3, p.32C-48C. 2004.
292. Rea, T. D., S. R. Heckbert, *et al.* Smoking status and risk for recurrent coronary events after myocardial infarction. Ann Intern Med, v.137, n.6, Sep 17, p.494-500. 2002.
293. Reaven, G. M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes, v.37, n.12, Dec, p.1595-607. 1988.
294. Reaven, G. M. Compensatory hyperinsulinemia and the development of an atherogenic lipoprotein profile: the price paid to maintain glucose homeostasis in insulin-resistant individuals. Endocrinol Metab Clin North Am, v.34, n.1, Mar, p.49-62. 2005.
295. Reaven, G. M. The metabolic syndrome: requiescat in pace. Clin Chem, v.51, n.6, Jun, p.931-8. 2005.

296. Reddy, K. S. Cardiovascular diseases in the developing countries: dimensions, determinants, dynamics and directions for public health action. Public Health Nutr, v.5, n.1A, Feb, p.231-7. 2002.
297. Reddy, K. S. e S. Yusuf. Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries. Circulation, v.97, n.6, Feb 17, p.596-601. 1998.
298. Rego, R. A., F. A. Berardo, et al. Fatores de risco para doenças crônicas não-transmissíveis: inquérito domiciliar no município de São Paulo, SP (Brasil). Metodologia e resultados preliminares. Rev Saude Publica, v.24, n.4, Ag, p.277-85. 1990.
299. Rehm, J. T., S. J. Bondy, *et al.* Alcohol consumption and coronary heart disease morbidity and mortality. Am J Epidemiol, v.146, n.6, Sep 15, p.495-501. 1997.
300. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, v.20, n.7, Jul, p.1183-97. 1997.
301. Resnick, H. E., R. S. Lindsay, *et al.* Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. Circulation, v.109, n.6, Feb 17, p.733-9. 2004.
302. Ridker P.M. e P. Libby. Risk Factors for Atherothrombotic Disease In: Zipes D.P; Libby P; Bonow RO; Braunwald E.(Ed). Braunwald's Heart Disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. p. 939-58.
303. Rittersma, S. Z., A. C. Van Der Wal, *et al.* Plaque instability frequently occurs days or weeks before occlusive coronary thrombosis: a pathological thrombectomy study in primary percutaneous coronary intervention. Circulation, v.111, n.9, Mar 8, p.1160-5. 2005.
304. Robertson, W. B. e J. P. Strong. Atherosclerosis in persons with hypertension and diabetes mellitus. Lab Invest, v.18, n.5, May, p.538-51. 1968.
305. Rosengren, A., G. Tibblin, *et al.* Self-perceived psychological stress and incidence of coronary artery disease in middle-aged men. Am J Cardiol, v.68, n.11, Nov 1, p.1171-5. 1991.
306. Rosengren, A., K. Anderson, *et al.* Risk of coronary heart disease in middle-aged male bus and tram drivers compared to men in other occupations: a prospective study. Int J Epidemiol, v.20, n.1, Mar, p.82-7. 1991.
307. Rosengren, A., S. Hawken, *et al.* Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet, v.364, n.9438, Sep 11-17, p.953-62. 2004.

308. Rosenson, R. S. Myocardial injury: the acute phase response and lipoprotein metabolism. J Am Coll Cardiol, v.22, n.3, Sep, p.933-40. 1993.
309. Rosenson, RS. Lipoprotein classification; metabolism; and role in atherosclerosis. In: UpToDate, Rose, BD (Ed). UpToDate. Waltham, MA. 2007. Disponível em < <http://www.uptodate.com>>. Acesso em 31 maio 2007
310. Ross, R. The pathogenesis of atherosclerosis--an update. N Engl J Med, v.314, n.8, Feb 20, p.488-500. 1986.
311. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. In: Braunwald E.(Ed.). Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine.3rd ed. Philadelphia: W.B.Saunders,1988. p.1135-150.
312. Ross, R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. N Engl J Med, v.340, n.2, Jan 14, p.115-26. 1999.
313. Ross, R. e J. A. Glomset. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). N Engl J Med, v.295, n.7, Aug 12, p.369-77. 1976.
314. Ryder, R. E., T. M. Hayes, et al. How soon after myocardial infarction should plasma lipid values be assessed? Br Med J (Clin Res Ed), v.289, n.6459, Dec 15, p.1651-3. 1984.
315. Saito, I., A. R. Folsom, *et al.* Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Ann Intern Med, v.133, n.2, Jul 18, p.81-91. 2000.
316. Santos, R. D. III Diretrizes brasileiras sobre dislipidemias e diretriz de prevenção da aterosclerose do departamento de aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol, v.77 Suppl 3, Nov, p.1-48. 2001.
317. SBD.Sociedade Brasileira de Diabetes. Tratamento e acompanhamento do diabetes mellitus. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Rio de Janeiro: Diagraphic Editora, 2006
318. Schlesselman, J. Case-Control Studies. Design, conduct, analysis. New York. Oxford University Press, 1982.
319. Schwartz, G. G., A. G. Olsson, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. Jama, v.285, n.13, Apr 4, p.1711-8. 2001.

320. Selvin, E., J. Coresh, *et al.* Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. Arch Intern Med, v.165, n.16, Sep 12, p.1910-6. 2005.
321. Selvin, E., J. Coresh, *et al.* Glycemic control, atherosclerosis, and risk factors for cardiovascular disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. Diabetes Care, v.28, n.8, Aug, p.1965-73. 2005.
322. Selvin, E., S. Marinopoulos, *et al.* Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Intern Med, v.141, n.6, Sep 21, p.421-31. 2004.
323. Sesso, H. D., R. S. Paffenbarger, Jr., *et al.* Physical activity and coronary heart disease in men: The Harvard Alumni Health Study. Circulation, v.102, n.9, Aug 29, p.975-80. 2000.
324. Sharrett, A. R., C. M. Ballantyne, *et al.* Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circulation, v.104, n.10, Sep 4, p.1108-13. 2001.
325. Shephard, R. J. e G. J. Balady. Exercise as cardiovascular therapy. Circulation, v.99, n.7, Feb 23, p.963-72. 1999.
326. Siegel, P. Z., R. M. Brackbill, *et al.* The epidemiology of walking for exercise: implications for promoting activity among sedentary groups. Am J Public Health, v.85, n.5, May, p.706-10. 1995.
327. Siegel, R. D., A. Cupples, *et al.* Lipoproteins, apolipoproteins, and low-density lipoprotein size among diabetics in the Framingham offspring study. Metabolism, v.45, n.10, Oct, p.1267-72. 1996
328. Sihm, I., G. Dehlholm, *et al.* The psychosocial work environment of younger men surviving acute myocardial infarction. Eur Heart J, v.12, n.2, Feb, p.203-9. 1991.
329. Singer, D. E., D. M. Nathan, *et al.* Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. Diabetes, v.41, n.2, Feb, p.202-8. 1992.
330. Smeeth, L., S. L. Thomas, *et al.* Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. N Engl J Med, v.351, n.25, Dec 16, p.2611-8. 2004.

331. Sowers, J. R., M. Epstein, *et al.* Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. Hypertension, v.37, n.4, Apr, p.1053-9. 2001.
332. Sposito, A. C., B. Caramelli, *et al.* IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. Departamento de aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol, v.88 Suppl 1, Apr, p.2-19. 2007.
333. Sprafka, J. M., G. L. Burke, *et al.* Trends in prevalence of diabetes mellitus in patients with myocardial infarction and effect of diabetes on survival. The Minnesota Heart Survey. Diabetes Care, v.14, n.7, Jul, p.537-43. 1991.
334. SPSS for Windows, Rel. 12.0.0. (4 Sep 2003). Chicago: SPSS Inc.
335. Stamler, J. Acute myocardial infarction--progress in primary prevention. Br Heart J, v.33, p.Suppl:145-64. 1971.
336. Stamler, J. George Lyman Duff Memorial Lecture. Lifestyles, major risk factors, proof and public policy. Circulation, v.58, n.1, Jul, p.3-19. 1978.
337. Stamler, J., O. Vaccaro, *et al.* Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care, v.16, n.2, Feb, p.434-44. 1993.
338. Stamler, J., R. Stamler, *et al.* Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. Jama, v.282, n.21, Dec 1, p.2012-8. 1999.
339. Stampfer, M. J., P. M. Ridker, *et al.* Risk factor criteria. Circulation, v.109, n.25 Suppl 1, Jun 29, p.IV3-5. 2004.
340. Stefanadis, C., M. Vavuranakis, *et al.* Vulnerable plaque: the challenge to identify and treat it. J Interv Cardiol, v.16, n.3, Jun, p.273-80. 2003.
341. Stern, M. P. Diabetes and cardiovascular disease. The "common soil" hypothesis. Diabetes, v.44, n.4, Apr, p.369-74. 1995.
342. Stettler, C., S. Allemann, *et al.* Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. Am Heart J, v.152, n.1, Jul, p.27-38. 2006.
343. Stevens, R. J., R. L. Coleman, *et al.* Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes: UKPDS 66. Diabetes Care, v.27, n.1, Jan, p.201-7. 2004.
344. Strauss, K., C. Maclean, *et al.* Driving distance as a barrier to glycemic control in diabetes. J Gen Intern Med, v.21, n.4, Apr, p.378-80. 2006.

345. Suleiman, M., H. Hammerman, *et al.* Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. Circulation, v.111, n.6, Feb 15, p.754-60. 2005.
346. Sundstrom, J., U. Riserus, *et al.* Clinical value of the metabolic syndrome for long term prediction of total and cardiovascular mortality: prospective, population based cohort study. Bmj, v.332, n.7546, Apr 15, p.878-82. 2006.
347. Syme, S. L. Rethinking disease: where do we go from here? Ann Epidemiol, v.6, n.5, Sep, p.463-8. 1996.
348. Tabas, I. Consequences of cellular cholesterol accumulation: basic concepts and physiological implications. J Clin Invest, v.110, n.7, Oct, p.905-11. 2002.
349. Tan, C. E., S. Ma, *et al.* Can we apply the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel definition of the metabolic syndrome to Asians? Diabetes Care, v.27, n.5, May, p.1182-6. 2004.
350. Taylor, H. L., A. Menotti, *et al.* Coronary heart disease in seven countries. XI. Five years of follow-up of railroad men in Italy. Circulation, v.41, n.4 Suppl, Apr, p.1113-22. 1970.
351. Tenerz, A., I. Lonnberg, *et al.* Myocardial infarction and prevalence of diabetes mellitus. Is increased casual blood glucose at admission a reliable criterion for the diagnosis of diabetes? Eur Heart J, v.22, n.13, Jul, p.1102-10. 2001.
352. Torquato, M. T., R. M. Montenegro Junior, *et al.* Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirao Preto (Sao Paulo), Brazil. Sao Paulo Med J, v.121, n.6, Nov 6, p.224-30. 2003.
353. Toscano CM. As campanhas nacionais para detecção de doenças crônicas não-transmissíveis: diabetes e hipertensão arterial. Ciência & Saúde Coletiva, v. 9, n.4, Out/dez, p.885-95. 2004
354. Triola, M.F. Introdução à estatística. Tradução Vera Regina Lima e Flores. Rio de Janeiro: LTC, 2005. 656p.
355. Tsimikas, S., E. S. Brilakis, *et al.* Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. N Engl J Med, v.353, n.1, Jul 7, p.46-57. 2005.
356. Tsutsui, T., T. Tsutamoto, *et al.* Plasma oxidized low-density lipoprotein as a prognostic predictor in patients with chronic congestive heart failure. J Am Coll Cardiol, v.39, n.6, Mar 20, p.957-62. 2002.

357. Tully, M. A., M. E. Cupples, *et al.* Brisk walking, fitness, and cardiovascular risk: a randomized controlled trial in primary care. Prev Med, v.41, n.2, Aug, p.622-8. 2005.
358. Tunstall-Pedoe, H. Did MONICA really say that? Bmj, v.317, n.7164, Oct 10, p.1023. 1998.
359. Tunstall-Pedoe, H., K. Kuulasmaa, *et al.* Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. Circulation, v.90, n.1, Jul, p.583-612. 1994.
360. Turner, R. C. The U.K. Prospective Diabetes Study. A review. Diabetes Care, v.21 Suppl 3, Dec, p.C35-8. 1998.
361. Turner, R. C., H. Millns, *et al.* Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). Bmj, v.316, n.7134, Mar 14, p.823-8. 1998.
362. Ueda, Y., M. Asakura, *et al.* The healing process of infarct-related plaques. Insights from 18 months of serial angioscopic follow-up. J Am Coll Cardiol, v.38, n.7, Dec, p.1916-22. 2001.
363. UGDP. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. VIII. Evaluation of insulin therapy: final report. Diabetes, v.31 Suppl 5, Nov, p.1-81. 1982.
364. UKPDS. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet, v.352, n.9131, Sep 12, p.854-65. 1998.
365. UKPDS. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet, v.352, n.9131, Sep 12, p.837-53. 1998.
366. Van Der Wal, A. C., A. E. Becker, *et al.* Clinically stable angina pectoris is not necessarily associated with histologically stable atherosclerotic plaques. Heart, v.76, n.4, Oct, p.312-6. 1996.
367. Van Der Wal, A. C., A. E. Becker, *et al.* Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. Circulation, v.89, n.1, Jan, p.36-44. 1994.
368. Van Lenten, B. J., S. T. Reddy, *et al.* Understanding changes in high density lipoproteins during the acute phase response. Arterioscler Thromb Vasc Biol, v.26, n.8, Aug, p.1687-8. 2006.

369. Vita, J. A. e J. F. Keaney, Jr. Exercise--toning up the endothelium? N Engl J Med, v.342, n.7, Feb 17, p.503-5. 2000.
370. Vogel, R. A. e R. M. Benitez. Noninvasive assessment of cardiovascular risk: from Framingham to the future. Rev Cardiovasc Med, v.1, n.1, Summer, p.34-42. 2000.
371. Vogt, M. T., J. A. Cauley, *et al.* Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. Jama, v.270, n.4, Jul 28, p.465-9. 1993.
372. Warnick, G. R. e P. D. Wood. National Cholesterol Education Program recommendations for measurement of high-density lipoprotein cholesterol: executive summary. The National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurement. Clin Chem, v.41, n.10, Oct, p.1427-33. 1995.
373. Watson, W. C., K. D. Buchanan, *et al.* Serum Cholesterol Levels after Myocardial Infarction. Br Med J, v.2, n.5359, Sep 21, p.709-12. 1963.
374. Wattanasuwan, N., I. A. Khan, *et al.* Effect of acute myocardial infarction on cholesterol ratios. Chest, v.120, n.4, Oct, p.1196-9. 2001.
375. Wei, M., S. P. Gaskill, *et al.* Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. Diabetes Care, v.21, n.7, Jul, p.1167-72. 1998.
376. Weir GC and Leahy JL. Pathogenesis of non-insulin-dependent (type 2) diabetes mellitus. In: Kahan CR and Weir GC (ed) *Joslin's Diabetes Mellitus*. Philadelphia: Lea&Febiger, 1994, p.240-264
377. Weiss, R., J. Dziura, *et al.* Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. N Engl J Med, v.350, n.23, Jun 3, p.2362-74. 2004.
378. West, K. M., M. M. Ahuja, *et al.* The role of circulating glucose and triglyceride concentrations and their interactions with other "risk factors" as determinants of arterial disease in nine diabetic population samples from the WHO multinational study. Diabetes Care, v.6, n.4, Jul-Aug, p.361-9. 1983.
379. WHO (World Health Organization). Population aging: a public health challenge. Geneva:WHO,1998. Disponível em <www.who.int/whr>. Acessado em janeiro 2007.
380. WHO (World Health Organization). Preventing chronic diseases: a vital investment. WHO global report. Geneva: World Health Organization, 2005. 182p.

381. WHO (World Health Organization). Tobacco or Health? First Global Status Report. Geneva: WHO, 1996. Disponível em <www.who.int/whr>. Acessado em janeiro 2007.
382. WHO (World Health Organization). World Health Report 2002. Reducing risks, promoting healthy life. Geneva: WHO, 2002. Disponível em <www.who.int/whr> Acessado em janeiro 2007.
383. Williams, R. B., J. C. Barefoot, *et al.* Psychosocial correlates of job strain in a sample of working women. Arch Gen Psychiatry, v.54, n.6, Jun, p.543-8. 1997.
384. Wilson, P. W. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. Am J Hypertens, v.7, n.7 Pt 2, Jul, p.7S-12S. 1994.
385. Wilson, P. W., R. B. D'agostino, *et al.* Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation, v.97, n.18, May 12, p.1837-47. 1998.
386. Wilson, P. W., W. B. Kannel, *et al.* Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. Arch Intern Med, v.159, n.10, May 24, p.1104-9. 1999.
387. Yaggi, H. K., J. Concato, *et al.* Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. N Engl J Med, v.353, n.19, Nov 10, p.2034-41. 2005.
388. Yusuf, S., R. Collins, *et al.* Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: overview of results on mortality, reinfarction and side-effects from 33 randomized controlled trials. Eur Heart J, v.6, n.7, Jul, p.556-85. 1985.
389. Yusuf, S., S. Hawken, *et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet, v.364, n.9438, Sep 11-17, p.937-52. 2004.
390. Yusuf, S., S. Hawken, *et al.* Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. Lancet, v.366, n.9497, Nov 5, p.1640-9. 2005.
391. Yusuf, S., S. Reddy, *et al.* Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. Circulation, v.104, n.22, Nov 27, p.2746-53. 2001.
392. Zimmerman, J., R. Fromm, *et al.* Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. Circulation, v.99, n.13, Apr 6, p.1671-7. 1999.

ANEXOS

ANEXO 1

FATORES DE RISCO PARA DCV – CASOS: INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

1. IDENTIFICAÇÃO

Nº:

INICIAIS: IDADE anos Telefone:

SEXO: ☐ FEMININO ☐ MASCULINO RG

HOSPITAL: ENTREVISTADOR

2.1 Quando os sintomas começaram? d/m/ano horas Não sabe ☐

2.2 Quando chegou ao Hospital? d/m/ano horas

3. DATA DA ENTREVISTA:

d/m/ano horas

4. EXAME FÍSICO: 4.2. COR ☐ BRANCA ☐ PRETA ☐ PARDA

sistólica diastólica

4.3 PRESSÃO ARTERIAL: 1ª medida (mmHG) 2ª medida

4.4 Cintura (cm) : medidas: 1ª 2ª

4.5 Quadris (cm) 1ª e 2ª medidas 1ª 2ª

4.6 Peso (KG): ,

4.6 Altura (cm) :

4.7 Frequência cardíaca (bat.min):

4.8 Pressão Sistólica Braço Dir: Pressão Sist. Pé Dir

Pressão Sistólica Braço Esq: Pressão Sist. Pé Esq

Índice Tornozelo-Braquial

5. Medicamentos usados no último ano Antes do IAM

	Sim	Não	Não sabe		Sim	Não	Não sabe
ESTATINAS (se sim, vá para 5 A)							
IECA				Insulina			
Betabloq.				Sulfonilureia			
Digital				Metformina			
Diuréticos				Heparina			
Bloq. Canal Ca				Anticoagul. Oral			
Outros Hipotens.				Nitratos			
Aspirina				Estrogênios			

5. A. Nos últimos três meses, você usou estatina: Todos os dias ☐

Parou por alguns dias da semana ☐ Parou por algumas semanas ☐

Parou por mais de 1 mês ☐

6.Caso tenha usado medicamentos para diabetes antes do infarto:

	INSULINA				SULFONILUREIAS		METIFORMINA	
	Humana S	Outra N	Humana S	Outra N	SIM	NÃO	SIM	NÃO
HÁ MENOS DE 1 ANO								
ENTRE 1 E 5 ANOS								
MAIS DE 5 ANOS								

7. Escolaridade: Quantos anos de educação formal completa você teve? (anotar somente o maior nível)

Nenhuma	
4 a 8 anos	
9 a 12 anos	
Universitário	

8.Estado civil e relações afetivas atuais (anotar somente um)

Nunca casou		Viuvo(a)	
Atualmente casado(a)		Separado(a)	
Vive junto ao parceiro(a)		Divorciado(a)	

9.Quantos trabalhos remunerados você tem atualmente? ☐

Caso não tenha nenhum : Aposentado ☐ Pensionista ☐

Desempregado: Há menos de 6 meses ☐ Entre 6 meses e 1 ano ☐ Há mais de 1 ano ☐

10. Quais destes tipos de trabalho melhor descreve sua principal ocupação:

A) Profissional de nível superior ☐ B) Técnico especializado ☐ C) Trabalho Auxiliar. ☐ D) Doméstica ☐ E) Agricultura/fazenda ☐ F) Policial ou Militar ☐ G) Empresário/Negociante ☐ H) Religioso ☐ I) Autônomo ☐ J) Aposentado/pensionista ☐

11. Você teve algumas destas experiências no último ano?

A) Separação/ Divorcio ☐ Não ☐ Sim
 B) Doença grave ☐ Não ☐ Sim
 C) Perda de emprego ou/ aposentadoria ☐ Não ☐ Sim
 D) Morte ou doença grave de parente próximo ☐ Não ☐ Sim
 E) Falência ou desastre dos negócios ☐ Não ☐ Sim
 F) Morte de companheiro(a) ☐ Não ☐ Sim
 G) Experiência pessoal de Violência ☐ Não ☐ Sim
 H) Conflito importante dentro da família ☐ Não ☐ Sim
 I) Outro trauma familiar de menor gravidade ☐ Não ☐ Sim

12. Por favor, responda as questões seguintes e considere “stress” como sendo um sentimento de irritação muito freqüente, ou uma grande preocupação, ou ansiedade, ou dificuldades para dormir determinadas por situações no trabalho ou em sua casa:

	Nunca tive stress	Alguns períodos de stress	Vários períodos de stress	Estive em permanente stress
12.1 Com que freqüência você sentiu stress no trabalho no último ano?				
12.2 Com que freqüência você sentiu stress em casa no último ano?				

12.3 Qual tem sido seu nível de “stress” financeiro no último ano?

☐ Nenhum/pequeno ☐ Médio ☐ Muito alto/grande

12.4 Qual é sua liberdade/autonomia para organizar suas tarefas no seu trabalho ou nas suas atividades? (*Você escolhe o que vai fazer, ou alguém manda em você?*)

Nenhuma ☐ Pequena ☐ Moderada ☐ Bastante grande ☐ Total ☐ Não se aplica

13. Qual é seu meio de transporte mais usado?

☐ A pé ☐ Ônibus ☐ Automóvel/taxi ☐ Quase não saio de casa ☐ Não se aplica

14. História médica anterior

<u>PROBLEMAS</u>	PACIENTE Não Sim	Não Sabe	MÃE Não Sim	Não Sabe	PAI Não Sim	Não Sabe
Hipertensão	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diabetes	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Angina (Dor no peito)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infarto Miocárdio	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trombose (AVC; derrame)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Amputação de perna	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cancer	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

15. Você teve alguma doença febril durante o último mês? ☐ Não ☐ Sim

16. Durante o último ano você apresentou alguns destes sintomas?

☐ Dor de dentes ☐ Gengivas sangrantes ou dolorosas ☐ Perda dentária ☐ Nenhum destes

17. Qual destas situações melhor descreve o seu uso de cigarros ou tabaco:

Nunca usei cigarro/ tabaco (Vá para a questão 18)

☐ Já usei cigarro/tabaco ☐ Uso cigarro/tabaco

17.1 Com qual idade você começou? ☐ Anos

17.2 Com qual idade você parou? ☐ Anos ☐ não se aplica

17.3 Qual o tipo de cigarro/tabaco você usa?

☐ Cigarro de papel ☐ Cigarro de palha ☐ Cachimbo ☐ Charuto/ Cigarrilha ☐ Masca fumo ☐ Cheira fumo

17.4 Se usa cigarros, quantos por dia em média ☐ Com filtros ☐ sem-filtro (Vá para questão 19)

18.1. Algumas destas pessoas fumam regularmente em sua presença?

☐ Companheiro(a)/esposo(a) ☐ Mãe ☐ Pai ☐ Amigo(a) ☐ Colega (mesmo quarto ou sala) ☐ Filhos

☐ Irmãos ☐ Ninguém ☐ Outros

18.2 Com qual frequência você é exposto(a) à fumaça de outras pessoas? (Selecione só uma)

☐ Nunca ☐ Menos de uma vez/semana ☐ 1 a 2 vezes/semana ☐ 3 a 6 vezes/semana ☐ Todos os dias

18.4 Quantos cigarros/dia seu(sua) companheiro(a) fuma? ☐ ☐ ☐ ☐ N/A

19.1 De quantas horas é seu maior período de sono por dia? horas

19.2 Você ronca de algum modo durante o sono? ☐ Nunca ☐ Raramente ☐ Algumas vezes ☐ Frequentemente ☐ Sempre ou quase sempre ☐ Não sei

19.3 Selecione a melhor descrição do seu ronco usualmente

☐ Leve ☐ Incomoda moderadamente ☐ Alto e perturbador ☐ Não sei ☐ Não se aplica

20.1 Como são suas atividades físicas no trabalho ou nos momentos de descanso ou lazer?

A) No trabalho

- ☐ Principalmente sedentário(a) (*fica parado(a), ou muito quieto*)
- ☐ Caminho em linha reta, sem muito esforço
- ☐ Geralmente caminho, mas subo escadas, ladeiras, ou carrego objetos pesados
- ☐ Meu trabalho exige grande esforço físico
- ☐ Não trabalho

B) Nos momentos de descanso ou lazer:

- ☐ Principalmente sedentário (sentado vendo TV ou lendo, por exemplo)
- ☐ Exercícios leves (caminhadas leves de meia hora, yoga, etc)
- ☐ Exercícios moderados (caminhadas longas de mais de meia hora, bicicleta, jardinagem/quintal de 4 horas/semana)
- ☐ Exercícios vigorosos (com aumento da frequência cardíaca, p.ex. esteira, futebol, natação, academias)

20.2 Você pratica esportes ou atividade física durante seu descanso ou lazer? ☐ Não ☐ Sim

A) Se SIM, durante quantas horas/semana? horas/semana

B) Se SIM, quantos meses /ano você faz estas atividades? meses/ano

21. Você esteve fazendo exercício físico que você considera vigoroso?

A) Durante as últimas 24 horas antes do infarto ☐ Não ☐ Sim

B) Durante uma hora que antecedeu o infarto? ☐ Não ☐ Sim

22. Você esteve com raiva, angustiado(a), ou emocionalmente incomodado(a)?

A) Durante as últimas 24 horas antes do infarto ☐ Não ☐ Sim

B) Durante uma hora que antecedeu o infarto? ☐ Não ☐ Sim

23. Durante os últimos 12 meses você bebeu pelo menos 1 garrafa de cerveja, ou meia garrafa de vinho, ou uma dose de cachaça ou whiskey? ☐ Não

☐ Sim, com que frequência: ☐ Raro(< 1/mês) ☐ <1vez/semana

☐ < 1 a 2 vezes/semana ☐ 3 a 4 vezes/semana ☐ 5 a 6 vezes/semana

☐ todos os dias

23.1 Alguma vez você sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida, ou mesmo parar de beber? ☐

Não ☐ Sim

23.2 Algumas pessoas o(a) aborrecem porque criticam seu modo de beber?

☐ Não ☐ Sim

23.3 Você se sente culpado pela maneira com que costuma beber?

☐ Não ☐ Sim

23.4 Você costuma beber pela manhã, ou à tarde, para diminuir o nervosismo?

☐ Não ☐ Sim

24. Qual o tipo de óleo ou gordura é usado mais frequentemente para cozinhar os alimentos que você come?

☐ Azeite de oliva ☐ Óleo de côco ☐ Outros óleos vegetais ☐ Margarina tablete ☐ Margarina pote

☐ Margarina "diet"

☐ Manteiga ☐ Banha de porco

25. De que maneira você concorda ou discorda das seguintes afirmações:

(Avaliar primeiro se concorda, discorda ou é neutro. Depois, quantificar)

	DISCORDO MUITO	DISCORDO UM POUCO	NEUTRO	CONCORDO UM POUCO	CONCORDO MUITO
1.No trabalho ou nas coisas que faço, consigo ter controle sobre o que acontece na maior parte das situações	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.Acho que o que acontece na minha vida é quase sempre causado por fatores que estão fora da minha vontade ou controle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.Nos próximos 5-10 anos espero ter experiências mais positivas que negativas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.Quase sempre tenho a sensação de ser tratado(a) injustamente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.Nos últimos 10 anos minha vida mudou tanto que eu não sabia mais o que viria a acontecer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Já faz muito tempo que deixei de tentar fazer grandes mudanças na minha vida,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

26. Durante os últimos 12 meses houve época em que você se sentiu triste, chateado, ou deprimido por duas ou mais semanas seguidas?

☐ Não ☐ Sim:

Nestes períodos você:

	Não	Sim
Perdeu interesse no trabalho ou nas coisas que lhe dão prazer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sentiu-se cansado(a) ou com perda das energias?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ganhou ou perdeu peso?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Teve maior dificuldade em dormir do que habitualmente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Teve maior dificuldade em se concentrar do que habitualmente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pensou muito sobre a morte (sua, de alguém, ou de modo geral)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Achou-se "por baixo", sem valor?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

27. Dados a serem coletados do prontuário:

27. O Infarto foi confirmado? ☐ Não ☐ **Angina instável** ☐ **Dor Não cardíaca** ☐ **Outra**

☐ Sim Elevação ST? ☐ Não ☐ Sim

Localização ☐ Anterior ☐ Inferior ☐ Lateral ☐ N/A

Tipo: ☐ Onda Q ☐ Não Q ☐ N/A

28. Quanto tempo demorou entre a chegada ao hospital e o início da trombólise?

☐ Minutos ☐ Não houve trombólise

Somente para pacientes com diagnóstico prévio de diabetes.

30. No último ano, você se consultou com algum profissional de saúde sobre diabetes?: ☐ Não ☐

Sim: Qual?

☐ Médico ☐ Enfermeiro ☐ Psicólogo ☐ Fisioterapeuta
☐ Nutricionista ☐ Outro

31. Quantas consultas médicas e de enfermagem você realizou no último ano:

Médico ☐☐ consultas Enfermagem ☐☐ Consultas ☐ Nenhuma

32. Pelo menos uma consulta foi feita pelo SUS? ☐ Não ☐ Sim:

☐ Em casa, por profissionais do PSF ☐ No Centro de saúde ☐ Num ambulatório hospitalar ☐ Numa internação hospitalar

33. Pelo menos uma consulta foi feita por algum plano de saúde? ☐ Não

☐ Sim

34. Você foi internado em hospital pelo menos uma vez no último ano, por causa da diabetes?

☐ Não ☐ Sim

35. Você sabe o que é a glicohemoglobina? ☐ Não

☐ Sim: Quantas dosagens vc realizou no último ano?

☐ Uma ☐ Duas ☐ Três ☐ Mais de três ☐ Nenhuma

36. Você realizou exame de urina de 24 horas recentemente? ☐ Não

☐ Sim, há:

☐ Mais de 2 anos ☐ Entre 1 e 2 anos ☐ Menos de 1 ano

37. Sua função renal é normal? ☐ Não ☐ Sim ☐ Não sei

38. Você perde proteína na urina? ☐ Não ☐ Sim ☐ Não sei

39. Você realiza exame oftalmológico por causa da diabetes? ☐ Não

☐ Sim, com qual regularidade:

☐ mais de 1 vez/ano ☐ cerca de 1 vez /ano ☐ 1 vez a cada 2 anos

☐ menos de 1 vez em 2 anos

40. Vc, ou alguém por vc, examina seus pés? ☐ Não ☐ Sim:

☐ até 3 vezes/semana ☐ 1 vez/semana ☐ 1 vez/mês ☐ 1 vez/ano

41. Você mede sua pressão arterial com frequência? ☐ Não

☐ Sim, pelo menos: ☐ 1 vez/mês ☐ 1 vez/dois meses ☐ 1 vez/três meses

☐ 1 vez/seis meses ☐ 1 vez/ano ☐ menos 1 vez/ano

TÉRMINO DA ENTREVISTA ☐☐☐ horas

ANEXO2

FATORES DE RISCO PARA DCV – CONTROLES: DIABÉTICOS SEM EVIDÊNCIA DE IAM

1.1 IDENTIFICAÇÃO

Nº:

INICIAIS: IDADE anos Telefone:

SEXO: ☐ FEMININO ☐ MASCULINO RG

HOSPITAL: ENTREVISTADOR

DM DIAGNÓSTICO HÁ ANOS ☐ DM 2 ☐ DM 1 ☐ OUTROS TIPOS

3. DATA DA ENTREVISTA:

/ / d/m/ano

horas

4. EXAME FÍSICO: 4.2. COR

☐ BRANCA ☐ PRETA ☐ PARDA

sistólica diastólica

4.3 PRESSÃO ARTERIAL: 1ª medida (mmHG) 2ª medida 4.4

Cintura (cm) : medidas: 1ª 2ª

4.5 Quadris (cm) 1ª e 2ª medidas 1ª 2ª

4.6 Peso (KG): ,

4.6 Altura (cm) :

4.7 Frequência cardíaca (bat.min):

4.8 Pressão Sistólica Braço Dir: Pressão Sist. Pé Dir

Pressão Sistólica Braço Esq: Pressão Sist. Pé Esq

Índice Tornozelo-Braquial

5. Medicamentos usados no último ano

	Sim	Não	Não sabe		Sim	Não	Não sabe
ESTATINAS (se sim, vá para 5 A)							
IECA				Insulina			
Betabloq.				Sulfonilureia			
Digital				Metformina			
Diuréticos				Heparina			
Bloq. Canal Ca				Anticoagul. Oral			
Outros Hipotens.				Nitratos			
Aspirina				Estrogênios			

5. A. Nos últimos três meses, você usou **estatina**: Todos os dias: Sim ☐ Não ☐

Parou por alguns dias da semana ☐ Parou por algumas semanas ☐

Parou por mais de 1 mês ☐

6.Caso use medicamentos para diabetes:

TEMPO	INSULINA				SULFONILUREIAS		METIFORMINA	
	Humana		Outra		SIM	NÃO	SIM	NÃO
	S	N	S	N				
HÁ MENOS DE 1 ANO								
ENTRE 1 E 5 ANOS								
MAIS DE 5 ANOS								

7. Escolaridade: Quantos anos de educação formal completa você teve? (anotar somente o maior nível)

Nenhuma	
4 a 8 anos	
9 a 12 anos	
Universitário	

8.Estado civil e relações afetivas atuais (anotar somente um)

Nunca casou		Viuvo(a)	
Atualmente casado(a)		Separado(a)	
Vive junto ao parceiro(a)		Divorciado(a)	

9. Quantos trabalhos remunerados você tem atualmente? ☐

Caso não tenha nenhum: Aposentado ☐ Pensionista ☐

Desempregado: Há menos de 6 meses ☐ Entre 6 meses e 1 ano ☐ Há mais de 1 ano ☐

10. Quais destes tipos de trabalho melhor descreve sua principal ocupação:

A)Profissional de nível superior ☐ B) Técnico especializado ☐ C) Trabalho Auxiliar. ☐ D) Doméstica ☐ E)Agricultura/fazenda ☐ F)Policial ou Militar ☐ G)Empresário/Negociante ☐ H) Religioso ☐ I) Autônomo ☐ J)Aposentado/pensionista ☐

11. Você teve algumas destas experiências no último ano?

- A) Separação/ Divorcio ☐ Não ☐ Sim
B) Doença grave ☐ Não ☐ Sim
C) Perda de emprego ou/ aposentadoria ☐ Não ☐ Sim
D) Morte ou doença grave de parente próximo ☐ Não ☐ Sim
E) Falência ou desastre dos negócios ☐ Não ☐ Sim
F) Morte de companheiro(a) ☐ Não ☐ Sim
G) Experiência pessoal de Violência ☐ Não ☐ Sim
H) Conflito importante dentro da família ☐ Não ☐ Sim
I) Outro trauma familiar de menor gravidade ☐ Não ☐ Sim

12. Por favor, responda as questões seguintes e considere “stress” como sendo um sentimento de irritação muito freqüente, ou uma grande preocupação, ou ansiedade, ou dificuldades para dormir determinadas por situações no trabalho ou em sua casa:

	Nunca tive stress	Alguns períodos de stress	Vários períodos de stress	Estive em permanente stress
12.1 Com que freqüência você sentiu stress no trabalho no último ano?				
12.2 Com que freqüência você sentiu stress em casa no último ano?				

12.3 Qual tem sido seu nível de “stress” financeiro no último ano?

Nenhum/pequeno ☐ Médio ☐ Muito alto/grande

12.4 Qual é sua liberdade/autonomia para organizar suas tarefas no seu trabalho ou nas suas atividades? (Você escolhe o que vai fazer, ou alguém manda em você?)

☐ Nenhuma ☐ Pequena ☐ Moderada ☐ Bastante grande ☐ Total ☐ Não se aplica

13. Qual é seu meio de transporte mais usado?

☐ A pé ☐ Ônibus ☐ Automóvel/taxi ☐ Quase não saio de casa ☐ Não se aplica

14. História médica anterior

<u>PROBLEMAS</u>	PACIENTE Não Sim	Não Sabe	MÃE Não Sim	Não Sabe	PAI Não Sim	Não Sabe
Hipertensão	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diabetes	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Angina (Dor no peito)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infarto Miocárdio	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trombose (AVC; derrame)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Amputação de perna	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cancer	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

15. Você teve alguma doença febril durante o último mês? ☐ Não ☐ Sim

16. Durante o último ano você apresentou alguns destes sintomas?

☐ Dor de dentes ☐ Gengivas sangrantes ou dolorosas ☐ Perda dentária ☐ Nenhum destes

17. Qual destas situações melhor descreve o seu uso de cigarros ou tabaco:

☐ Nunca usei cigarro/ tabaco (Vá para a questão 18)

☐ Já usei cigarro/tabaco ☐ Uso cigarro/tabaco

17.1 Com qual idade você começou? ☐ Anos

17.2 Com qual idade você parou? ☐ Anos ☐ não se aplica

17.3 Qual o tipo de cigarro/tabaco você usa?

☐ Cigarro de papel ☐ Cigarro de palha ☐ Cachimbo ☐ Charuto/ Cigarilha ☐ Masca fumo

☐ Cheira fumo

17.4 Se usa cigarros, quantos por dia em média ☐ Com filtros ☐ sem-filtro (Vá para questão 19)

18 1.. Algumas destas pessoas fumam regularmente em sua presença?

☐ Companheiro(a)/esposo(a) ☐ Mãe ☐ Pai ☐ Amigo(a) ☐ Colega (mesmo quarto ou sala)

☐ Filhos ☐ Irmãos ☐ Ninguém ☐ Outros

18.2 Com qual frequência você é exposto(a) à fumaça de outras pessoas? (Selecione só uma)

☐ Nunca ☐ Menos de uma vez/semana ☐ 1 a 2 vezes/semana ☐ 3 a 6 vezes/semana ☐

Todos os dias

18.4 Quantos cigarros/dia seu(sua) companheiro(a) fuma? ☐ ☐ ☐ N/A

19.1 De quantas horas é seu maior período de sono por dia? horas

19.2 Você ronca de algum modo durante o sono? ☐ Nunca ☐ Raramente ☐ Algumas vezes ☐ Frequentemente ☐ Sempre ou quase sempre ☐ Não sei

19.3 Selecione a melhor descrição do seu ronco usualmente

☐ Leve ☐ Incomoda moderadamente ☐ Alto e perturbador ☐ Não sei ☐ Não se aplica

20.1 Como são suas atividades físicas no trabalho ou nos momentos de descanso ou lazer?

A) No trabalho

- ☐ Principalmente sedentário(a) (*fica parado(a), ou muito quieto*)
- ☐ Caminho em linha reta, sem muito esforço
- ☐ Geralmente caminho, mas subo escadas, ladeiras, ou carrego objetos pesados
- ☐ Meu trabalho exige grande esforço físico
- ☐ Não trabalho

B) Nos momentos de descanso ou lazer:

- ☐ Principalmente sedentário (sentado vendo TV ou lendo, por exemplo)
- ☐ Exercícios leves (caminhadas leves de meia hora, yoga, etc)
- ☐ Exercícios moderados (caminhadas longas de mais de meia hora, bicicleta, jardinagem/quintal de 4 horas/semana)
- ☐ Exercícios vigorosos (com aumento da frequência cardíaca, p.ex. esteira, futebol, natação, academias)

20.2 Você pratica esportes ou atividade física durante seu descanso ou lazer? ☐ Não ☐ Sim

A) Se SIM, durante quantos minutos/dia? vezes/semana

meses/ano

21. Você esteve fazendo exercício físico que você considera vigoroso,

Durante pelo menos um dia da última semana? ☐ Não ☐ Sim

22. Você esteve com raiva, angustiado(a), ou emocionalmente incomodado(a)?

Durante pelo menos um dia na última semana? ☐ Não ☐ Sim

23. Durante os últimos 12 meses você bebeu pelo menos 1 garrafa de cerveja, ou meia garrafa de vinho, ou uma dose de cachaça ou whiskey? ☐ Não

- ☐ Sim, com que frequência: ☐ Raro(< 1/mês) ☐ <1 vez/semana
- ☐ < 1 a 2 vezes/semana ☐ 3 a 4 vezes/semana ☐ 5 a 6 vezes/semana
- ☐ todos os dias

23.1Alguma vez você sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida, ou mesmo parar de beber? ☐ Não ☐ Sim

23.2Algumas pessoas o(a) aborrecem porque criticam seu modo de beber?

☐ Não ☐ Sim

23.3Você se sente culpado pela maneira com que costuma beber?

☐ Não ☐ Sim

23.4Você costuma beber pela manhã, ou à tarde, para diminuir o nervosismo?

☐ Não ☐ Sim

24. Qual o tipo de óleo ou gordura é usado mais frequentemente para cozinhar os alimentos que você come?

☐ Azeite de oliva ☐ Óleo de côco ☐ Outros óleos vegetais ☐ Margarina tablete ☐

Margarina pote ☐ Margarina “diet”

☐ Manteiga ☐ Banha de porco

25. De que maneira você concorda ou discorda das seguintes afirmações:

(Avaliar primeiro se concorda, discorda ou é neutro. Depois, quantificar)

	DISCORDO MUITO	DISCORDO UM POUCO	NEUTRO	CONCORDO UM POUCO	CONCORDO MUITO
1.No trabalho ou nas coisas que faço, consigo ter controle sobre o que acontece na maior parte das situações	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.Acho que o que acontece na minha vida é quase sempre causado por fatores que estão além da minha vontade ou controle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.Nos próximos 5-10 anos espero ter experiências mais positivas que negativas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.Quase sempre tenho a sensação de ser tratado(a) injustamente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.Nos últimos 10 anos minha vida mudou tanto que eu não sabia mais o que viria a acontecer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Já faz muito tempo que deixei de tentar fazer grandes mudanças na minha vida,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

26. Durante os últimos 12 meses houve época em que você se sentiu triste, chateado, ou deprimido por duas ou mais semanas seguidas?

☐ Não ☐ Sim:

Nestes períodos você:

	Não	Sim
Perdeu interesse no trabalho ou nas coisas que lhe dão prazer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sentiu-se cansado(a) ou com perda das energias?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ganhou ou perdeu peso?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Teve maior dificuldade em dormir do que habitualmente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Teve maior dificuldade em se concentrar do que habitualmente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pensou muito sobre a morte (sua, de alguém, ou de modo geral)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Achou-se “por baixo”, sem valor?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

30. No último ano, você se consultou com algum profissional de saúde sobre diabetes?: ☐ Não

☐ Sim: Qual?

☐ Médico ☐ Enfermeiro ☐ Psicólogo ☐ Fisioterapeuta

☐ Nutricionista ☐ Outro

31. Quantas consultas médicas e de enfermagem você realizou no último ano:

Médico ☐☐ consultas Enfermagem ☐☐ Consultas ☐ Nenhuma

32. Pelo menos uma consulta foi feita pelo SUS? ☐ Não ☐ Sim:

☐ Em casa, por profissionais do PSF ☐ No Centro de saúde ☐ Num ambulatório hospitalar

☐ Numa internação hospitalar

33. Pelo menos uma consulta foi feita por algum plano de saúde, que não seja o SUS? ☐ Não

☐ Sim

34. Você foi internado em hospital pelo menos uma vez no último ano, por causa da diabetes?

☐ Não ☐ Sim, por : ☐ glicose alta ☐ glicose baixa

35. Você sabe o que é a glicohemoglobina? ☐ Não ☐ Sim:

36. Você realizou exame de urina de 24 horas recentemente? ☐ Não

☐ Sim, há:

☐ Mais de 2 anos ☐ Entre 1 e 2 anos ☐ Menos de 1 ano

37. Sua função renal é normal? ☐ Não ☐ Sim ☐ Não sei

38. Você perde proteína na urina? ☐ Não ☐ Sim ☐ Não sei

39. Você realiza exame oftalmológico por causa da diabetes? ☐ Não

☐ Sim, com qual regularidade: ☐ mais de 1 vez/ano ☐ cerca de 1 vez /ano ☐ 1 vez a cada 2 anos
☐ menos de 1 vez em 2 anos

40. Vc, ou alguém por vc, examina seus pés? ☐ Não ☐ Sim:

☐ até 3 vezes/semana ☐ 1 vez/semana ☐ 1 vez/mês ☐ 1 vez/ano

41. Você mede sua pressão arterial com frequência? ☐ Não

☐ Sim, pelo menos: ☐ 1 vez/mês ☐ 1 vez/dois meses ☐ 1 vez/três meses

☐ 1 vez/seis meses ☐ 1 vez/ano ☐ menos 1 vez/ano

42. VER NO PRONTUÁRIO:

42.1 Dosagens de glicohemoglobina no último ano

☐ Uma ☐ Duas ☐ Três ☐ Mais de três ☐ Nenhuma

42.3 Dosagens de proteinúria e clareamento de creatinina no último ano

☐ Uma ☐ Duas ☐ Três ☐ Mais de três ☐ Nenhuma

TÉRMINO DA ENTREVISTA horas

ANEXO 3

TAB. Prevalência dos fatores de risco convencionais e emergentes para IAM em 200 pacientes acometidos do seu primeiro episódio em BELO HORIZONTE, MG

FATORES		BELO HORIZONTE 2005/2006			OUTROS ESTUDOS POPULACIONAIS - BRASIL		
		Nº	%(IC95%)	MEDIA±DP OU MEDIANA*	INTERHEART¹	AFIRMAR²	FRICAS³
SEXO MAS		132	66%(58,9-72,4)		75,90%	60,3%	74,90%
IDADE(ANOS)				57,6±11,4	58*	56*	58,68±12,07
	HOMENS			56,8±10,4	56*		
	MULHERES			59,2±13,0	65*		
HIST.FAMIL.POSITIVA		117	58,5%(51,3-65,3)		% NÃO INFORMADA	50,4%	42,14%
HIPERT. ART.		119	59,5%(52,3-60,3)		39,02%	54,3%	55,67%
DOENÇA ARTERIAL PERIF.	GRAVE	8	4%(1,9-8,0)		NÃO PESQ.	NÃO PESQ.	NÃO PESQ.
	MODERADA	53	26,5%(20,6-33,3)				
	NÃO DIAG	138	69%(62,0-75,2)				
TABAGISMO	FUMA	73	36,5%(29,9-43,6)		45,17%##	46%	41,70%
	PAROU HÁ < 5 ANOS	9	4,5%(2,2-8,6)				
	PAROU HÁ > 5 ANOS	59	29,5%(23,4-36,4)		65,19%##		
	NUNCA FUMOU	59	29,5%(23,4-36,4)		34,81%	33,8%	
COL. TOTAL**				170±35,6mg/dL		197mg/dL*	210,9±46,6
COL LDL				108±31,2mg/dL		126mg/dL*	NÃO PESQ.
COL HDL				33,2±9,42mg/dL	Razão	39mg/dL*	NÃO PESQ.
TRIGLIC.				145,3±72,3mg/dL	Apo B/ Apo A	135mg/dL*	NÃO PESQ.
PRATICA DE EXERCÍCIO		36	18%(13,1-24,2)		14,27%	NÃO PESQ.	8,80%
ALCOOL	NÃO	131	65,5%(58,4-71,9)			44,9%	NÃO PESQ.
	ATÉ 2 VZES/SEMANA	34	17,0%(12,2-23,1)			40,3%	NÃO PESQ.
	>2 VZES/SEM	35	17,5%(12,6-23,6)		24,01%		NÃO PESQ.
IMC	MASC			26,20±0,33	NÃO MOSTRADO	26*	NÃO PESQ.
	FEM			26,14±0,57	NÃO MOSTRADO		NÃO PESQ.
CINTURA ABD.	MASC			93,5cm*	#	0,93 cint/quadril	NÃO PESQ.
	FEM			93,5cm*			
DIETA	ÓLEO VEGETAL	149	74,5%(67,8-80,3)		"uso de vegetais"	NÃO PESQ.	"embutidos"
	BANHA PORCO	42	21,0%(15,7-27,4)				
	OUTROS ÓLEOS	9	4,5%(2,2-8,6)				
ESTRESSE NO TRABALHO OU EM CASA		99	49,5%(42,4-56,6)		27,30%	NÃO PESQ.	NÃO PESQ.
DIAB. MELLITUS		58	29%(22,9-35,9)		18,45%	33,28%§	19,70%

¹Yusuf, S et al. (2004)

²Piegas, LS et al. (2003)

³da Silva, et al. (1998)

##Tabagismo em INTERHEART analisado como "fuma ou já fumou"

§Diabetes mellitus apresentado como "história de DM" e "glicemia >126mg/dL". O dado se refere ao critério laboratorial.

*Dados apresentados como mediana

**Dados apresentados para ambos os sexos. Para discriminação, ver texto.

A Cintura abdominal em INTERHEART é apresentada como relação entre tercís

ANEXO 4

COMITÊS DE ÉTICA

Parecer nº. ETIC 003/05

Interesse: Prof. Davidson Pires de Lima
Depto. de Clínica Médica - FMUFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 29 de junho 2005, depois de atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **“Fatores de risco convencionais e emergentes para infarto agudo do miocárdio entre diabéticos e não diabéticos”** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Belo Horizonte, 04 de março de 2008.


Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP/UFMG



Universidade Federal de Minas Gerais
Hospital das Clínicas
Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão - DEPE

UFMG

Belo Horizonte, 14 de julho de 2005.

PROCESSO Nº 007/05

TÍTULO: "Fatores de risco convencionais e emergentes para infarto agudo do miocárdio entre diabéticos e não diabéticos."

Sr(a) Pesquisador(a):

Reportando-nos ao projeto de pesquisa acima referenciado, considerando sua concordância com o parecer da Comissão de Avaliação Econômico Financeira de Projetos de Pesquisa sobre o mesmo e a aprovação do COEP/UFMG em 29/06/2005, esta Diretoria aprova seu desenvolvimento no âmbito institucional. Solicitamos enviar à DEPE relatório parcial ou final, após um ano.

Atenciosamente,


PROF. JUAREZ OLIVEIRA CASTRO
Diretor da DEPE/HC-UFMG

Ao
Prof. Davidson Pires de Lima
Depto. Clínica Médica
Faculdade de Medicina/UFMG

CGC: 17.217.985/0034-72 - Av. Prof. Alfredo Balena, 110 - 1º andar
Bairro Santa Efigênia - CEP 30130-100 - Belo Horizonte - MG
Telefone: (031) 3248-9379 - 3248-9375 - FAX: (031) 3248-9380 - depe@hc.ufmg.br



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

PARECER CONSUBSTANCIADO

Registro CEP: 015/2005 (Este número deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto).

Título: "Fatores de risco convencionais e emergentes para doença arterial coronariana entre diabéticos e não diabéticos"

Pesquisador Responsável UFMG: Dr. Davidson Pires de Lima

Pesquisador Responsável na Instituição: Dr. Mário Lúcio Franco Perez

Instituição: Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte

Mérito:

O trabalho tem como objetivo principal estudar fatores de risco convencionais e emergentes para infarto agudo do miocárdio em indivíduos diabéticos e não diabéticos da cidade de Belo Horizonte, sob a hipótese de que os fatores de risco possuem prevalências diferentes nos dois grupos, podendo ser maiores entre os diabéticos. E tem como objetivo secundário verificar o estado de controle clínico e metabólico dos pacientes diabéticos que sofreram infarto agudo do miocárdio. Trata-se de um estudo transversal no qual um grupo de pacientes diabéticos do tipo 2 com infarto agudo do miocárdio será comparado com outro grupo de pacientes não diabéticos também com infarto agudo do miocárdio. Serão incluídos pacientes em atendimento consecutivo no Hospital IPSEMG, na Santa Casa de Belo Horizonte e no Hospital das Clínicas. Estão bem estabelecidos os critérios de inclusão e exclusão. Calcula-se um número de 124 pacientes para cada um dos grupos.

Considerações Gerais:

Com respeito ao plano de coleta e análise dos dados II.4 - página 11: alguns dos exames foram incluídos como parte da rotina dos hospitais de origem. Para os demais exames previstos não existe ainda um orçamento definido.


Comentários:

O projeto está bem fundamentado do ponto de vista teórico. A metodologia está bem discriminada no capítulo correspondente. Apresenta relevância médica e científica. Atende as recomendações éticas, exceto no que diz respeito ao orçamento detalhado, como determina a Res. 196/96 - CNS.

Parecer:

O CEP da Santa Casa, em reunião do dia 03 de junho de 2005, aprovou o projeto do ponto de vista ético, entretanto, condicionou a sua execução a um detalhamento do orçamento e a uma avaliação e autorização da Coordenação de Ensino e Pesquisa da Santa Casa, de acordo com a Portaria no. 036/04 do Provedor, de 19 de novembro de 2004.

Belo Horizonte, 14 de junho de 2005.


Dr. Francisco das Chagas Lima e Silva
Coordenador do CEP



Belo Horizonte, 07 de Dezembro de 2004.

Número do Registro no CEP – HGIP: 149/ 04

PROJETO DE PESQUISA: “Fatores de Risco Convencionais e Emergentes para o Infarto Agudo do Miocárdio entre Diabéticos e Não Diabéticos.

Termo de Consentimento Livre Esclarecido

Senhor Coordenador,

O Comitê de Ética em Pesquisa – HGIP/IPSEMG, conforme as exigências das Resoluções CNS/MS 196/96 e 251/97, analisou e aprovou quanto à sua eticidade o Projeto de Pesquisa e o Consentimento Livre Esclarecido, acima citado, tendo como pesquisador Principal **Dr. Davidson Pires de Lima**, para sua execução no Centro de Especialidades Médicas dos Servidores do Estado de Minas Gerais - **IPSEMG**.

Encaminhamos o parecer Consubstanciado e Folha de Rosto para Registro.

Atenciosamente,

Magali de Oliveira Lima.
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Governador Israel Pinheiro - IPSEMG

Ilmo. Sr.
Dr. William Saad Hossne.
Coordenador da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP.
Brasília – DF.