SUELY GODOY AGOSTINHO GIMENO

1996

CONSUMO DE LEITE E O DIABETES MELLITUS INSULINO-DEPENDENTE: UM ESTUDO CASO-CONTROLE

TESE APRESENTADA À FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO PARA
OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTOR EM SAÚDE PÚBLICA
ORIENTADOR: JOSÉ MARIA PACHECO DE SOUZA

SÃO PAULO - 1996

PARA JOAQUIM, MARINA E GABRIEL

AGRADECIMENTOS

AO PROFESSOR JOSÉ MARIA PACHECO DE SOUZA PELA VALIOSA ORIENTAÇÃO RECEBIDA, PELOS CONSTANTES ESTÍMULOS, PELA AMIZADE, PELO APOIO, PELA PACIÊNCIA INFINITA, PELAS OPORTUNIDADES PROPICIADAS E, ESPECIALMENTE, PELAS LIÇÕES DE VIDA RECEBIDAS DURANTE TODO O PERÍODO QUE TIVEMOS OPORTUNIDADE DE TRABALHAR JUNTOS. NÃO TENHO DÚVIDAS DE QUE TER SIDO SUA ORIENTANDA FOI UM GRANDE PRIVILÉGIO.

. AOS PROFESSORES LAÉRCIO JOEL FRANCO, MARIA INÊS SCHMIDT, NAIN SAUAIA, SÔNIA B. DE SOUZA E SUZANA A. DE MORAES PELAS CONTRIBUIÇÕES DADAS PARA A ELABORAÇÃO DESSE TRABALHO.

. AOS PROFISSIONAIS E AMIGOS DA ASSOCIAÇÃO DE DIABETES JUVENIL DE SÃO PAULO PELA INESTIMÁVEL COLABORAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DESSA PESQUISA.

. AOS RESPONSÁVEIS PELOS AMBULATÓRIOS DE ENDOCRINOLOGIA E PEDIATRIA DO HOSPITAL SÃO PAULO DA UNIFESP/EPM POR PERMITIREM A IDENTIFICAÇÃO DOS CASOS NESSES LOCAIS.

. AOS MEUS PAIS E IRMÃOS PELO APOIO RECEBIDO EM TODOS OS MOMENTOS DESSA CAMINHADA.

. AS AMIGAS E COMPANHEIRAS LAURA, Yael, MARIA APARECIDA, CARLA, KARINA, MEIRE, ÂNGELA, MARCO, MARGARETE, ANDRÉA, ALESSANDRA, CRISTIANE, CÍNTIA E ELCE, PELA DEDICAÇÃO QUE TIVERAM DURANTE TODO O PERÍODO DA ÁRDUA ETAPA DE COLETA DE DADOS.

. AOS PARTICIPANTES DO ESTUDO (CASOS E CONTROLES) POIS SEM ELES NADA TERIA SIDO POSSÍVEL.

. AOS PROFESSORES E FUNCIONÁRIOS DA ESTATÍSTICA DA FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA PELA AMIZADE E APOIO RECEBIDOS.

. AS BIBLIOTECÁRIAS DA FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA PELA REVISÃO DA BIBLIOGRAFIA UTILIZADA NESSE TRABALHO.

. AS AMIGAS LENISE, DENISE E ROSANA PELOS CONSTANTES ESTÍMULOS RECEBIDOS.

. AO CNPQ PELA BOLSA DE ESTUDOS CONCEDIDA DURANTE TODO O PERÍODO DO DOUTORAMENTO.

. A FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO (FAPESP) PELO FINANCIAMENTO DESSA PESQUISA.

ÍNDICE

	Página
RESUMO	1
ABSTRACT	3
1. INTRODUÇÃO	5
1.1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS	5
1.2. O DMID	8
1.3. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DO DMID	10
1.3.1. VARIAÇÕES NA OCORRÊNCIA DO DMID SEGUNDO LUGAR, TEMPO E PESSOA	10
1.3.2. FATORES DE RISCO PARA O DMID	14
1.3.2.1. SUSCEPTIBILIDADE GENÉTICA	15
1.3.2.2. VIROSES	21
1.3.2.3. FATORES SÓCIO-ECONÔMICOS E DEMOGRÁFICOS	24
1.3.2.4. FATORES RELACIONADOS AO STRESS E AO CRESCIMENTO	24
1.3.2.5. FATORES DIETÉTICOS	25
1.3.2.5.1. O LEITE MATERNO	26
1.3.2.5.2. O LEITE DE VACA	28
1.4. MODELOS DE PATOGÊNESE PARA O DMID	33
2. HIPÓTESES	38
3. OBJETIVOS	39
4. MATERIAL E MÉTODOS	40
4.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO	40
4.1.1. DEFINIÇÃO DE CASO	40

4.1.2. DEFINIÇÃO DE CONTROLE	42
4.1.3. SELEÇÃO DAS CRIANÇAS	42
4.2. ESTUDO PILOTO	44
4.3. VARIÁVEIS DE ESTUDO	44
4.3.1. CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS	46
4.4. INSTRUMENTOS PARA COLETA DE DADOS	46
4.4.1. CONTROLE DE QUALIDADE DAS INFORMAÇÕES	46
4.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA	48
4.5.1. ANÁLISE BRUTA	48
4.5.2. ANÁLISE MULTIVARIADA	49
5. RESULTADOS	51
6. COMENTÁRIOS	64
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72
ANEXO 1: TERMO DE CONSENTIMENTO; CARTA DE APRESENTAÇÃO DO ENTREVISTADOR E CARTA DE AGRADECIMENTO	
ANEXO 2: QUESTIONÁRIO	
ANEXO 3: MANUAL DO ENTREVISTADOR E MANUAL DE CODIFICAÇÃO DO QUESTIONÁRIO	
ANEXO 4: CÁLCULOS DO TAMANHO DA AMOSTRA E DO PODER DO TESTE	
ANEXO 5: TÁBUA DE VIDA	
ANEXO 6: ANÁLISES BRUTA E MULTIVARIADA	

LISTA DE FIGURAS

	Página
FIGURA 1 - COEFICIENTES PADRONIZADOS DE INCIDÊNCIA DO DMID EM PAÍSES EUROPEUS	11
FIGURA 2 - MODELO DE PATOGÊNESE PARA O DMID	37
FIGURA 3 - PORCENTAGEM DE CASOS SEGUNDO LOCAL DE IDENTIFICAÇÃO E SEXO	52
FIGURA 4 - PORCENTAGEM DE CASOS SEGUNDO OS LOCAIS DE IDENTIFICAÇÃO E DE RESIDÊNCIA	52
FIGURA 5 - PORCENTAGEM DE CASOS SEGUNDO SEXO E IDADE NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO	53
FIGURA 6 - PORCENTAGEM DE CASOS SEGUNDO MÊS DO DIAGNÓSTICO DO DMID	53
FIGURA 7 - PORCENTAGEM DE CASOS E CONTROLES SEGUNDO COR DA CRIANÇA	54
FIGURA 8 - PORCENTAGEM DE CASOS E CONTROLES SEGUNDO A ESCOLARIDADE DA MÃE	54
FIGURA 9 - PORCENTAGEM DE CASOS E CONTROLES SEGUNDO A ESCOLARIDADE DO PAI	55
FIGURA 10 - PORCENTAGEM DE CASOS E CONTROLES SEGUNDO DURAÇÃO DO ALEITAMENTO EXCLUSIVAMENTE AO SEIO	58
FIGURA 11 - PORCENTAGEM DE CASOS E CONTROLES SEGUNDO IDADE DA CRIANÇA NA INTRODUÇÃO DE ALIMENTOS LÁCTEOS	59

LISTA DE QUADROS

	Página
QUADRO 1 - POSSÍVEIS FORMAS DE AÇÃO DO LEITE MATERNO SOBRE O DMID	27
QUADRO 2 - INCIDÊNCIA OBSERVADA E PREDITA DE ACORDO COM O CONSUMO ANUAL PER CAPITA DE LEITE DE VACA EM 17 POPULAÇÕES	30
QUADRO 3 - NÚMERO E PORCENTAGEM DE CASOS SEGUNDO MUNICÍPIO DE RESIDÊNCIA	41
QUADRO 4 - CRITÉRIOS PARA O PAREAMENTO DE CASOS E CONTROLES SEGUNDO IDADE	42
QUADRO 5 - NÚMERO E PORCENTAGEM DE CASOS COM DMID NÃO LOCALIZADOS, SEGUNDO SEXO E FAIXA ETÁRIA	44
QUADRO 6 - FORMA CATEGÓRICA DAS VARIÁVEIS CONSIDERADAS NA ANÁLISE	47
QUADRO 7 - MÉDIA, DESVIO PADRÃO E MEDIANA DAS VARIÁVEIS PESO E ALTURA DAS CRIANÇAS E IDADE DAS MÃES, DOS PAIS E DAS CRIANÇAS NO MOMENTO DA ENTREVISTA, PARA CASOS E CONTROLES	55
QUADRO 8 - MÉDIA, DESVIO PADRÃO, MEDIANA E TESTE PAREADO PARA AS VARIÁVEIS PESO E COMPRIMENTO DAS CRIANÇAS AO NASCER, IDADE DAS MÃES E DOS PAIS NO MOMENTO DO NASCIMENTO DA CRIANÇA, ORDEM DE NASCIMENTO E RENDA PER CAPITA	56
QUADRO 9 - MÉDIA, DESVIO PADRÃO, MEDIANA E TESTE DO SINAL DOS POSTOS DE WILCOXON PARA AS VARIÁVEIS DURAÇÃO DO ALEITAMENTO EXCLUSIVAMENTE AO SEIO (DIAS) E IDADE DA CRIANÇA NA INTRODUÇÃO DE ALIMENTOS LÁCTEOS (DIAS)	57

QUADRO 10 -	ANÁLISE DE GRADAÇÃO DOS <i>ODDS RATIOS</i> PARA AS VARIÁVEIS	57
	DURAÇÃO DO ALEITAMENTO EXCLUSIVAMENTE AOS SEIO E IDADE DA	
	CRIANÇA NA INTRODUÇÃO DE ALIMENTOS LÁCTEOS	
QUADRO 11 -	RESULTADOS DAS ANÁLISES BRUTAS PAREADAS	60
QUADRO 12 -	RESULTADOS DA ANÁLISE COM O MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA	61
	CONDICIONAL PARA A VARIÁVEL DURAÇÃO DO ALEITAMENTO EX-	
	CLUSIVAMENTE AO SEIO	
QUADRO 13 -	RESULTADOS DA ANÁLISE COM O MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA	62
	CONDICIONAL PARA A VARIÁVEL IDADE DA CRIANÇA NA INTRODUÇÃO	
	DE ALIMENTOS LÁCTEOS	
QUADRO 14 -	RESULTADOS DA ANÁLISE COM O MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA	63
	CONDICIONAL PARA A VARIÁVEL TER RECEBIDO LEITE EM PÓ NA	
	MATERNIDADE	

LISTA DAS ABREVIações UTILIZADAS

AAI	ANTICORPOS ANTI-INSULINA
ABBOS	FRAÇÃO DA ALBUMINA BOVINA
ADJ	ASSOCIAÇÃO DE DIABETES JUVENIL DE SÃO PAULO
AIC	ANTICORPOS ANTI-CÉLULAS DAS ILHOTAS DE LANGERHANS
ASP	ÁCIDO ASPÁRTICO
DM	DIABETES MELLITUS
DMID	DIABETES MELLITUS INSULINO-DEPENDENTE
DMNID	DIABETES MELLITUS NÃO INSULINO-DEPENDENTE
DNA	ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLEÍCO
DP	MOLÉCULA HLA-CLASSE II
DQ	MOLÉCULA HLA-CLASSE II
DR	MOLÉCULA HLA-CLASSE II
EUA	ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA
GAD	ÁCIDO GLUTÂMICO DEXCARBOXILASE
HLA	LEUCÓCITOS HUMANOS A
IDDM	DIABETES MELLITUS INSULINO-DEPENDENTE
IG	IMUNOGLOBULINA
IL-1	INTERLEUCINA
LM	LEITE MATERNO
MHC	COMPLEXO DE MAIOR HISTOCOMPATIBILIDADE
NIDDM	DIABETES MELLITUS NÃO INSULINO-DEPENDENTE
TNF α	FATOR α DE NECROSE DO TUMOR
UNIFESP/EPM	UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA

RESUMO

Este estudo, com delineamento tipo caso-controle, teve como proposta testar as hipóteses de que a amamentação ao seio é um fator de proteção para o DMID e o leite de vaca, introduzido precocemente na alimentação infantil, é um fator de risco para a doença. Os casos foram identificados na Associação de Diabetes Juvenil de São Paulo e no ambulatório de Endocrinologia da Escola Paulista de Medicina. Trezentos e quarenta e seis casos, com idade inferior a 18 anos no momento da entrevista, foram comparados com 346 controles pareados aos casos segundo sexo, idade e local de residência. Foram consideradas como variáveis de principal interesse a duração do aleitamento exclusivamente ao seio, a idade da introdução de alimentos lácteos na dieta e ter recebido leite em pó na maternidade. Foram consideradas como variáveis de controle as idades da mãe e do pai no momento do nascimento da criança, o histórico da mãe de rubéola congênita, a duração da gestação, o peso e o comprimento ao nascer, a situação de vacinação, os antecedentes relativos a doenças viróticas da criança, o histórico da criança de episódios graves de diarreia, a data da insulinoterapia, os antecedentes familiares de DMID e DMNID, a renda familiar per capita e a ordem de nascimento da criança. Utilizaram-se o teste *t de Student* pareado para a comparação das médias das variáveis cujos valores têm distribuição normal e o teste pareado dos sinais dos postos de Wilcoxon para as demais, a técnica de tabela de vida atuarial para se conhecer, aos 7 e aos 60 dias, a proporção de crianças ainda em aleitamento exclusivamente ao seio e sem introdução de alimentos lác

teos. O modelo de regressão logística condicional foi utilizado tanto para as análises da gradação dos *odds ratios* como para ajustar os efeitos sobre o DMID das três variáveis de interesse a possíveis variáveis de confusão. Os resultados encontrados neste estudo indicam que são fatores de risco para o DMID a ausência de aleitamento exclusivamente, especialmente durante a primeira semana de vida (OR = 2,13, IC: 1,28 - 3,55) e a idade da introdução de alimentos lácteos, especialmente quando esses alimentos são introduzidos durante os primeiros sete dias de vida (OR = 2,29; IC: 1,37 - 3,83).

ABSTRACT

This case-control study aimed to test the assumption that breast feeding protects against insulin-dependent diabetes mellitus, and that the early introduction of cow milk into the infant diet is a risk factor for the disease. The cases were identified in the Juvenile Diabetes Association of São Paulo, and in the Out-patients Endocrinology Department of the Escola Paulista de Medicina. Three hundred and forty-six cases among patients younger than eighteen years old at the time of the interview were compared with 346 paired control cases for sex, age and place of residence. The main variables were the duration of exclusive breast feeding, the age at which milk products were introduced into the diet, and whether powdered milk was given in the maternity unit. The ages of the parents when the child was born, history of congenital rubella in the mother, duration of gestation, weight and height at birth, vaccination status, the child's viral disease history, the child's history of severe attacks of diarrhea, the date of insulin therapy, previous familial history of insulin-dependent diabetes mellitus and non-insulin-dependent diabetes mellitus, the per-capita income of the family, and the order of birth of the child. Student's paired test was used to compare the mean values of variables with normal distribution, and Wilcoxon's signed ranks test was used for all other variables. The actuarial life table technique was used at 7 and 60 days in order to determine the proportion of children still being exclusively breast fed without the introduction of milk products. The conditional logistical regression method was used in dose-response analyses of the odds ratio and to adjust for the effect of the three

variables of interest and possible confounding variables on insulin-dependent diabetes mellitus. The findings of this study indicate that the lack of exclusive breast feeding is a risk factor to insulin-dependent diabetes mellitus, particularly during the first week of life (OR=2.13; IC:1.28-3.55) and that the age at introduction of milk products is a risk factor for the disease, particularly when these products are introduced during the first seven days of life (OR=2.29; IC: 1.37-33.83).

1. INTRODUÇÃO

O CONHECIMENTO NÃO É UM RASCUNHO DE FATOS ESPARSOS.
ACIMA DE TUDO, O CONHECIMENTO É RESPONSÁVEL PELA IN-
TEGRIDADE DO QUE SOMOS ENQUANTO CRIATURAS ÉTICAS.

William Blake

1.1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Denomina-se diabetes mellitus (DM) um conjunto de distúrbios metabólicos que têm em comum uma relação anormal entre a insulina e a glicose. Sua forma mais severa é caracterizada pela hiperglicemia, cetose, poliúria, polifagia, poli-dipsia e rápida perda de peso.

BERDANIER (1995), baseada em estimativas feitas pela Associação Americana de Diabetes, comenta que uma entre quatorze pessoas tem ou terá durante sua vida uma das muitas formas de diabetes; dessas, aproximadamente 90% desenvolverão a doença após os 40 anos, serão capazes de gerenciar sua doença com dieta e exercício físico e poderão não necessitar de suplementação de insulina. Essas pessoas são ditas não insulino-dependentes (DMNID) ou com dia

betes mellitus tipo II; nesses indivíduos, a doença tem aparecimento progressivo e uma forte base genética, acomete geralmente pessoas obesas e está associado tanto com a disfunção das células que secretam insulina como com a resistência periférica a este hormônio (ATKINSON & MacLAREN, 1990; BOLTARD & AVNER, 1991). Em contraste, há um pequeno grupo de pessoas para as quais a administração diária do hormônio é absolutamente necessária; esta condição é conhecida como diabetes mellitus tipo I ou insulino-dependente (DMID).

No DMID o aparecimento da doença é abrupto; DRASH e colaboradores (1991) comentam que o DMID é uma das doenças mais sérias da infância e adolescência, com importantes taxas de mortalidade associada ao aparecimento clínico da doença e de morbidade e mortalidade decorrentes das complicações agudas e crônicas. VEEN (1988) destaca haver uma redução na esperança de vida de aproximadamente 20 anos para indivíduos com diagnóstico da doença anterior aos 20 anos e de cerca de 10 anos, quando surge entre os 20 e 40 anos.

KOBAYASHI e colaboradores (1993) comentam que vários estudos prospectivos demonstram que a história natural do DMID é caracterizada por curso clínico heterogêneo, antes e depois do aparecimento da doença. A etiologia do DMID envolve tanto herança genética como fatores ambientais e, apesar dos avanços observados nas últimas décadas, os mecanismos da patogênese perma

necem ainda sem completo entendimento (GORSUCH e col, 1983; NERUP e col, 1987; ATKINSON & MacLAREN, 1990; MOLVIG, 1992; ROBINSON, 1993).

Uma das características do pâncreas de indivíduos com DMID recém diagnosticado é a presença de células inflamatórias (linfócitos e macrófagos) adjacentes às ilhotas de Langerhans (insulinite) (SHERBAUM, 1992). Foi ainda observada a presença de imunoglobulinas (IgG) nessas ilhotas, sugerindo que a citotoxicidade mediada por anticorpos deve estar envolvida na erradicação das células β , produtoras de insulina (HALPERN & MANCINI, 1991).

ALVIGGI e colaboradores (1984) e MacLAREN (1992) comentam que as evidências existentes indicam que o DMID é uma doença autoimune, entre elas, o fato de sua ocorrência estar associada com outras moléstias autoimunes. O autor destaca que a presença de pelo menos três anticorpos¹ no soro de indivíduos com diagnóstico recente de DMID, documentada por diferentes autores, indica que o sistema imune foi ativado. Os fatores desencadeadores ou perpetuadores do processo permanecem ainda obscuros.

Segundo KARJALAINEN e colaboradores (1992), os dados de pesquisas epidemiológicas e sorológicas em humanos sugerem a existência de relação entre o consumo de leite de vaca e o DMID. Os autores citam como exemplo a observa

¹ Anticorpos anti-célula das ilhotas de Langerhans (AIC), anticorpos anti-insulina (AAI) e anticorpos anti-ácido glutâmico dextranilase (GAD)

ção de que, em crianças finlandesas, o risco de desenvolver o DMID reduz-se sensivelmente entre aquelas que são amamentadas exclusivamente ao seio; este fato poderia ser explicado pelo retardamento da introdução de outros alimentos à alimentação infantil, entre eles o leite de vaca, que poderiam atuar como desencadeadores da resposta imune que levaria a destruição das células β e, conseqüentemente, ao DMID.

O presente estudo, com delineamento tipo caso-controle, teve como proposta testar as hipóteses de que a amamentação é um fator de proteção para a doença e o leite de vaca, introduzido precocemente na alimentação infantil, é um fator de risco para o DMID.

1.2. O DMID

O DMID ocorre como conseqüência direta da destruição das células β das ilhotas de Langerhans no pâncreas, que secretam insulina; EISENBARTH (1986) dividiu, conceitualmente, o desenvolvimento do DMID em seis estágios: alguns indivíduos geneticamente susceptíveis (1º estágio) sofreriam um hipotético evento desencadeador (2º estágio) que ativaria a autoimunidade (3º estágio). Inicialmente, mesmo pacientes com anormalidades imunológicas teriam secreção normal de insulina. Durante o quarto estágio, como as anormalidades persistiriam, a secreção de insulina seria progressivamente perdida até que, no quinto estágio,

apenas secreção residual desse hormônio poderia ser observada e o DMID percebido; essa fase seria seguida pela completa destruição das células β (6º estágio).

Antes de 1914, a sobrevivência de crianças com DMID era de cerca de 1 ano; nessa época, com um programa intensivo de dietoterapia, a sobrevida foi dobrada. Com a descoberta da insulina, em 1921, o tempo de sobrevivência foi marcadamente aumentado, porém, até o momento, o prognóstico a longo prazo permanece pobre dado que aproximadamente 90% das pessoas com DMID desenvolvem complicações crônicas tais como as neuropatias, as cardiopatias, as retinopatias e as nefropatias (DOSCH, 1993; STRAND, 1994).

REWERS (1991) comenta que o DMID tem aspectos de uma doença infecciosa dada sua sazonalidade, sua forma endêmica e, em estudos experimentais com animais, sua associação com viroses; afirma que certamente é uma doença crônica, com período pré-clínico longo e pobremente entendido; pode ser também investigada em termos de epidemiologia genética², uma vez que esta é uma de suas características mais proeminentes. O entendimento da etiologia do DMID envolve a consideração de dados epidemiológicos, virológicos, genéticos e imunológicos; assim, como aponta RICH (1989), é necessário que se desenvolvam estudos integrados.

² Estudo da variação na susceptibilidade genética de uma população e sua influência na distribuição e frequência da doença (MacMAHON & PUGH, 1970)

1.3. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DO DMID

DRASH e colaboradores (1991) comentam que os estudos epidemiológicos desenvolvidos nas duas últimas décadas têm permitido acumular novos conhecimentos sobre o DMID e levantar hipóteses sobre os mecanismos que levam ao desenvolvimento da doença.

Informações sobre a incidência do DMID têm sido rotineiramente coletadas em cerca de 50 registros em diferentes países, possibilitando conhecer tanto as variações na ocorrência da doença como avaliar sua epidemiologia (PATRICK e colaboradores, 1989; WHO DIAMOND PROJECT GROUP, 1991). REWERS (1991) destaca que um problema dos estudos descritivos sobre o DMID tem sido sua limitação ao grupo etário de 0 a 19 anos; a ausência de base operacional para a definição da doença em idades superiores a essas tem levado diversos pesquisadores a excluir estes casos das investigações.

1.3.1. VARIAÇÕES NA OCORRÊNCIA DO DMID SEGUNDO LUGAR, TEMPO E PESSOA

Estudos de incidência e prevalência têm mostrado ampla variação de taxas entre países, áreas geográficas e cidades. Em estudo multicêntrico, GREEN e colaboradores (1992) documentaram, em áreas com maior incidência de DMID, taxa de até 10 vezes aquelas observadas em outras regiões (figura 1). Resultados

semelhantes são também relatados por outros pesquisadores, entre eles, KROLEWSKI e colaboradores (1987), VEEN (1988), DAHLQUIST (1991), PATTERSON & WAUGH (1992) e KOSTRABA e colaboradores (1992).

Figura 1 - Coeficientes padronizados de incidência* de DMID em países europeus

DAHLQUIST (1991), ao comentar as variações observadas na incidência do DMID, diz que apenas parte delas poderiam ser explicadas pelas diferenças na distribuição dos marcadores genéticos³ do DMID uma vez que, em populações

³ São denominados marcadores genéticos as características herdadas por um indivíduo, podendo ser agrupadas em diferentes fenótipos. Têm diferentes frequências na população em geral (THOMPSON & THOMPSON, 1976)

como as da Lituânia e Estônia, geneticamente semelhantes às da Finlândia, as taxas de incidência do DMID são 1/3 e 1/5 daquelas observadas para a população finlandesa, sugerindo que fatores ambientais, provavelmente relacionados ao estilo de vida, podem ser importantes para o aparecimento da doença.

O aumento gradual da incidência do DMID, observado nas últimas décadas em diversas partes do mundo, reforça a hipótese de que fatores ambientais são importantes para o aparecimento da doença. KROLEWSKI e colaboradores (1987) comentam que seriam necessários cerca de 400 a 2.000 anos para que alterações no perfil genético da população pudessem provocar mudanças na incidência da doença.

TUOMILEHTO e colaboradores (1991) apontam três fontes distintas que podem provocar mudanças na tendência da incidência de uma doença: **efeito de período** (mudanças no risco com o tempo em todos os grupos etários), **efeito de idade** (mudanças no risco de desenvolver a doença em relação à idade), **efeito de coorte** (diferenças no risco mantidas em diferentes coortes de nascimento). Os autores afirmam que o aumento na incidência de DMID observado desde 1950 na Finlândia certamente não ocorreu em função do **efeito de idade**, contudo não podem afirmar se este aumento é decorrente de **efeito de coorte** ou **de período**.

Resultados discordantes são observados em relação à sazonalidade da ocorrência do DMID. DAHLQUIST (1991) afirma que o pico de incidência do DMID no inverno, observado em alguns países, pode indicar que fatores ligados ao clima aumentam o risco de desenvolver a doença; destaca que esta hipótese é sustentada pela variação observada na glicemia em jejum de indivíduos normais, com valores mais altos ocorrendo no inverno. MacDONALD e colaboradores (1989), em estudo realizado no estado de Wisconsin (EUA), no período de 1982 a 1984, encontraram tendência sazonal estatisticamente significativa para o primeiro ano mas não para o segundo, e sugeriram que a sazonalidade tem pouca implicação para a doença.

Um aspecto comum às diferentes pesquisas é a maior frequência da doença entre adolescentes (NYSTRÖM e colaboradores, 1992; SCHÖBER, 1992). Segundo REWERS (1991), a variação de até 50 vezes observada entre crianças e adolescentes pode representar diferentes processos patológicos responsáveis pela destruição das células β . DAHLQUIST (1991) argumenta que o modelo de incidência do DMID é caracterizado pelo pequeno número de casos nos primeiros anos de vida e um pico na faixa etária de 10 a 14 anos, sendo isto provavelmente, reflexo do longo período de latência da doença. Em geral, o DMID afeta igualmente a ambos os sexos, porém, como comentam GREEN e colaboradores (1992), parece haver predominância no sexo masculino em áreas com alta incidência da doença.

Recentemente, FERREIRA e colaboradores (1993) publicaram os resultados de um estudo de incidência do DMID em crianças menores de 15 anos, moradoras em três municípios do Estado de São Paulo. Utilizaram como fonte de informações os registros médicos e os escolares, encontrando, para o período de 1987 a 1991, uma taxa média anual, padronizada por idade, de 7,6/100.000 habitantes, com variação de 5,6 a 9,7/100.000. Foi observada predominância da doença entre as crianças do sexo feminino; esta equipe de pesquisadores está coordenando um estudo semelhante, com abordagem nacional, em 18 outros centros do país.

1.3.2. FATORES DE RISCO PARA O DMID

HALPERN & MANCINI (1991) destacam que ainda não foi identificado um fator etiológico único, endógeno ou exógeno, capaz de causar o DMID; afirmam que, possivelmente, diferentes agentes seriam responsáveis pela doença, pois há evidências de heterogeneidade dentro desse grupo de pacientes. TUOMILETHO e colaboradores (1992) apontam que o DMID é uma doença crônica de etiologia desconhecida e, dessa forma, sem medidas efetivas para sua prevenção; afirmam que tanto fatores genéticos como ambientais são importantes para o aparecimento da doença.

Uma dificuldade para interpretar, como causais, as associações encontradas entre o DMID e os diferentes fatores de risco é que a destruição das células β pancreáticas pode ter sido iniciada muitos anos antes do aparecimento clínico da doença, incluindo o período intra-uterino; essas associações podem refletir a presença de certos fatores precipitantes da doença e não necessariamente promotores da destruição das células β (GREEN, 1990; SOLTÉSZ e colaboradores, 1994).

1.3.2.1. SUSCEPTIBILIDADE GENÉTICA

Estudos com gêmeos fornecem um instrumento excelente para a pesquisa genética, dado que permitem a comparação das taxas de concordância do fenótipo entre pares mono e dizigotos. Poucos estudos deste tipo foram realizados, talvez devido ao pequeno número de nascimentos de gêmeos quando comparados com o total de nascimentos (GREEN, 1990). LESLIE e colaboradores (1989) comentam que as taxas de concordância de DMID de 36% observada entre gêmeos idênticos, e de 10% entre gêmeos não idênticos e irmãos, evidenciam a importância de fatores genéticos na etiologia da doença. Mesmo com esta base genética, 80 a 90% dos casos novos de DMID representam o único caso na família. GREEN (1990) comenta que uma explicação para este fato seriam as diferenças na exposição a importantes fatores etiológicos do ambiente.

Nas últimas décadas, a genética e a imunologia do DMID têm recebido considerável atenção. Com o advento das técnicas de recombinação genética do DNA, significantes avanços têm sido feitos na identificação dos fatores genéticos envolvidos no aparecimento do DMID. REECE e colaboradores (1991) comentam que é certo que gens na região do complexo de maior histocompatibilidade (MHC) do cromossoma 6 contribuem para o desenvolvimento da doença. Apesar de vários mecanismos terem sido sugeridos, incluindo formas dominantes e recessivas, o modo de transmissão desta susceptibilidade genética ainda permanece controverso (SHERBAUM, 1992). DAHLQUIST (1994) comenta que as diferenças entre a susceptibilidade do DNA e o risco para o DMID observado em diferentes populações sugerem um modo de herança poligênico; segundo a autora, fatores genéticos são necessários mas não suficientes para o aparecimento do DMID.

O HLA (leucócito humano A: MHC) tem uma função importante na resposta imune, regulando a cooperação entre monócitos e linfócitos. Acredita-se que essas moléculas tenham um papel significativo na susceptibilidade a diversas doenças, atuando como imunoreguladores (REECE e colaboradores, 1991).

Três grupos de fatores têm sido descritos: HLA-classe I, II e III e, aparentemente, estão relacionados com o DMID aqueles referentes às classes I e II. Os fatores classe I são formados por uma grande cadeia de polipeptídeos polimórficos e por outra com peptídeos não variantes; são encontrados em todas as célu

las nucleadas e plaquetas. No momento do diagnóstico do DMID, somente as células β pancreáticas apresentam de forma não apropriada moléculas classe II em sua superfície celular; este aparecimento capacita um antígeno específico a apresentar-se às células T receptoras, levando o processo destrutivo a ter como alvo as células β (LESLIE e colaboradores, 1989). HOFFMAN (1992) afirma que a expressão diminuída desses fatores pode contribuir para a susceptibilidade ao diabetes por tornar o sistema imune menos capaz de distinguir seus próprios componentes dos antígenos externos; assim, proteínas como a insulina ou as células das ilhotas podem ser atacadas.

Estudos bioquímicos e moleculares sugerem a presença de, no mínimo, três diferentes *loci* para os fatores classe II: DR, DP e DQ, cada um dos quais dá origem a uma molécula com duas cadeias de amino-ácidos: α e β . Até o presente momento, apenas os *loci* na região DQ e DR têm sido relacionados com o diabetes. Os gens dos dois *loci* têm variantes ou alelos; assim, diferentes proteínas DQ e DR podem ser encontradas na população em geral. Em pessoas com DMID, são mais comuns as proteínas DR1, 3 e 4, enquanto que as DR2 e 5 são raras (BOGNETTI e colaboradores, 1992). LESLIE e colaboradores (1989) comentam que valores cinco vezes maiores para o risco de desenvolver o DMID são observados entre indivíduos DR3 ou 4 positivos quando comparados com os negativos. ATKINSON & MacLAREN (1990) sugerem que as proteínas DR1, 3 e 4 aumentam a susceptibilidade ao DMID (ou são herdados sistematicamente com algum gen

que verdadeiramente aumente essa susceptibilidade) e que os gens DR2 e 5 conferem alguma proteção (ou estão unidos a algum gen protetor).

Pesquisadores mostraram que, entre os diabéticos, os alelos DQ β não têm o ácido aspártico na posição 57, sugerindo que o polimorfismo nesta região pode determinar susceptibilidade ao DMID (REECE e colaboradores, 1991; SUMBURÈRU, 1991; TRUCCO, 1992). ATKINSON & MacLAREN (1990) afirmam que exceções a essa regra geral têm sido encontradas e, dessa forma, estudos adicionais sobre a estrutura básica dessas moléculas podem ajudar a explicar porque esse ácido na posição 57 não é protetor para todos os casos.

BACH (1994) comenta que, provavelmente, outros gens estejam envolvidos na patogênese do DMID, mais especificamente aqueles que controlam a intensidade da reação autoimune e a sensibilidade das células β à agressão; quando esses gens forem efetivamente identificados, restará determinar sua relativa contribuição para o desenvolvimento da doença.

RENNIE (1992) afirma que, apesar de em 25% da população poder ser detectado pelo menos um marcador genético associado com o DMID, apenas 1% dos indivíduos desenvolvem a doença. Como aponta GREEN (1990), os estudos da distribuição dos diferentes marcadores na população têm sido bastante úteis, fornecendo evidências de que a susceptibilidade ao DMID é determinada pela

presença de vários alelos nos gens HLA. Estudos desse tipo são escassos no Brasil, havendo pouca informação disponível sobre a distribuição destes marcadores. EIZIRIK e colaboradores (1987) mostraram, em estudo caso-controle realizado na região sudeste brasileira, que a frequência dos antígenos HLA-DR, especificamente DR3 e 4, não difere daquelas encontradas em outros países, fato este importante, dado o alto grau de miscigenação racial observado em nosso meio.

BACH (1994) afirma que o DMID é uma doença autoimune, uma vez que pode ser transferida para animais sadios utilizando células do baço de animais diabéticos; além disso, o efeito do tratamento com drogas imunossupressoras, tais como a ciclosporina (POCECCO e colaboradores, 1989), observado em humanos e em animais, com diagnóstico recente da doença e as observações da autoreatividade das anti-células β , dão também suporte a esta afirmação.

A autoimunidade do DMID pode ser desencadeada por um processo conhecido como **mimetismo molecular**. Em tal processo um antígeno externo, por exemplo um vírus, provocaria uma resposta imune normal em qualquer parte do corpo. Se este antígeno tiver conformação similar ou for quimicamente semelhante a um componente das células β , o antígeno poderia também estimular um ataque contra as células pancreáticas. O **mimetismo molecular** está claramente envolvido em outras desordens autoimunes, tais como a doença reumática cardí

aca, que pode ocorrer após uma infecção das vias aéreas superiores provocada por estreptococos (ATKINSON & MacLAREN, 1990).

Estudos sobre os marcadores imunológicos do DMID têm mostrado que anticorpos anti-células das ilhotas de Langerhans são detectados anos antes do aparecimento clínico da doença (TARN e colaboradores, 1988). Auto anticorpos anti-insulina também têm sido observados. Essas informações, juntamente com investigações sobre a ativação do sistema imune, mostram que o fenômeno autoimune tem papel importante na patogênese do DMID. Mais recentemente, anticorpos contra a enzima ácido glutâmico descarboxilase (GAD), sintetizada predominantemente no pâncreas e que cataliza a conversão do ácido glutâmico em ácido gama-aminobutírico, têm sido observados no soro de indivíduos até 91 meses antes do aparecimento clínico do DMID, sendo esta presença considerada de alto valor preditivo para a doença (GREEN, 1990; BAEKKESKOV e colaboradores, 1990; GOMES e colaboradores, 1991; DESCHAMPS e colaboradores, 1992; LIPTON e colaboradores, 1992; MacLAREN, 1992; BINGLEY e colaboradores, 1993; HARRISON e colaboradores, 1993; MAUCH e colaboradores, 1993).

ATKINSON & MacLAREN (1990) consideram que o GAD é um imitador de algum antígeno externo e, como tal, pode provocar o ataque autoimune às células β ; os autores afirmam que é pouco provável que os auto-anticorpos para o GAD

sejam os principais agentes do dano celular, uma vez que, quando administrado em animais saudáveis, não provoca a doença.

MOLVIG (1992) comenta que a presença de auto-anticorpos contra o GAD pode não ser suficiente para provocar o DMID e que estes podem ser formados como parte de um fenômeno secundário ao dano prévio das células β . O autor sugere o desenvolvimento de estudos adicionais para melhor entendimento do papel desta proteína no processo que culmina com a completa destruição das células β , produtoras de insulina.

1.3.2.2. VIROSES

Entre os fatores ambientais freqüentemente citados como importantes para o desenvolvimento do DMID encontram-se diversas viroses, especialmente aquelas relacionadas ao vírus Coxsackie B, ao citomegalovirus, ao da varicela, ao da rubéola e ao do sarampo. A sazonalidade da doença (em relação ao verão, três vezes mais casos de DMID são diagnosticados no inverno), assim como evidências experimentais, clínicas e, em alguns casos, o isolamento do vírus em pacientes com diagnóstico recente de DMID, levaram inúmeros pesquisadores a investigar os possíveis mecanismos pelos quais esses microorganismos poderiam desencadear a doença em, pelo menos, alguns casos (GAMBLE, 1980; CHAMPSAUR e colaboradores, 1982; TUVENO e colaboradores, 1989; YOON,

1990; SUMBURÈRU, 1991; CAVALLO e colaboradores, 1992; D'ALESSIO, 1992; MAKEEN, 1992; DAHLQUIST, 1994).

BERDANIER (1995) comenta que alterações em proteínas celulares, tais como as da superfície das células das ilhotas, poderiam ocorrer como consequência secundária de infecções virais persistentes; essas alterações provocariam mudanças tanto na função dessas proteínas como em seu próprio reconhecimento, desencadeando a resposta autoimune. Esse fato poderia explicar a presença de anticorpos AIC encontrados tanto em animais como em humanos com DMID; a produção de substâncias tais como o interferon, observada como consequência dessas infecções, poderiam também alterar a resposta imune pela regulação da expressão dos antígenos células β e, assim, contribuiriam para o desenvolvimento da inflamação das células das ilhotas (insulinite). O autor afirma que os mecanismos pelos quais as viroses favoreceriam o aparecimento do DMID estão ainda sujeitos a considerável especulação.

De acordo com os resultados das pesquisas apresentadas no 14º Congresso Internacional de Diabetes, os investigadores sugeriram que, dadas as semelhanças entre o vírus Coxsackie B4 e o GAD, em indivíduos geneticamente susceptíveis, a exposição a esses vírus levaria a produção de linfócitos T, que reconheceriam também o GAD como um agente agressor e iniciariam o processo destrutivo das próprias células do pâncreas. ROBERTS (1992), ao discutir essa

teoria, comenta que esse achado, se devidamente comprovado, teria grande importância clínica, dada a possibilidade do desenvolvimento de medidas preventivas específicas para a doença. O autor adverte para o fato de que semelhanças entre proteínas humanas e virais são comuns, uma vez que os vírus são parasitas intracelulares.

SUMBURÈRU (1991) diz não haver consenso entre os diferentes pesquisadores sobre o papel das viroses para o desenvolvimento do DMID. TODD (1991), baseado em estudos com animais e com humanos, afirma que nenhuma virose isoladamente explica a incidência do DMID observada em diferentes partes do mundo. Em pesquisas com indivíduos diabéticos, resultados não consistentes têm sido observados na literatura. Uma dificuldade dessas investigações tem sido a quantificação da exposição passada a esses agentes, dado que muitos desses trabalhos utilizam informações retrospectivas.

CAVALLO e colaboradores (1992) enfatizam que, apesar das evidências experimentais apontarem para um papel indutor, em humanos, as viroses parecem atuar como precipitadoras do aparecimento do DMID.

1.3.2.3. FATORES SÓCIO-ECONÔMICOS E DEMOGRÁFICOS

Associações com vários fatores sócio-econômicos e demográficos têm sido descritos na literatura (GAMBLE, 1980; DRASH e colaboradores, 1991; SUMBURÈRU, 1991; METCALFE & BAUM, 1992; PATTERSON & WAUGH, 1992; RAMACHANDRAN, 1993).

Maior risco para o desenvolvimento do DMID tem sido observado entre crianças filhas de mães com idade maior ou igual a 35 anos ou com menor escolaridade; SUMBURÈRU (1991) sugere que, em mães idosas, a maior probabilidade de deterioração da integridade do material genético dos gametas maternos seria uma possível explicação para este fato. Resultados conflitantes têm sido registrados em relação a classe sócio-econômica, mas parece haver predominância de crianças diabéticas entre indivíduos com baixa renda. Associações da doença com a ordem de nascimento da criança têm também sido observadas e, como destaca DAHLQUIST (1991), esses resultados podem estar refletindo diferenças tanto nos cuidados dispensados à criança como no hábito alimentar.

1.3.2.4. FATORES RELACIONADOS AO STRESS E AO CRESCIMENTO

SOLTÈSZ e colaboradores (1994), em estudo caso-controle, encontraram que o stress psicológico severo pode ser um fator de risco para o DMID. Os auto

res afirmam que dois mecanismos podem talvez explicar este fato: o stress induziria a secreção de hormônios que poderiam aumentar o requerimento periférico de insulina e/ou o stress poderia acelerar a destruição autoimune das células β .

Maior ganho de peso e altura têm sido observado entre crianças e adolescentes no período anterior ao diagnóstico de DMID. Uma possível explicação para este fato seria que os níveis elevados dos hormônios do crescimento aumentariam a resistência periférica à insulina, exigindo maior atividade das células β , acelerando sua destruição (SOLTÈSZ e colaboradores, 1994; VIRTANEN & ARO, 1994).

1.3.2.5. FATORES DIETÉTICOS

Evidências de estudos epidemiológicos e experimentais sugerem que a dieta pode ser importante na etiopatogenia do DMID. Entre os componentes da alimentação mais comumente citados na literatura estão o leite materno e o leite de vaca; as relações entre o DMID e o consumo de carnes defumadas, de café e de açúcar pela mãe durante a gestação, de leite de soja pela criança, de água com alto teor de nitrato e a idade da criança na introdução de alimentos sólidos também têm sido investigadas (BORCH e colaboradores, 1984; BAIN e colaboradores, 1990; MATTHEWS e colaboradores, 1990; SCOTT, 1990; MARTIN e colaboradores, 1991; POZZILLI & BOTTAZZO, 1991; VIRTAINEN e colaboradores,

1992; KOSTRABA e colaboradores, 1992 (a); KOSTRABA e colaboradores, 1992 (b); VIRTANEN & ARO, 1994).

1.3.2.5.1. O LEITE MATERNO

Em 1984, BORCH e colaboradores sugeriram, com base nos resultados de um estudo caso-controle, que o leite materno seria um fator de proteção para o diabetes. Os autores argumentaram que tal efeito poderia ocorrer em função das propriedades anti-infecciosas desse tipo de leite; outra possibilidade levantada por esses cientistas foi a de que a amamentação ao seio evitaria que essas crianças pudessem ser precocemente expostas a outros agentes contidos nos substitutos desse alimento. Entre os indivíduos diabéticos, menor proporção de crianças amamentadas foi também observada posteriormente por outros pesquisadores (MAYER e colaboradores, 1988; DAHLQUIST, 1991; DRASH, 1991; VIRTAINEN e colaboradores, 1991; KOSTRABA e colaboradores, 1992; METCALFE & BAUM, 1992; VIRTAINEN e colaboradores, 1992; GERSTEIN, 1994; VERGE e colaboradores, 1994; VIRTAINEN e colaboradores, 1994).

ROWLAND e colaboradores (1981) afirmam que o leite de peito é o alimento ideal tanto em termos de composição como de biodisponibilidade dos nutrientes necessários para o crescimento e desenvolvimento de crianças saudáveis e normais; suas propriedades anti-infecciosas e anti-inflamatórias estão também

bem documentadas na literatura (OGRA & OGRA, 1978; WELSH & MAY, 1979; GAIND, 1981; JUTO, 1985; GOLDMAN e colaboradores, 1986; CHIBA e colaboradores, 1987). Em 1988, MAYER e colaboradores chegaram a sugerir um modelo explicativo da possível ação do leite materno para o DMID (quadro 1). ÄKER-BLOM e colaboradores (1993) afirmam que o leite de peito compensa a deficiência de produção de imunoglobulinas e protege a criança contra infecções do trato gastrointestinal; BOGNETTI e colaboradores (1992) comentam que o aleitamento ao seio parece ser capaz de modificar a história natural do DMID, protegendo a criança contra doenças viróticas, evitando ou retardando o aparecimento da doença.

Quadro 1 - Possíveis formas de ação do leite materno (LM) sobre o DMID

Local de ação do LM	Explicações
Agente	
↓	<ul style="list-style-type: none"> • transmissão diminuída de agentes patogênicos através da mamadeira • transmissão, pelo LM, de agentes benéficos
Hospedeiro	
↓	<ul style="list-style-type: none"> • infectividade diminuída do agente patogênico
Resposta sistêmica	
↓	<ul style="list-style-type: none"> • imunidade passiva • resposta imune aumentada ao agressor (produção de IgA e de interferon) • depleção das células T necessárias para o desenvolvimento do DMID (virus)
Resposta intracelular	
↓	<ul style="list-style-type: none"> • resposta anti-inflamatória aumentada, incluindo a diminuição de radicais livres
Destruição das células β	

Fonte: Modificado de MAYER e colaboradores (1988)

Os achados em humanos foram confirmados em estudos experimentais, onde também se observou ação protetora da amamentação para o DMID (YOON, 1990; HOOFFAR e colaboradores, 1991; MARTIN e colaboradores, 1991; ÅKER-BLON e colaboradores, 1993).

1.3.2.5.2. O LEITE DE VACA

Como em outras doenças, onde a exposição a fatores ambientais é importante, o risco de desenvolver o DMID se altera segundo o lugar: quando indivíduos se deslocam de uma região de baixo risco para uma de maior risco, eles assumem a condição do novo ambiente (PATRICK e colaboradores, 1989). DOSCH (1993) e CERRATO (1993) comentam que a primeira evidência da existência de um elo entre o consumo do leite de vaca e o DMID vem de estudo feito na Nova Zelândia com migrantes da Polinésia. Crianças polinésias são, em geral, amamentadas exclusivamente ao seio por vários meses e, no momento do desmame, recebem o peixe como fonte principal de proteínas na dieta. Na Nova Zelândia, incorporando os hábitos locais, o tempo de aleitamento ao seio entre estes migrantes é menor e as crianças recebem mais precocemente o leite de vaca e outros substitutos do leite de peito em sua dieta; a incidência do DMID observada entre essas crianças foi o dobro daquela registrada na Polinésia. Os estudos experimentais que se sucederam a esses achados confirmaram a importância do

leite de vaca para o desenvolvimento do DMID (SCOTT, 1990; YOON, 1990; HORFAR e colaboradores, 1991; MARTIN e colaboradores, 1991).

Estudos ecológicos realizados em diferentes partes do mundo têm também sugerido que o leite de vaca pode ser um fator de risco para o DMID (SCOTT, 1990; STRAND, 1994; FAVA e colaboradores, 1995). JORGENSEN e colaboradores (1991) mostraram que 94% da variação geográfica observada na incidência do DMID poderia ser explicada por diferenças no consumo de leite nos países estudados; os autores também advertiram para os vieses deste tipo de estudo. MUNTONI e colaboradores (1994) não conseguiram reproduzir os achados de JORGENSEN e colaboradores, especialmente para a região da Sardenha, na Itália, onde a incidência predita para o DMID com base no consumo de leite foi apenas 1/3 daquela observada para esta localidade (quadro 2).

BERNADIER (1995) afirma que a possível relação causal entre a idade da introdução do leite de vaca na alimentação infantil e o DMID não pode ser examinada diretamente por razões éticas e, dessa forma, os estudos epidemiológicos são instrumentos úteis. Apesar da maioria dos resultados obtidos em estudos epidemiológicos analíticos demonstrarem a existência de associação entre a idade da introdução de leite de vaca e o DMID, esses achados não foram consistentes (VIRTANEN e colaboradores, 1991; BAXTER & COOKE, 1992; KOSTRABA e colaboradores, 1992(a); MacLAREN & ATKINSON, 1992; VIRTANEN e colaboradores, 1992; ÅKERBLON e colaboradores, 1993; KOSTRABA e colaboradores,

1993; BODINGTON e colaboradores, 1994; GERSTEIN, 1994; SOLTÈSZ e colaboradores, 1994; TELAHUN e colaboradores, 1994; VERGE e colaboradores, 1994; VIRTANEN e colaboradores, 1994).

Quadro 2: Incidência (100.000/ano) observada e predita de acordo com o consumo anual per capita de leite de vaca em 17 populações

Região	Consumo de leite de vaca (litros)	Incidência observada de DMID (1989 a 1990)	Incidência predita de DMID
Portugal	62,0	7,5	7,6
Grécia	66,7	9,3	8,2
Sicília	69,1	10,1	8,5
Lázio	77,8	6,5	9,6
Luxemburgo	78,6	12,4	9,8
Lombardia	80,6	6,8	10,0
Bélgica	81,1	9,8	10,1
Sardenha	83,2	30,2	10,4
França	86,3	7,8	10,8
Israel	90,0	5,5	11,3
Espanha	104,9	10,6	13,2
Holanda	120,9	11,0	15,3
Inglaterra	135,0	16,5	17,2
Dinamarca	145,5	21,5	18,6
Áustria	148,7	7,7	19,0
Noruega	222,1	20,8	28,6
Finlândia	224,9	42,9	29,0

Fonte: Adaptado de MUNTONI e colaboradores (1994)

Em 1992, KARJALAINEN e colaboradores, ao comparar os soros de 142 indivíduos diabéticos com os de 379 controles, observaram, entre os diabéticos,

altas concentrações de anticorpos anti-albumina bovina, sendo a maioria específica para uma fração desta proteína denominada ABBOS. Os autores postularam a hipótese de que a albumina bovina poderia atuar como desencadeadora do processo destrutivo das células β do pâncreas e, conseqüentemente, do diabetes. Segundo esses pesquisadores, o sistema imune identificaria nessa molécula uma seqüência de 17 amino-ácidos diferente daquela observada na mesma proteína em humanos, produzindo anticorpos contra ela. Esses anticorpos seriam capazes de reagir com a proteína p69, encontrada na superfície das células β pancreáticas, cuja presença é mediada pelo gama-interferon. Eventos infecciosos sucessivos e não relacionados levariam à produção do gama-interferon que, por sua vez, induziria a expressão da proteína p69 na superfície celular, expondo as células β à destruição auto-imune. O longo período de latência da doença seria explicado, segundo os autores, pela natureza temporária de tais episódios.

Segundo RENNIE (1992) e DRASH e colaboradores (1994), a presença no soro de anticorpos anti-albumina bovina é bem tolerada pelo homem, porém, em crianças predispostas ao diabetes, o mecanismo de tolerância aparentemente fracassa, desencadeando o processo auto-imune. A redução da resposta imune contra a albumina bovina observada algum tempo após o diagnóstico do DMID fortalece, segundo SHEARD (1993), a existência de relação entre o diabetes e o consumo de leite de vaca.

provocasse a doença em todos os indivíduos expostos, porém, como afirma o autor, o DMID é uma doença multifatorial e se manifesta apenas em parte da população geneticamente susceptível.

1.4. MODELOS DE PATOGÊNESE PARA O DMID

O modelo de ocorrência do DMID, com clara variabilidade de idade, sexo, de sazonalidade e de áreas geográficas, indica que fatores não genéticos podem ser importantes. Os estudos epidemiológicos analíticos têm mostrado associação de diversos fatores com o DMID, sendo alguns deles confirmados em estudos experimentais. KOSTRABA (1994) diz que se deve considerar a possibilidade de interações complexas entre a susceptibilidade genética e os diferentes fatores de risco durante o processo patogênico do DMID, uma vez que diferentes fatores podem atuar em diferentes estágios.

Diversos modelos têm sido sugeridos na tentativa de elucidar a patogênese do DMID. GREEN (1990) ressalta que um modelo de patogênese para o diabetes deve incorporar fatores genéticos, ambientais e mecanismos imunológicos, considerando as evidências presentes até o momento. Segundo esse autor, tal modelo pode ser formulado em termos gerais, como segue:

- a) a susceptibilidade ao DMID seria determinada por estruturas moleculares unidas à superfície das células que se apresentam ao antígeno. Esta estrutura seria controlada por gens localizados no complexo HLA do cromossoma 6 e mais de um *loci* poderiam estar envolvidos;
- b) seguido à exposição a um antígeno externo, este se associaria às células que se apresentam a ele e, em conjunto com os linfócitos T auxiliares, induziriam o processo imunológico que levaria à destruição das células β ;
- c) o curso do processo poderia ser influenciado por fatores intrínsecos e/ou ambientais e poderia ser detectado antes do aparecimento clínico da doença;
- d) quando o processo alcançasse um determinado estágio, o DMID se desenvolveria; fatores ambientais (vírus?) poderiam promover a precipitação do DMID clínico.

NERUP e colaboradores (1987) defendem a hipótese de que o DMID é uma desordem poligênica, na qual não existe nenhum gen específico para a doença; a susceptibilidade genética seria determinada por uma combinação de alelos de gens normais. Afirma que cada gen envolvido na susceptibilidade ao DMID controlaria quantitativamente uma parte do processo patogênico que seria iniciado pela percepção e processamento do antígeno-célula β (vírus?; químicos? IL-1?)

pelos macrófagos e apresentado aos linfócitos T auxiliares. Esses iniciariam a perpetuação da produção de citotoxinas entre as quais a interleucina-1 (IL-1), que é tóxica às células β . O efeito da IL-1 seria potencializado pelo fator α de necrose do tumor (TNF α). A produção de IL-1 e/ou TNF α seria controlada de forma quantitativa pelos gens HLA-D.

O modelo proposto por NERUP e colaboradores (1987) tem ainda vários aspectos que permanecem sem esclarecimento, porém não tem sido seriamente criticado por outros autores (MOLVIG, 1992).

ATKINSON & MacLAREN (1990) sugerem que quando uma pessoa, geneticamente predisposta ao DMID, é exposta a um antígeno externo semelhante a um componente das células β (GAD?), este se associaria com as moléculas HLA-classe II mais fortemente que o normal. Esse composto seria reconhecido pelas células T auxiliares que desencadeariam uma resposta imune ao antígeno, acen-
tuadamente vigorosa e prolongada, podendo ser exacerbada se as próprias células T receptoras unirem-se a moléculas HLA-classe II. As células produzidas pelo sistema imunológico seriam levadas pela corrente sanguínea e, no pâncreas, onde no mínimo algumas células β apresentariam mimetismo ao antígeno externo, o ataque a essas células seria iniciado. Nesse estágio, as células injuriadas poderiam ser capazes de resistir à agressão e aumentariam a produção de molécu

las classe I e II. Esse esforço promoveria um efeito oposto ao esperado: a resposta supressora não ocorreria. Ao invés disso, a liberação das moléculas classe II atrairia mais células T e ampliaria ainda mais a resposta imune, tornando as células β incapazes de inibir o processo. Perda de proteínas intracelulares (por exemplo, pró-insulina) poderia ocorrer, sendo estas reconhecidas como corpos estranhos, intensificando o ataque imune. Quanto mais células produtoras de insulina sucumbirem, mais trabalhariam as remanescentes para suprir as necessidades de insulina. Essa hiperatividade “estressaria” as células, agravando o processo; poucas células permaneceriam para atender à necessidade corporal de insulina e os sintomas do DMID apareceriam repentinamente.

Em 1993, ROBINSON e colaboradores propuseram um modelo para o DMID que incorpora as especificidades DR (indução do auto reconhecimento da p69) e DQ (favorecimento da auto apresentação da p69) e a antigenicidade do peptídeo ABBOS; nesse modelo, após a digestão das proteínas do leite de vaca, a presença da ABBOS induziria o auto reconhecimento da proteína p69 (célula β) em indivíduos cujos alelos DQ β e DR β teriam o ácido aspártico na posição 57 (DQB Asp^(*) ou DRB Asp^(*)), desencadeando o ataque auto-imune. A predisposição do diabetes seria determinada pela afinidade de união ABBOS/p69 e a ação combinada entre a intensidade das respostas auto-imune e a proteína do leite de vaca (figura 2).

Figura 2 - Modelo de patogênese para o DMID (adaptado de ROBINSON e col, 1993)

Pontos em comum podem ser observados nos modelos descritos, contudo em todos eles existem pontos que necessitam maior esclarecimento. MOLVIG (1992) comenta que na literatura disponível sobre o DMID no homem, predominantemente se encontra a descrição de eventos posteriores ao dano celular; estes podem ter implicações especialmente para o entendimento da perpetuação do processo patogênico; afirma que, seguido ao dano inicial das células β , uma série de eventos pode acontecer nas ilhotas de Langerhans e ressalta a necessidade de diferenciar os eventos que levam à lesão inicial daqueles que a mantêm.

2. HIPÓTESES

*O PENSAMENTO É APENAS UM LAMPEJO ENTRE DUAS LONGAS NOITES,
MAS ESSE LAMPEJO É TUDO.*

HENRI POINCARÉ

Foi realizado um estudo epidemiológico tipo caso-controle com o objetivo de testar as hipóteses de que a amamentação ao seio é um fator de proteção para o DMID e o leite de vaca introduzido precocemente na alimentação da criança é um fator de risco.

3. OJETIVOS

*TODA VIDA INTELECTUAL DA CIÊNCIA MOVE-SE DIALETICAMENTE DO
CONHECIMENTO À FRONTEIRA DO DESCONHECIDO. A PRÓPRIA ESSÊNCIA
DA REFLEXÃO É COMPREENDER QUE NÃO SE COMPREENDERÁ.*

HENRI POINCARÉ

Os objetivos deste trabalho foram:

- Verificar a existência de associação entre a introdução precoce de alimentos lácteos na alimentação infantil e o DIABETES MELLITUS INSULINO-DEPENDENTE.
- Verificar a existência de relação dose-resposta entre a idade de introdução de alimentos lácteos na alimentação infantil e o DIABETES MELLITUS INSULINO-DEPENDENTE.
- Verificar a existência de relação dose-resposta entre a duração do aleitamento exclusivamente ao seio e o DIABETES MELLITUS INSULINO-DEPENDENTE.

4. MATERIAL E MÉTODOS

O PRIMEIRO HOMEM QUE PERCEBEU A ANALOGIA ENTRE UM GRUPO DE SETE PEIXES E UM GRUPO DE SETE DIAS TROUXE UM NOTÁVEL AVANÇO À HISTÓRIA DO PENSAMENTO.

ALFRED NORTH WHITEHEAD

4.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

O estudo foi planejado como tipo caso-controle.

4.1.1. DEFINIÇÃO DE CASO

Foi considerado caso a criança com DMID. A presença da doença foi caracterizada pelo seu histórico, incluindo presença de polifagia, polidipsia, poliúria, perda de peso intensa em curto intervalo de tempo e necessidade de insulino-terapia no máximo quinze dias após o aparecimento da sintomatologia da doença. Foi considerada como data do diagnóstico do DMID o momento da primeira aplicação de insulina e, quando esta informação era incompleta, adotou-se o 15º dia do mês (sabia o mês mas não o dia) ou o 15º dia do mês de julho (não sabia o mês nem o dia).

Os casos foram identificados entre os pacientes atendidos na Associação de Diabetes Juvenil de São Paulo (ADJ)⁴ ou no ambulatório de Endocrinologia do Hospital São Paulo (UNIFESP/EPM).

Foram incluídas no estudo crianças menores de 18 anos, não gêmeas, residentes em 15 municípios da Grande São Paulo (quadro 3), cujas mães pudessem ser entrevistadas.

Quadro 3 - Número e porcentagem de casos segundo município de residência

Município	Número	Porcentagem
São Paulo	263	76,0
São Bernardo do Campo	31	9,0
Santo André	9	2,6
Osasco	7	2,0
Diadema	6	1,7
Guarulhos	6	1,7
Barueri	4	1,2
Carapicuíba	4	1,2
Cotia	4	1,2
Embu	3	0,8
Mauá	3	0,8
Taboão da Serra	2	0,6
Ferraz de Vasconcelos	2	0,6
Ribeirão Pires	1	0,3
São Caetano do Sul	1	0,3
Total	346	100

⁴ A ADJ se caracteriza por propiciar aos seus sócios, atendimento e acompanhamento psicológico e nutricional individualizado, além de promover atividades educativas e recreativas.

4.1.2. Definição de controle

Foi considerado controle potencial toda criança que não tivesse DMID ou DMNID, moradora na vizinhança dos casos. Os controles foram selecionados de forma a serem semelhantes aos casos segundo sexo e faixa etária (quadro 4).

Quadro 4 - Critérios para o pareamento de casos e controles segundo idade

Idade do caso	Faixa etária do controle
< 2 anos	± 3 meses
2 a 6 anos	± 6 meses
> 6 anos	± 1 ano

4.1.3. SELEÇÃO DAS CRIANÇAS

Foram incluídos no estudo todos os casos identificados na ADJ e na EPM cujos endereços permitiram a localização da criança.

Para compor o grupo de controles, solicitou-se, inicialmente, que as mães dos casos indicassem uma criança que fosse sua vizinha e que tivesse as características previamente definidas; quando esta indicação não foi possível, a busca do controle foi feita entre os moradores da mesma rua, quarteirão ou bairro onde residia o caso.

Durante o primeiro contato feito com as mães dos casos e dos controles, explicaram-se os objetivos da pesquisa e eventuais dúvidas foram esclarecidas. As entrevistas foram realizadas após a concordância dos pais em participar da pesquisa, sendo esta aceitação formalizada mediante assinatura em termo de consentimento (anexo 1).

Foram excluídas as crianças gêmeas, as adotadas após o 90º dia de vida, as que morreram antes do desenvolvimento da pesquisa e aquelas cujas mães não puderam ser entrevistadas.

No período de novembro de 1994 a agosto de 1995 foram identificadas na ADJ e UNIFESP/EPM 503 crianças com DMID, das quais 122 (24,2%) não foram localizadas (quadro 5) e trinta e cinco (6,1%) responsáveis recusaram-se a participar do estudo. Foram realizadas 346 entrevistas com casos e igual número com controles; assim, dado que foram fixadas a priori as probabilidades de cometer os erros de primeira e segunda espécie em 5% (monocaudal) e 10%, respectivamente, o *odds ratio* mínimo a ser detectado em 2 e sendo 7% a proporção de crianças que não iniciam o aleitamento ao seio no Município de São Paulo (Π_0) (MONTEIRO, 1988), o poder do teste foi igual a 87% (SCHLESSELMAN, 1982) (anexo 4).

Quadro 5 - Número e porcentagem de casos com DMID não localizados*, segundo sexo e faixa etária

Idade (anos)	Sexo					
	Masculino		Feminino		Total	
	N	%	N	%	N	%
6 a 10	10	16,7	6	9,7	16	13,1
11 a 14	13	21,7	7	11,3	20	16,4
14 a 17	6	10,0	18	29,0	24	19,7
Sem informação	31	51,6	31	49,6	62	50,8
Total	60	100	62	100	122	100

* Foram considerados casos não elegíveis pois seus endereços não permitiram a localização

4.2. ESTUDO PILOTO

Durante o mês de outubro de 1994 foram realizadas 40 entrevistas (20 casos e 20 controles), que orientaram na reestruturação do questionário padronizado e da rotina para o agendamento das entrevistas. Todos os indivíduos que fizeram parte do estudo piloto foram incluídos posteriormente no estudo.

4.3. VARIÁVEIS DE ESTUDO

Para casos e controles, foram obtidas informações referentes às características familiares e da criança, aos eventos durante a gestação e perinatais, à ali

mentação da criança, à condição de imunidade, ao estado nutricional e ao histórico de antecedentes de diabetes mellitus em parentes de primeiro grau.

Foram consideradas variáveis de principal interesse a **duração do aleitamento exclusivamente ao seio, a idade da criança na introdução de alimentos lácteos na dieta** (leite de vaca fluído ou em pó, iogurte, mingau ou queijo) e **ter recebido leite em pó na maternidade.**

Foram consideradas como variáveis de controle as **idades da mãe e do pai no momento do nascimento da criança, o histórico da mãe de rubéola congênita, a duração da gestação, o peso e o comprimento ao nascer, a situação de vacinação, os antecedentes da criança de doenças viróticas** (sarampo, caxumba, rubéola ou coqueluche), **o histórico da criança de episódios graves de diarreia, a data do início da insulinoterapia, a ordem de nascimento, os antecedentes familiares de DMID e DMNID, a renda familiar per capita e o grau de instrução dos pais.**

Para descrição da amostra foram utilizadas as variáveis **local de identificação e de residência dos casos, raça (cor da criança), idades dos pais, peso, altura e idade da criança no momento da entrevista.**

4.3.1. CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS

Adotaram-se, para as variáveis qualitativas ordinais e quantitativas, os pontos de corte utilizados em publicações anteriores sobre o DMID. As informações sobre as vacinas recebidas por casos e por controles foram agrupadas em uma única variável (**vacinação**), dado o pequeno número de crianças que deixou de recebê-las; o mesmo procedimento foi adotado para as variáveis **histórico de doenças viróticas**, **antecedentes de DMID em parentes do 1º grau** e **antecedentes de DMNID em parentes do 1º grau** (quadro 6).

4.4. INSTRUMENTOS PARA COLETA DE DADOS

Entrevistadores treinados aplicaram, em visita domiciliar, questionário padronizado para obtenção e registro das informações de interesse. As medidas antropométricas foram obtidas com balança eletrônica digital (Eletronic Soehne Model Digital S/7701, 0 - 130 kg x 0,1 kg) e antropômetro vertical (Microtoise Model, 0 - 2m x 1mm) (anexos 2 e 3).

4.4.1 CONTROLE DE QUALIDADE DAS INFORMAÇÕES

A qualidade das informações foi examinada continuamente. Informações conflitantes foram motivo de investigação.

Quadro 6 - Forma categórica das variáveis consideradas na análise

Fator de risco	Nível de exposição
Duração do aleitamento exclusivamente ao seio	
> 60 dias	Basal
8 a 60 dias	Moderadamente exposto
0* a 7 dias	Exposto
Idade da criança na introdução de alimentos lácteos	
> 60 dias	Basal
8 a 60 dias	Moderadamente exposto
0 a 7 dias	Exposto
Ter recebido leite em pó na maternidade	
Não	Basal
Sim	Exposto
Variável de controle	Nível de exposição
Ordem de nascimento	
Segundo filho ou menor	Basal
Terceiro filho ou maior	Exposto
Renda per capita	
> R\$ 100,00	Basal
<= R\$ 100,00	Exposto
Idade da mãe no nascimento	
< 35 anos	Basal
>= 35 anos	Exposto
Escolaridade da mãe	
> 4ª série do primeiro grau	Basal
<= 4ª série do primeiro grau	Exposto
Escolaridade do pai	
> 4ª série do primeiro grau	Basal
<= 4ª série do primeiro grau	Exposto
Histórico da mãe de rubéola congênita	
Não	Basal
Sim	Exposto
Tempo gestacional	
9 meses	Basal
< 9 meses	Exposto
Histórico de episódios graves de diarreia	
Não	Basal
Sim	Exposto
Vacinação (BCG, poliomielite, tríplice, sarampo e rubéola)	
Tomou todas as vacinas	Basal
Deixou de tomar pelo menos uma vacina	Exposto
Histórico da criança de doenças viróticas	
Nenhuma	Basal
Teve pelo menos uma doença virótica	Exposto
Antecedentes de DMNID em parentes do 1º grau	
Não	Basal
Sim	Exposto
Antecedentes de DMID em parentes do 1º grau	
Não	Basal
Sim	Exposto
Peso ao nascer (gramas)	
>= 2500	Basal
< 2500	Exposto
Comprimento ao nascer (centímetros)	
>= 49	Basal
< 49	Exposto

* Criança nunca amamentada ao seio

4.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

4.5.1. ANÁLISE BRUTA

Os valores médios das **idades do pai e da mãe no momento do nascimento da criança**, do **peso e do comprimento ao nascer**, de casos e controles, foram comparados utilizando-se o teste t de *Student* pareado. Para as variáveis **renda per capita**, **ordem do nascimento**, **duração do aleitamento exclusivamente ao seio** e **idade de introdução de alimento lácteos na alimentação**, utilizou-se o teste pareado dos sinais dos postos de Wilcoxon (SNEDECOR & COCHRAN, 1989).

A técnica de tábua de vida atuarial foi empregada com o objetivo de se conhecer, aos 7 e aos 60 dias, as proporções de crianças **ainda em aleitamento exclusivamente ao seio e sem introdução de alimentos lácteos** (anexo 5) (HARRIS & ALBERT, 1991).

O modelo de regressão logística condicional foi utilizado na análise de graduação dos *odds ratios* para verificar a existência de efeito dose-resposta entre as forças de morbidade estimadas para as variáveis **duração do aleitamento exclusivamente ao seio e idade da criança na introdução de alimentos lácteos**,

considerando-se, em sua forma categórica, os pontos médios de cada intervalo (quadro 6) (HOSMER & LEMESHOW, 1989).

Estimativas brutas dos *odds ratios* foram obtidas tanto para os fatores de risco como para as variáveis de controle, isoladamente (anexo 6). Utilizou-se, para variáveis dicotômicas, o teste qui-quadrado de McNemar a fim de se verificar a existência de associações desses fatores com o DMID (BRESLOW & DAY, 1980). Para análise multivariada selecionaram-se as variáveis de controle cujos valores de p (nível de significância descritivo do teste) foram menores ou iguais a 0,20 na análise bruta (HOSMER & LEMESHOW, 1989).

4.5.2. ANÁLISE MULTIVARIADA

Os efeitos sobre o DMID da **duração do aleitamento exclusivamente ao seio**, da **idade da criança na introdução de alimentos lácteos** e de **ter recebido leite em pó na maternidade** foram ajustados a possíveis variáveis de confusão ou modificadoras de efeito mediante a utilização do modelo de regressão logística condicional (anexo 6). O processo foi iniciado com o modelo contendo todas as variáveis de controle selecionadas na análise bruta e um dos três fatores de risco de interesse, considerados em sua forma categórica. A fim de verificar a existência de diferenças entre as forças de morbidade segundo a **idade do diagnóstico do DMID**, esta variável também foi incluída no modelo (0= idade do

diagnóstico ≤ 6 anos; 1= idade do diagnóstico > 6); uma a uma, foram eliminadas do modelo as variáveis com valores de p maiores que 0,05 e cuja saída não implicasse em alteração igual ou maior que 20% no valor dos *odds ratios* do fator de risco. Possíveis interações entre as variáveis foram verificadas e não foram mantidas no modelo quando o valor do respectivo coeficiente não foi estatisticamente diferente de zero ($p > 0,05$) (HOSMER & LEMESHOW, 1989).

Utilizou-se o programa STATA (STATACORP) na análise dos dados.

5. RESULTADOS

TODA VISÃO SE TRANSFORMA EM CONTEMPLAÇÃO, TODA CONTEM-
PLAÇÃO EM REFLEXÃO, TODA REFLEXÃO EM ASSOCIAÇÃO, DE SORTE
QUE SE PODE DIZER QUE CADA VEZ QUE LANÇAMOS UM OLHAR ATENTO
AO MUNDO, JÁ FAZEMOS TEORIA.

GOETHE

Nas figuras 3 e 4 estão apresentadas as porcentagens de casos segundo o **local de identificação, sexo e local de residência atual**. A **idade e o mês do diagnóstico do DMID** estão apresentados nas figuras 5 e 6. Distribuição semelhante de casos foi observada segundo **sexo e local de residência**; destaca-se a maior proporção de crianças com diagnóstico de DMID por volta dos 5 e dos 10 anos, para o **sexo masculino e feminino**, respectivamente.

Nas figuras 7, 8 e 9 estão apresentadas as porcentagens de casos e controles segundo **cor e as escolaridades do pai e da mãe**. Observou-se predominância de casos e controles com cor *branca*. Foi verificada distribuição semelhante das variáveis **escolaridades do pai e da mãe**, entre casos e controles.

Figura 3 - Porcentagem de casos segundo local de identificação e sexo

Figura 4 - Porcentagem de casos segundo os locais de identificação e de residência

Figura 5 - Porcentagem de casos segundo sexo e idade no momento do diagnóstico do DMID

Idade do diagnóstico (anos) - ADJ: média=7,6 e desvio padrão=3,4; UNIFESP/EPM: média=6,0 e desvio padrão=3,4

Figura 6 - Porcentagem de casos segundo mês do diagnóstico* do DMID

* Não foram incluídos os casos que informaram apenas o ano do diagnóstico do DMID

Figura 7 - Porcentagem de casos e controles segundo cor da criança

Figura 8 - Porcentagem de casos e controles segundo a escolaridade da mãe

Figura 9 - Porcentagem de casos e controles segundo a escolaridade do pai

Apresentam-se no quadro 7, para casos e controles, a média, a mediana e o desvio padrão dos valores das variáveis **peso, altura e idades da mãe, do pai e da criança no momento da entrevista**; valores semelhantes foram observados para os dois grupos de crianças.

Quadro 7 - Média, desvio padrão e mediana das variáveis peso, altura e idades das mães, dos pais e das crianças no momento da entrevista, para casos e controles

Variável	Casos			Controles		
	Média	Desvio padrão	Mediana	Média	Desvio padrão	Mediana
Peso (quilos)	43,4	14,2	42,6	45,2	16,0	43,5
Altura (centímetros)	149,1	17,1	151,0	150,8	18,7	152,7
Idade da mãe (anos)	39,5	5,6	39,1	40,1	6,3	40,0
Idade do pai (anos)	43,4	6,9	42,7	43,6	6,8	43,0
Idade da criança (anos)*	12,3	3,4	12,7	12,3	3,5	12,6

* Idade atual - ADJ: média = 12 anos e desvio padrão = 3,4 anos; UNIFESP/EPM: média = 11 anos e desvio padrão = 3,5 anos

Nos quadros 8 e 9 apresentam-se a média, o desvio padrão, a mediana e os teste estatísticos para as variáveis **peso e comprimento das crianças ao nascer, idade das mães e dos pais no nascimento da criança, ordem de nascimento, renda per capita no momento da entrevista, duração do aleitamento exclusivamente ao seio e idade da criança na introdução de alimentos lácteos**; não se observaram diferenças estatísticas significantes, entre casos e controles, para os valores das variáveis de controle. Casos e controles apresentaram **tempo mediano de aleitamento exclusivamente ao seio e idade mediana de introdução de alimentos lácteos** iguais, porém, entre os pares, diferenças estatisticamente significantes foram observadas para a distribuição destes fatores de risco.

Quadro 8 - Média, desvio padrão, mediana e testes pareados para as variáveis peso (g) e comprimento (cm) das crianças ao nascer, idade das mães e dos pais (anos) no nascimento da criança, ordem de nascimento e renda per capita (reais)

Variável	Casos			Controles			Estatística	p
	Média	Desvio padrão	Mediana	Média	Desvio padrão	Mediana		
Peso	3241,0	598,6	3250,0	3236,5	576,2	3230,0	0,15 *	0,88
Comprimento	49,4	2,7	50,0	49,2	3,5	49,5	1,76 *	0,08
Idade da mãe	27,2	4,9	26,7	27,9	5,3	28,1	- 1,69 *	0,09
Idade do pai	31,1	6,0	30,4	31,3	6,0	30,7	- 0,09 *	0,93
Ordem de nascimento	1,8	0,9	2,0	2,0	1,3	2,0	- 1,12 **	0,26
Renda per capita	462,00	625,00	318,30	435,90	431,60	300,00	0,77 **	0,44

* Teste t de Student

** Teste do sinal dos postos de Wilcoxon

Quadro 9 - Média, desvio padrão, mediana e testes do sinal dos postos de Wilcoxon para as variáveis tempo de aleitamento exclusivamente ao seio (dias) e idade da criança na introdução de alimentos lácteos (dias)

Variável	Casos			Controles			Teste de Wilcoxon	p
	Média	Desvio padrão	Mediana	Média	Desvio padrão	Mediana		
Duração do aleitamento exclusivamente ao seio	62,6	51,0	60	72,3	53,7	60	- 2,71	0,01
Idade da introdução de alimentos lácteos	98,2	105,3	91	107,5	93,2	91	- 1,99	0,05

No quadro 10 são apresentados os resultados da análise de gradação dos *odds ratios* para as variáveis **duração do aleitamento exclusivamente ao seio** e **idade da introdução de alimentos lácteos**; observa-se relação dose-resposta estatisticamente significativa para a **idade da introdução de alimentos lácteos**; a força de morbidade para o DMID aumenta cerca de 0,5% ao dia em que o leite de vaca é introduzido mais precocemente na dieta infantil.

Quadro 10 - Análises de gradação dos *odds ratios* para as variáveis duração do aleitamento exclusivamente ao seio e idade da criança na introdução de alimentos lácteos

Fator de risco	Odds ratio	z	p
Duração do aleitamento exclusivamente ao seio	1,004	1,95	0,05
Idade da criança na introdução de alimentos lácteos	1,005	2,62	0,01

Nas figuras 10 e 11 são apresentadas as porcentagens de casos e controles **ainda em aleitamento exclusivamente ao seio e ainda sem alimentos lácteos na alimentação** segundo tempo após o nascimento; observa-se que as curvas referentes aos tempos dos casos situam-se abaixo das curvas dos controles evidenciando que, entre os controles, o **tempo de aleitamento exclusivamente ao seio** foi maior e que estes recebem mais tardiamente em suas dietas o **leite de vaca ou seus derivados**.

Figura 10 - Porcentagem de casos e controles segundo tempo do aleitamento exclusivamente ao seio

Figura 11 - Porcentagem de casos e controles ainda sem introdução de alimentos lácteos na dieta segundo idade da criança

No quadro 11 estão apresentados os resultados das análises brutas pareadas. Só houve diferença estatisticamente significativa para a variável **ordem de nascimento**.

Nos quadros 12, 13 e 14 apresentam-se os resultados da análise com a utilização do modelo de regressão logística condicional para as variáveis **duração do aleitamento exclusivamente ao seio, idade da criança na introdução de alimentos lácteos e ter recebido leite em pó na maternidade**. Não foram ob-

servadas alterações importantes nos *odds ratios* quando se ajustou o efeito dos fatores de risco às variáveis de controle.

Quadro 11 - Resultados das análises brutas pareadas

Fatores de risco	Qui-quadrado	p	Odds ratio
Duração do aleitamento exclusivamente ao seio			
> 60 dias			1
8 a 60 dias			1,12
0 a 7 dias			2,04
Idade da criança na introdução de alimentos lácteos			
> 60 dias			1
8 a 60 dias			1,19
0 a 7 dias			2,29
Ter recebido leite pó na maternidade	2,53	0,1118	1,41
Variáveis de controle	Qui-quadrado	p	Odds ratio
Ordem de nascimento*	4,68	0,0305	0,66
Renda per capita	0,14	0,7055	0,91
Idade da mãe no nascimento	0,16	0,6858	0,90
Escolaridade da mãe*	2,28	0,1311	0,72
Escolaridade do pai	0,19	0,6625	1,10
Histórico da mãe de rubéola congênita*	1,80	0,1797	0,25
Tempo gestacional	0,02	0,8946	0,97
Histórico de episódios graves de diarreia	0	1	1
Vacinação	0,40	0,5271	1,22
Histórico da criança de doenças viróticas	0,52	0,4725	0,89
Antecedentes de DMNID em parentes do 1º grau	0,43	0,5127	1,33
Antecedentes de DMID em parentes do 1º grau*	2,67	0,1025	2,00
Peso ao nascer	0,02	0,8946	1,04
Comprimento ao nascer	0,51	0,4760	0,88

* Variável selecionada para utilização do modelo de regressão logística condicional

Quadro 12 - Resultados da análise com o modelo de regressão logística condicional para a variável duração do aleitamento exclusivamente ao seio

Modelo inicial

Variável	Odds ratio	Intervalo com 95% de confiança
Duração do aleitamento exclusivamente ao seio (> 60 dias)	1	
Duração do aleitamento exclusivamente ao seio (8 - 60 dias)	1,09	0,78 - 1,52
Duração do aleitamento exclusivamente ao seio (0 - 7 dias)	1,98	1,18 - 3,31
Idade da criança no diagnóstico do DMID	0,78	0,33 - 1,86
Escolaridade da mãe	0,84	0,53 - 1,30
Histórico da mãe de rubéola congênita	0,16	0,02 - 1,34
Antecedentes de DMID em parentes do 1º grau	2,34	0,97 - 5,65
Ordem de nascimento	0,73	0,49 - 1,09

Modelo final

Variável	Odds ratio	Intervalo com 95% de confiança
Duração do aleitamento exclusivamente ao seio (> 60 dias)	1	
Duração do aleitamento exclusivamente ao seio (8 - 60 dias)	1,14	0,82 - 1,58
Duração do aleitamento exclusivamente ao seio (0 a 7 dias)	2,13	1,28 - 3,55
Antecedentes de DMID em parentes do 1º grau	2,44	1,02 - 5,81

Quadro 13 - Resultados da análise com o modelo de regressão logística condicional para a variável idade da criança na introdução de alimentos lácteos

Modelo inicial		
Variável	Odds ratio	Intervalo com 95% de confiança
Idade da introdução de alimentos lácteos (> 60 dias)	1	
Idade da introdução de alimentos lácteos (8 a 60 dias)	1,12	0,77 - 1,63
Idade da introdução de alimentos lácteos (0 a 7 dias)	2,25	1,32 - 3,84
Idade da criança no diagnóstico do DMID	0,74	0,31 - 1,77
Escolaridade da mãe	0,84	0,54 - 1,31
Histórico da mãe de rubéola congênita	0,17	0,02 - 1,40
Antecedentes de DMID em parentes do 1º grau	2,27	0,94 - 5,46
Ordem de nascimento	0,72	0,49 - 1,07
Modelo final		
Variável	Odds ratio	Intervalo com 95% de confiança
Idade da introdução de alimentos lácteos (> 60 dias)	1	
Idade da introdução de alimentos lácteos (8 a 60 dias)	1,19	0,83 - 1,70
Idade da introdução de alimentos lácteos (0 a 7 dias)	2,29	1,37 - 3,83

Quadro 14 - Resultados da análise com o modelo de regressão logística condicional para variável ter recebido leite em pó na maternidade

Modelo inicial		
Variável	Odds ratio	Intervalo com 95% de confiança
Ter recebido leite em pó na maternidade	1,38	0,90 - 2,12
Idade da criança no diagnóstico do DMID	0,90	0,36 - 2,23
Escolaridade da mãe	0,89	0,54 - 1,47
Histórico da mãe de rubéola congênita	0,23	0,03 - 1,96
Antecedentes de DMID em parentes do 1º grau	2,13	0,80 - 5,67
Ordem de nascimento	0,79	0,51 - 1,22

Modelo final		
Variável	Odds ratio	Intervalo com 95% de confiança
Ter recebido leite em pó na maternidade	1,41	0,92 - 2,14

6. COMENTÁRIOS

*O HOMEM É ESPECIAL NÃO PORQUE FAZ CIÊNCIA, ELE É ESPECIAL NÃO
PORQUE FAZ ARTE MAS SIM PORQUE CIÊNCIA E ARTE SÃO IGUALMENTE
EXPRESSÕES DE SUA MARAVILHOSA PLASTICIDADE MENTAL.*

D. K. MILLER.

Estudos caso-controle são, em geral, uma boa opção em investigações sobre a etiologia de doenças de baixa incidência e com longo período de latência, tais como o DMID (ROTHMAN, 1986; SCHLESSELMAN, 1982); suas limitações incluem a possibilidade de introdução de viéses na seleção dos indivíduos (casos e controles) e na lembrança de eventos distantes que, em algumas situações, não pode ser validada (KOPEC & EDAILE, 1990; VERGE e colaboradores, 1994).

Esta pesquisa foi planejada de forma a minimizar possíveis vícios; incluiu a utilização de questionários padronizados com bom grau de reprodutibilidade (GIMENO & SOUZA, 1995)⁵, aplicados por entrevistadores treinados e que desconheciam os objetivos do estudo; além disso, pesquisas que relacionam o aparecimento do DMID à dieta na infância são ainda pouco comuns em nosso meio

⁵ GIMENO, S. G. A. & SOUZA, J. M. P. de. Reprodutibilidade de informações em estudo de fatores de risco para o diabetes mellitus insulino-dependente. *Rev Saúde Pública* - submetido à publicação, 1995

assim, como afirmam KOSTRABA e colaboradores (1992a), é pouco provável a ocorrência de viés de memória entre as mães de crianças diabéticas pois raramente elas são inqueridas sobre essas práticas alimentares e, dessa forma, não associam o aparecimento da doença com esse fato. O pequeno índice de recusa observado entre os casos (9%) e a semelhança na distribuição das crianças identificadas na ADJ e UNIFESP/EPM segundo **sexo** (figura 3), **local de residência** (figura 4) e **idades atual** (quadro 7) e do **diagnóstico** (figura 5), sugerem não ter havido introdução de viés na seleção dessas crianças. A opção de selecionar controles semelhantes aos casos segundo algumas características permitiu minimizar, no delineamento deste estudo, as diferenças inerentes ao **sexo** e aquelas geradas pelos diferentes estímulos dados às mães para a **amamentação da criança ao seio**, nas sucessivas décadas (SOLTÉSZ e colaboradores, 1994; ZUÑIGA & MONTEIRO, 1995); além disso, como comentam KELSEY e colaboradores (1986), crianças **residentes em uma mesma região**, em geral, estão expostas aos mesmos fatores ambientais, têm **condição sócio-econômica** semelhante, tendem a sofrer as mesmas influências que podem interferir nas **práticas alimentares** e, pode-se pressupor, são originárias da mesma população.

A maior porcentagem de crianças com diagnóstico de DMID aos 5 e aos 10 anos (figura 5) observadas para o sexo *masculino* e *feminino*, respectivamente, assim como a maior proporção de crianças com diagnóstico da doenças nos me-

ses de *outono* e *inverno* (figura 6), coincidem com os relatos de outros pesquisadores (GAMBLE, 1980; DALHQUIST, 1994).

Confirmando as hipóteses que motivaram esta pesquisa, diferenças estatisticamente significantes ($p < 0,05$), entre casos e controles, foram observadas para as variáveis **duração do aleitamento exclusivamente ao seio** e **a idade da criança na introdução de alimentos lácteos** (quadro 9); aproximadamente o dobro da força de morbidade foi observada tanto entre as crianças que foram *amamentadas exclusivamente ao seio por 7 dias ou menos* como entre aquelas que *receberam alimentos lácteos durante a primeira semana de vida* quando comparadas com aquelas que receberam **aleitamento exclusivamente ao seio por mais de 60 dias** ou receberam **o leite de vaca após o 60º dia**, mesmo após o controle simultâneo de outras variáveis (quadros 12 e 13); a clara relação dose-resposta observada entre a exposição ao leite de vaca e o DMID (quadro 10) fortalece a hipótese de existência de elo causal entre essa variável e a doença, sugerida por diferentes pesquisadores (JORGENSEN e colaboradores, 1991; MARTIN e colaboradores, 1991; ÅKERBLON e colaboradores, 1993; KOSTRABA e colaboradores, 1993; GERSTAIN, 1994; MONTE e colaboradores, 1994; VIRTANEN e colaboradores, 1994; FAVA e colaboradores, 1995).

As magnitudes das razões de densidades de incidência estimadas para os fatores de risco de interesse são consistentes com aquelas observadas quando

fatores ambientais são de risco apenas para indivíduos geneticamente predispostos. GERSTEIN (1994) afirma, após uma meta-análise de vários estudos sobre o DMID, que, se a maioria dos controles não fosse geneticamente predisposta ao DMID, eles não desenvolveriam a doença mesmo que fossem expostos aos fatores de risco; KOSTRABA (1994) ressalta que as dificuldades para definir, com precisão, a susceptibilidade genética, não têm permitido conhecer, até o momento, o verdadeiro efeito sobre o DMID da exposição a fatores tais como os nutricionais.

O efeito protetor do **aleitamento ao seio** para o DMID foi primeiramente sugerido, em 1984, por BOCH e colaboradores; em estudos subseqüentes, resultados não consistentes foram observados (NIGRO e colaboradores, 1985; KYVISK e colaboradores, 1992; KOSTRABA e colaboradores, 1992; BODINGTON e colaboradores, 1994; SOLTÉSZ e colaboradores, 1994). KOSTRABA e colaboradores (1993) comentam que, em humanos, o **tempo de aleitamento ao seio** parece ser menos importante para a etiologia do DMID do que a **idade da criança na introdução de alimentos** tais como o **leite de vaca**; aparentemente, o papel da **amamentação ao seio** para o DMID seria o de retardar a introdução de outros alimentos na dieta da criança e o de proteger contra as infecções que poderiam acelerar o processo autoimune, desencadeado por outros fatores.

GOLDMAN e colaboradores (1986) e DOSCH e colaboradores (1993) sugerem que as crianças *filhas de mães com DMID*, delas receberiam, pelo **leite de peito**, anticorpos anti-ABBOS que confeririam alguma proteção contra o DMID durante os *três primeiros meses de vida*; este fato explicaria o maior risco de desenvolver o DMID observado em *crianças filhas de pais com DMID* (LO e colaboradores, 1991; CEDERHOLM & WIBELL, 1991; METCALFE & BAUM, 1992; DOSCH, 1993).

Em 1992, KARJALAINEN e colaboradores, a partir da observação de elevadas concentrações de anticorpos anti-albumina bovina em crianças diabéticas, quando comparadas com controles normais, sugeriram que a primeira etapa na etiologia do DMID seria a sensibilização e o desenvolvimento de memória imune à proteína do leite de vaca; KOSTRABA e colaboradores (1993) comentam que esta sensibilização poderia ocorrer pela exposição ao **leite de vaca muito precocemente** ou durante **episódios infecciosos**, com **distúrbios gastrointestinais**, que alterassem a permeabilidade da membrana intestinal, permitindo a passagem do antígeno e iniciando a resposta imune; os autores afirmam que a segunda possibilidade somente seria adequadamente avaliada mediante estudos prospectivos. GERSTEIN (1994) comenta que aproximadamente 30% dos casos de DMID seriam evitados se o **leite de vaca** fosse introduzido na alimentação da criança somente *após o terceiro mês de vida*; neste estudo, em concordância com a hipótese sugerida por KARJALAINEN e colaboradores (1992), maior força de morbidade foi observada entre as *crianças que receberam alimentos lácteos du*

rante a primeira semana de vida quando comparadas com aquelas que receberam esse alimento após o 60º dia de vida (quadros 11 e 13).

A albumina é a proteína plasmática mais abundante; é encontrada no sangue de todos os mamíferos e uma pequena parte (aproximadamente 1% do total de proteínas) está presente no leite. Sua solubilidade em água faz com que se observe menor concentração desta proteína em alimentos tais como o queijo. A pasteurização do leite não afeta a estrutura da albumina; para sua denaturação é necessário submetê-la, por tempo suficiente, à temperatura igual ou superior a 85° C; a temperatura a que o leite é submetido durante o processo de pasteurização varia segundo o método utilizado mas, em geral, é inferior a 75° C (STRAND, 1994). Fórmulas baseadas em leite de vaca são freqüentemente consumidas por ocasião do desmame ao seio. Concentrações de albumina bovina (como porcentagem do total de proteínas) iguais ou superiores àsquelas encontradas no leite de vaca foram observadas por MONTE e colaboradores (1994) em três fórmulas lácteas infantis; como advertem os pesquisadores, se a albumina bovina é um desencadeador do DMID, sua presença em algumas fórmulas é particularmente perigosa dado que, em geral, são consumidas em uma fase da vida em que o sistema digestivo ainda está imaturo.

Neste estudo, os casos foram, em geral, mais precocemente expostos ao **leite de vaca** e seus derivados (quadro 9); a opção de considerar como fator de

risco de interesse a idade em que a criança recebeu pela primeira vez ou o **leite de vaca** (fluido ou em pó) ou **seus derivados** (**queijo** ou **iogurte**) ou **mingau**, permitiu examinar, de forma mais completa, a magnitude do efeito associado à exposição à albumina bovina (quadro 11). VIRTAINEN & ARO (1994) comentam que o fato de existir correlação entre o **tempo de aleitamento ao seio** (total ou exclusivo) e a **idade de introdução de outros alimentos** é um obstáculo para a avaliação dos seus efeitos independentes. A exposição precoce à albumina bovina foi examinada considerando também o **recebimento**, pela criança, **de leite em pó na maternidade** (quadros 11 e 14), porém nenhuma associação foi observada entre esse fator e o DMID.

A **renda familiar**, a **escolaridade dos pais**, a **idade da mãe no momento do nascimento da criança**, a **prematuridade**, a **ordem de nascimento**, o **peso** e o **comprimento da criança ao nascer** podem influenciar as práticas alimentares da criança (SUMBURÈRU, 1991; VERGE e colaboradores, 1994). Neste estudo, em harmonia com RAMACHANDRAN e colaboradores (1993) e VIRTANEN e colaboradores (1994), observou-se associação estatisticamente significativa apenas com a **ordem de nascimento da criança** (quadro 11), podendo refletir diferenças no cuidado materno dispensado à criança.

SOLTÉSZ e colaboradores (1994) comentam que a participação de doenças infecciosas na patogênese do DMID é sugerida por estudos de casos, epi

demográficos e experimentais, porém, neste estudo, a frequência das **doenças infecciosas infantis** investigadas (sarampo, caxumba, rubéola e coqueluche) foi semelhante entre casos e controles.

Os resultados encontrados neste estudo, em concordância com aqueles observados por outros pesquisadores, indicam que:

- a ausência de **aleitamento exclusivamente ao seio** é um fator de risco para o DMID, especialmente durante a *primeira semana de vida*. Apesar da ausência de significância estatística específica para o período de *7 a 60 dias* ($OR=1,14$; $0,82 - 1,58$) mas, considerando a relação dose-resposta observada entre a **idade da introdução do leite de vaca** e o DMID (quadro 10), recomenda-se, como forma de prevenção da doença, que o **aleitamento exclusivamente ao seio** seja estimulado por um período mínimo de *dois meses* a partir do nascimento da criança;
- a **introdução precoce de alimentos lácteos na alimentação infantil** é um fator de risco para o DMID, especialmente quando esses alimentos são introduzidos durante os primeiros *7 dias de vida* da criança. Considerando a relação dose-resposta observada entre a **idade da introdução de alimentos lácteos** e o DMID (quadro 10), recomenda-se não introduzir o **leite de vaca e seus derivados** na alimentação da criança pelo menos durante os *primeiros dois meses* após o nascimento.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ÄKERBLON, H. K.; SAVILAHTI, E.; SAUKKONEN, T. T.; PAGANUS, A.; VIRTANEN, S. M.; TERAMO, K.; KNIP, M.; ILONEN, J.; REIJONEN, H.; KARJALAINEN, J.; VAARALA, O.; REUNANEN, A. The case for elimination of cow's milk in early infancy in the prevention of type I diabetes: the Finnish experience. *Diabetes Metab.*, 9: 269-78, 1993.
- ALVIGGI, L.; HOSKINS, P. J.; PYKE, D. A.; JOHNSTON, C.; TEE, D. E. H.; LESLIE, R. D. G.; VERGANI, D. Pathogenesis of insulin-dependent diabetes: a role for activated T lymphocytes. *Lancet*, 1: 4-6, 1984.
- ATKINSON, M. A. & MacLAREN, N. K. What causes diabetes? *Sci. Am.*, july 42-9, 1990.
- ATKINSON, M. A.; BOWMAN, M. A.; KAO, K. J.; CAMPBELL, L.; DUSK, P. J.; SHAH, S. C.; SIMELL, O.; MacLAREN, N. K. Lack of immune responsiveness to bovine serum albumin in insulin-dependent diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 329: 1853-8, 1993.
- BACH, J. F. Insulin-dependent diabetes mellitus as an autoimmune disease. *Endocr. Rev.*, 15: 516-42, 1994.
- BAEKESKOV, S.; AANSTOOT, H. T.; CHRISTGAU, S.; REETZ, A.; SOLIMENA, M.; CASCALHO, M.; FOLLI, F.; OLESEN, H. R.; CAMMILLI, P. Identification of 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature*, 347: 151-6, 1990.

- BAIN, S. C.; ROWE, B. R.; O'DONNELL, M. J.; BARNET, A. H. Coffee consumption as trigger for diabetes in childhood [Letter]. *BMJ*, 300: 1012, 1990.
- BAXTER, A. G. & COOKE, A. Breast may well be best. *Nature*, 359: 194-5, 1992.
- BERDANIER, C. D. Diet, autoimmunity, and insulin-dependent diabetes mellitus: a controversy. *Proc. Soc. Biol. Med.*, 209: 223-30, 1995.
- BINGLEY, P. J.; BONIFACIO, E.; GALE, A. M. Can we really predict IDDM? *Diabetes*, 42: 213-20, 1993.
- BODINGTON, M. S.; McNALLY, P. G.; BURDEN, A. C. Cow's milk and type I childhood diabetes: no increase in risk. *Diabetes Metab.* 11: 663-5, 1994.
- BOGNETTI, E.; MESCHI, F.; MALAVASI, C.; PASTORE, M. R.; SERGI, A.; ILLENI, M. T.; MAFFEIS, C.; PINELLI, L.; CHIUMELLO, G. HLA antigens in Italian type I diabetic patients: role of DR3/DR4 antigens and breast feeding in the onset of the disease. *Acta Diabetol.*, 28: 229-32, 1992.
- BOLTARD, C. & AVNER, P. The immunology of diabetes mellitus. *Nature*, 351: 519, 1991.
- BORCH-JOHNSEN, K. MANDRUP-POULSEN; ZACHAU-CHRISTIANSEN, B.; JONER, G.; CHRISTY, M.; KASTRUP, K. Relationship between breast feeding and incidence rates of insulin-dependent diabetes mellitus: a hypothesis. *Lancet*, 1083-6, 1984.
- BRESLOW, N. E. & DAY, N. E. *Statistical methods in cancer research: The analysis of case-control studies*. Lion, IARC, 1980.v.1. (Scientific Publication 12).

- CAVALLO, M. G.; BARONI, M. G.; TOTO, A.; GEARING, A. J. H.; FORSEY, Y. T.; ANDREANI, D. Viral infection induce cytokine release by beta islet cells. *Immunology*, 75: 664-8, 1992.
- CEDERHOLM, J. & WIBELL, L. Familial influence on type I (insulin-dependent) diabetes mellitus by relatives with either insulin-treated or type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetes Res.*, 18: 109-13, 1991.
- CERRATO, P. L. Does milk cause juvenile diabetes? *RN*, 56: 69-72, 1993.
- CHAMPSAUR, H. F.; BOTTAZZO, G. F.; BERTRANS, J.; ASSAN, R.; BACH, C. Virologic, immunologic and genetic factors in insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Pediatr.*, 100(1): 15-20, 1982.
- CHENG, R.; KARJALAINEN, J.; VANDERMEULEN, J.; SINGAL, D. P.; DOSCH, H. M. T cells from children with IDDM are sensitized to bovin serum albumin. *Scand. J. Immunol.*, 40: 623-8, 1994.
- CHIBA, Y.; MINAGAWA, T.; MITO, K.; NAKANE, A.; SUGA, K.; HONJO, T.; NAKAO, T. Effect of breast feeding on responses of sistemic interferon and virus-specific lymphocyte transformation in infants with respiratory syncytial virus infection. *J. Med. Virol.*, 21: 7-14, 1987.
- D'ALLESSIO, D. J. A case-control study of group B coxsackie virus immunoglobulin M antibody prevalence and HLA-DR antigen in newly diagnosed case of insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Epidemiol.*, 135: 1331-8, 1992.
- DAHLQUIST, G. Epidemiological studies of childhood insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Paediatr. Scand.*, 80: 583-9, 1991.

-
- DAHLQUIST, G. Non-genetic risk determinants of type I diabetes. *Diabetes Metab.*, 20: 251-7, 1994.
- DESCHAMPS, I.; BOITARD, C.; HORS, J.; BUSSON, M.; MARCELLIBARGE, A.; ROBERT, T. J. Life table analysis of the risk of type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in sibilings according to islet cell antibodies and HLA markers. An 8-year prospective study. *Diabetologia*, 35: 951-7, 1992.
- DOSCH, H. M.; MARTIN, J. M.; ROBINSON, B. H.; AKERBLOM, H. K.; KARJALAINEN, J. An immunological basis for disproportionate diabetes risks in children with a type 1 diabetic mother or father. *Diabetes Care*, 16: 949- 51, 1993.
- DOSCH, H. M. The possible link between insulin-dependent (juvenile) diabetes mellitus and dietary cow milk. *Clin. Biochem.*, 26: 307-8, 1993.
- DRASH, A. L.; LIPTON, R. B.; DORMAN, J. S.; BECKER, D. J.; LAPORTE, R. E.; ORCHARD, T. J.; RILEY, W. J.; TRUCCO, M.; KUPPER, L. H. The interface between Epidemiology and Molecular Biology in the search for the causes of insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann. Med.*, 23: 463 - 71, 1991.
- DRASH, A. L.; KRAMER, M. S.; SWANSON, J.; UDALL, J. N. Infant feeding practices and their possible relationship to the etiology of diabetes mellitus. *Pediatrics*, 94: 752-5, 1994.
- EISENBARTH, G. S. Type I diabetes mellitus: a chronic autoimmune disease. *The N. Engl. J. Med.*, 314: 1360-7, 1986.

-
- EIZIRIK, D. L.; MONTEIRO, C. M. C.; VOLTARELLI, J. C.; FOSS, M. C. Frequency of HLA antigens in Brazilian type I diabetic population. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 20: 533-7, 1987.
- FAVA, D.; LESLIE, R. D. G.; POZZILLI, P. Relationship between dairy product consumption and incidence of IDDM in childhood in Italy. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 20: 91-4, 1995.
- FERREIRA, S. R.; FRANCO, L. J.; VIVOLO, M. A.; NEGRATO, C. A.; SIMÕES, A. G.; VENTURELLI, C. R. Population-based incidence of IDDM in the state of Sao Paulo, Brazil. *Diabetes Care*, 16: 701-4, 1993.
- GAIN, B. N. Immunological aspects of breast feeding. *Indian Pediatr.*, 18: 225-8, 1981.
- GAMBLE, D. R. The epidemiology of insulin-dependent diabetes with particular reference to the relationship of virus infection to its etiology. *Epidemiol. Rev.* 2: 49-70, 1980.
- GERSTEIN, H. C. Cow's milk exposure and type I diabetes mellitus: a critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care*, 17: 13-9, 1994.
- GOLDMAN, A. S.; THORPE, L. W.; GOLDBLUM, R. M.; HANSON, L. A. Antiinflammatory properties of human milk. *Acta Paediatr. Scand.*, 75: 689-95, 1986.
- GOMES, M. B.; VIEIRA, L. M. M.; MARQUES, E. P.; SARNO, E. N.; CHACRA, A. R. Prevalence of antibodies in simplex and multiplex families of Brazilian insulin-dependent diabetics patients. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 24: 375-81, 1991.

-
- GORSUCH, A. N.; LISTER, J.; DEAN, B. N.; SPENCER, K. M.; McMALLY, J. M.; BOTAZZO, G. F. Evidence for a long prediabetic period in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Lancet*, 1363-5, 1981.
- GREEN, A. The role of genetic factors in development of insulin-dependent diabetes mellitus. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 164: 3-16, 1990.
- GREEN, A.; GALE, E. A. M.; PATTERSON, C. C. Incidence of childhood onset insulin-dependent diabetes mellitus: The Eurodiab Ace Study. *Lancet*, 339: 905-9, 1992.
- HALPERN, A. & MANCINI, M. C. Etiopatogenia e fisiologia do diabetes mellitus. *Rev. Bras. Med.*, 48: 692-3, 1991.
- HARRIS, E. K. & ALBERT, A. *Survivorship analysis for clinical studies*. New York, Marcel Dekker, 1991.
- HARRISON, L. C.; HONEYMAN, M. C.; DEAZPERUA, H. J.; SCHIMIDLI, R. S.; COLMAN, P. G.; TAIT, B. D.; CRAM, D. J. Inverse relation between humoral and celular immunity to glutamic acid decarboxylase in subjects at risk of insulin-dependent diabetes. *Lancet*, 314: 1365-9, 1993.
- HOFFMAN, M. Determining what immune cells see. *Science*, 255: 531-4, 1992.
- HOOFFAR, J.; SCOTT, F. W.; CLOUTIER, H. E. Dietary plants materials and development diabetes in BB rats. *J. Nutr.*, 121: 908-16, 1991.
- HOSMER, J. R. & LEMESHOW, S. *Applied logistic regression*. New York. John Wiley & Sons, 1989.

-
- JORGENSEN, K. D.; JONES, G.; HANSSEN, K. F. Relationship between cow's milk and incidence of IDDM in childhood. *Diabetes Care*, 14: 1081-3, 1991.
- KARJALAINEN, J.; MARTIN, J. M.; KINIP, M.; ILONE, J.; ROBINSON, B. H.; SALVILAHTI, E.; ÄKERBLON, H. K.; DOSCH, H. M. A bovine albumin peptide as a possible trigger of insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 327: 302-7, 1992.
- KELSEY, J. L.; THOMPSON, W. D.; EVANS, A. S. *Methods in observational epidemiology*. New York, Oxford University Press, 1986.
- KOBAYASHI, T. TAKEMOTO, K.; NAKANISHI, K.; KATO, N.; OKUBO, M.; KAJIO, H.; SUGIMOTO, T.; MURASE, T.; KOSAKA, K. Immunogenetic and clinical characterization of slowly progressive IDDM. *Diabetes Care*, 16: 780-8, 1993.
- KOPEC, J. A. & EDAILE, J. M. Bias in case-control studies. A review. *J. Epidemiol. Community Health*, 44: 179-86, 1990.
- KOSTRABA, J. M.; DORMAN, J. S.; LAPORTE, R.; SCOTT, F. W.; STEENKISTE, A. R.; GLONINGER, M.; DRASH, A. L. Early infant diet and risk of IDDM in blacks and whites. *Diabetes Care*, 15: 626-31, 1992 a.
- KOSTRABA, J. N.; GAY, E. C.; REWERS, M.; HAMMAN, R. F. Nitrate levels in community drinking waters and risk of IDDM. *Diabetes Care*, 15:1505-8, 1992b.
- KOSTRABA, J. N.; CRUICKSHANKS, K. J.; LAWLER-HEAVNER, J.; JOBIM, L. F.; REWERS, M. J.; GAY, E. C.; CHASE, H. P.; KLINGENSMITH, G.; HAMMAN, R. F. Early exposure to cow's milk and solid foods in infancy, genetic predisposition, and risk of IDDM. *Diabetes*, 42: 288-95, 1993.

-
- KOSTRABA, J. N. What can epidemiology tell us about the role of infant diet in etiology of IDDM. *Diabetes Care*, 17: 87-91, 1994.
- KROLEWSKI, A. S.; WARRAN, J. K.; RAND, L. I.; KAHN, C. R. Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications. *N. Engl. J. Med.*, 317: 1390 - 8, 1987.
- KYVIK, K. O.; GREEN, A.; SVENDSEN, A.; MORTENSEN, K. Breast-feeding and the development of type I diabetes mellitus. *Diabet. Med.*, 9: 233-5, 1992.
- LESLIE, R. D.; LAZARUS, N. R.; VERGANI, D. Events leading to insulin-dependent diabetes. *Clin. Sci.*, 76: 119 - 24, 1989.
- LIPTON, R. B.; KOCAVA, M.; LAPORTE, R. E.; DORMAN, J. S.; ORCHARD, T. J.; RILEY, W. J.; DRASH, A. L.; BECKER, D. J.; TRUCCO, M. Autoimmunity and genetic contribute to risk of insulin-dependent diabetes mellitus in families: islet cell antibodies and HLA-DQ heterodimers. *Am. J. Epidemiol.*, 136: 503-12, 1992.
- LO, S. S.; TUN, R. Y. M.; LESLIE, R. D. G. Non-genetic factors causing type I diabetes. *Diabet. Med.*, 8: 609-18, 1991.
- LORINI, R. AVANZINI, M. A.; VITALI, L. Follow-up of anti-lactoglobulin antibodies in children with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 36: 683-4, 1993.
- LORINI, R. AVANZINI, M. A.; VITALI, L. Anti-beta lactoglobulin antibodies in newly diagnosed children with IDDM and their sibilings. *Diabetes Care*, 17: 780-1, 1994.

-
- MacDONALD, M. J.; JOHNSON, S. D.; GOTTSCHALL, J. L.; HUNTER, J. B.; WINTER, K. L.; GRIESHOP, R. J.; BLANK, J. L.; MANSON, E. P.; MABY, S. L.; DUCK, S. C.; ROBERTS, T. N. Epidemiology of insulin-dependent diabetes before 20 in Wisconsin, with particular reference to seasonality. *Diabetes Res.*, 12: 151-60, 1989.
- MacLAREN, N. Immunology of diabetes mellitus. *Ann. Alergy*, 68: 5-9, 1992.
- MacLAREN, N. & ATKINSON, M. Is insulin-dependent diabetes mellitus environmentally induced? *N. Engl. J. Med.*, 327: 348-9, 1992.
- MacMAHON, B. & PUGH, T. F. *Epidemiology: principles and methods*. Boston, Little Brown and Company, 1979. p:301-32.
- MAKEEN, A. M. The association of infective hepatitis type A (HAV) and diabetes mellitus. *Trop. Geogr. Med.*, 362-4, 1992.
- MARTIN, J. M.; TRINK, B.; DANEMAN, D.; DRASH, H. M.; ROBINSON, B. Milk proteins and etiology of insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann. Med.*, 23: 447-52, 1991.
- MATTHEWS, D. R.; SPIVEY, R. S.; KENNEDY, I. Coffee consumption as trigger for diabetes in childhood [letter]. *BMJ*, 300: 1012, 1990.
- MAUCH, L.; ABNEY, C. C.; BERG, H.; SCHERBAUM, W. A.; LIEDVOGEL, B.; NORTHEMANN, W. Characterization of a linear epitope within the human pancreatic 64-kDa glutamic acid decarboxylase and its autoimmune recognition by sera from insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Eur. J. Biochem.*, 212: 597-603, 1993.

- MAYER, E. J.; HAMMAN, R. F.; GAY, E. C.; LEZOTTE, D. C.; SAVITZ, D. A.; KLINGENSMITH, G. J. Reduced risk of IDDM among breast-feed children. *Diabetes*, 37: 1625-32, 1988.
- METCALFE, M. A. & BAUM, J. D. Familial characteristics and insulin-dependent diabetes. *Arch. Dis. Child.*, 67: 731-6, 1992.
- MIYAZAKI, I. CHEUNG, R. K.; GAEDIGK, R.; HUI, M. F.; VANDERMEULEN, J.; RAJOTTE, R. V.; DOSCH, H. M. T cell activation and anergy to islet cell antigen in type 1 diabetes. *J. Immunol.*, 154: 1461-69, 1995.
- MOLVIG, J. A model of the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *Dan. Med. Bull.*, 39: 509-41, 1992.
- MONTE, C. W. JOHNSTON, C. S.; ROLL, L. E. Bovine serum albumin detected in infant formula is a possible trigger for insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Am. Diet. Assoc.*, 94: 314-61, 1994.
- MONTEIRO, C. A. *Saúde e nutrição das crianças de São Paulo: diagnóstico, contrastes sociais e tendências*. São Paulo, EDUSP, 1988.
- MUNTONI, S.; LODRO, S.; STABILINI, M.; STABILINI, L.; MUNTONI, S. Cow's milk consumption and IDDM incidence in Sardinia. *Diabetes Care*, 17: 346-7, 1994.

-
- NERUP, J.; MANDRUP-POULSEN, T.; MOLVIG, J.; SPINAS, G. A.; NIELSEN, J. H.; DINARELLO, C. A.; HANSEN, B. S.; PALMER, J. P. Pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) *In: Movig, J. A model of the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. Dan. Med. Bull.*, 39: 509-41, 1992.
- NIGRO, G.; CAMPEA, L.; DENOVELLIS, A.; ORSINI, M. Breast feeding and insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*, 1: 467, 1985.
- NORRIS, J. A bovine albumin peptide as a possible trigger of insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Endocrinol. Invest.*, 17: 565-69, 1994.
- NYSTRÖM, L.; DAHLQUIST, G.; ÖSTMAN, J.; WALL, S.; ARNQVIST, H.; BLOHMÉ, G.; LITHNER, F.; LITTORIN, B.; SCHERSTÉN, B.; WIBELL, L. Risk of developing insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) before 35 years of age: indications of climatological determinants for age at onset. *Int. J. Epidemiol.* 21: 352-8, 1992.
- OGRA, S. S. & OGRA, P. L. Immunologic aspects of human colostrum and milk. *J. Pediatr.*, 92: 546-9, 1978.
- PATRICK, S. L.; MOY, C. S.; LAPORTE, R. E. The world of insulin-dependent diabetes mellitus: what international epidemiologic studies reveal about the etiology and natural history IDDM. *Diabetes Metab. Rev.*, 5: 571-8, 1989.
- PATTERSON, C. C. & WAUGH, N. R. Urban/rural and deprivation differences in incidence and clustering of childhood diabetes in Scotland. *Int. J. Epidemiol.* 21: 108-17, 1992.

- PIETROPAOLO, M. A bovine albumin peptide as a possible trigger of insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Endocrinol. Invest.*, 17: 569-72, 1994.
- POCECCO, M.; MARINONI, G.; TONINI, G.; TEDESCO, F. Immunossupressive therapy in newly diagnosed diabetic children (comparison between two different strategies). *J. Endocrinol. Invest.*, 12: 143-4, 1989.
- POZZILLI, P. & BOTTAZZO, G. F. Coffee or sugar: wich is to blame in IDDM. *Diabetes Care*, 14: 144-5, 1991.
- RAMACHANDRAM, A.; SNEHALATHA, C.; JOSEPH, A.; VISWANATHAN, V.; VISWANATHAN, M. Maternal age and birth order of young IDDM pacients. A study from southern India. *Diabetes Care*, 16: 636-7, 1993.
- REECE, E. A.; HAGAY, Z.; HOBBS, J. C. Insulin-dependent diabetes mellitus and immunogenetics, maternal and fetal considerations. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 46: 255-63, 1991.
- RENNIE, J. Formula for diabetes? Cow's milk for infants may contribute to disease. *Sci. Am.*, 13, 1992.
- REWERS, M. The changing face of the Epidemiology of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM): research desings and models of disease causation. *Ann. Med.*, 23: 419-26, 1991.
- RICH, S.S. Epidemiology of IDDM. Is it needed? *Diabetes Care*, 12: 506-8, 1989.
- ROBERTS, S. S. New clues to IDDMs origin. *Diabetes Care*, 15: 137-9, 1992.

-
- ROBINSON, B. H.; DOSCH, H. M.; MARTIN, J. M.; AKERBLOM, H. K.; SAVILAHTI, E.; KNIP, M.; ILONEN, J. A model for the involvement of MHC class II proteins in the development of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in response to the bovin serum albumin peptides. *Diabetologia*, 36: 364-8, 1993.
- ROTHMAN, K. J. *Modern epidemiology*. Boston, Little Brown and Company, 1986.
- ROWLAND, M. G. M.; PAUL, A. A.; WHITEHEAD, R. G. Lactation and infant nutrition. *Dan. Med. Bull.* 37: 77-82, 1981.
- SALVILAHTI, E.; SAUKKONEN, T. T.; VIRTALA, E. T.; TUOMILEHTO, J.; ÅKERBLOM, H. K. Increased levels of cow's milk and β -lactoglobulin antibodies in young children with newly diagnosed IDDM. *Diabetes Care*, 16: 984-8, 1993.
- SALVILAHTI, E. Levels of antibodies to cow's milk and β -lactoglobulin associate with age at onset of clinical IDDM and type of infant-feeding. *Diabetes Care*, 17: 781-2, 1994.
- SCHLESSELMAN, J. J. *Case-control studies: design, conduct and analysis*. Oxford, Oxford University Press, 1982.
- SCHÖBER, E. Epidemiological aspects of childhood diabetes mellitus. *Pediatr Paedol.*, 27: 61-2, 1992.
- SCOTT, F. W. Cow milk and insulin-dependent diabetes mellitus: is there a relationship? *Am. J. Clin. Nutr.*, 51: 489-91, 1990.
- SHEARD, N. F. Cow's milk, diabetes and infant feeding. *Nutr. Rev.*, 51: 79-81, 1993.

-
- SHERBAUM, W. A. Etiology and pathogenesis of type I diabetes. *Horm. Metab. Res. Suppl.* 26: 111-6; 1992.
- SNEDECOR, G. W. & COCHRAN, W. G. *Statistical methods*. 8th ed. The Iowa University Press, 1989. p. 237-53.
- SOLTÈSZ, G.; JEGES, S.; DAHLQUIST, G.; HUGARIAN CHILDHOOD DIABETES EPIDEMIOLOGY STUDY GROUP Non-genetic risk determinants for type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in childhood. *Acta Paediatr.*, 83: 730-5, 1994.
- STATACORP. *Stata statistical software: release 4.0*. College Station, TX Stata Corporation, 1995.
- STRAND, F. T. Primary prevention of insulin-dependent diabetes mellitus: simple approaches using thermal modification of milk. *Med. Hypotheses*, 42: 110-4, 1994.
- SUMBURÈRU, D. Insulin-dependent diabetes mellitus: an etiologic model. *Med. Hypotheses*, 35: 363-8, 1991.
- TARN, A. C.; DEAN, B. M.; SCHWARZ, G.; THOMAZ, J. M.; INGRAM, D.; BOTTAZZO, G. F.; GALE, E. A. M. Predicting insulin-dependent diabetes. *Lancet*, 845-50, 1988.
- TELAHUN, M.; ABDULKADIR, J.; KEBEDE, E. The relation of early nutrition, infections and socio-economic factor to the development of childhood diabetes. *Ethiop. Med. J.* 32: 239-44, 1994.

-
- THOMPSON, J. S. & THOMPSON, M. W. *Genética médica*. Rio de Janeiro, Atheneu, 1976.
- TODD, J. A. A protective role of environment in the development of type I diabetes? *Diabet. Med.*, 8: 906-10, 1991.
- TRUCCO, M. Molecular mechanisms involved in the etiology and pathogenesis of autoimmune diseases. *Clin. Invest.* 70: 756-65, 1992.
- TUOMILEHTO, J.; REWERS, M.; REUNANEN, A.; LOUNAMAA, P.; TUOMILEHTO-WOLF, E.; AKERBOM, H. K. Increased trend in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in childhood in Finland - analysis of age, calendar time and birth cohort effects during 1965 to 1984. *Diabetologia*, 34: 282-7, 1991.
- TUOMILEHTO, J.; RODAR, T.; BRIGIS, G.; URBONAITE, B.; REWERS, M.; ADJAN, B.; CEPAITIS, Z.; REUNANEN, A.; TUOMILEHTO-WOLF, E.; WALCZAK, M. Comparison of the incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in childhood among five Baltic populations during 1983-1988. *Int. J. Epidemiol.* 21: 518-27, 1992.
- TUVENO, T.; DAHLQUIST, G.; FRISK, G.; BLOM, L.; FRIMAN, G.; LANDIN-OLSSON, M.; DIDERHOLM, H. The Swedish childhood diabetes study III: IgM against coxsackie B viruses in newly diagnosed type I (insulin-dependent) diabetic children - no evidence of increased antibody frequency. *Diabetologia*, 32: 745-7, 1989.
- VEEN, E. A. Epidemiology of diabetes mellitus and risk factors for end-organ disease. *Postgrad. Med. J.*, 64: 5-9, 1988.

- VERGE, C. F.; HOWARD, N. J.; IRWIG, L.; SIMPSON, J. M.; MACKERRAS, D.; SILINK, M. Environmental factors in childhood IDDM: a population-based case-control. *Diabetes Care*, 17: 1381-9, 1994.
- VIRTANEN, S. M.; RÄSÄNEN, L.; ARO, A.; LINSTRÖM, J.; SIPPOLA, H.; LOUNAMAA, R.; TOIVANEN, L.; TUOMILETHO, J.; ÄRKERBLON, H. K. Infant feeding in Finnish children < 7 yr of age with newly diagnosed IDDM. *Diabetes Care*, 14: 415-7, 1991.
- VIRTANEN, S. M.; RÄSÄNEN, L.; ARO, A.; YLÖNEN, K.; LOUNAMAA, R.; TUOMILEHTO, J.; ÄKERBLOM, H. K.; CHILDHOOD DIABETES IN FINLAND STUDY GROUP. Feeding in infancy and the risk of type 1 diabetes mellitus in Finnish children. *Diabet. Med.*, 9: 815-9, 1992.
- VIRTANEN, S. & ARO, A. Dietary factors in the aetiology of diabetes. *Ann. Med.*, 26: 469-78, 1994.
- VIRTANEN, S. M.; SAUKKONEN, T.; SAVILATHI, E.; YLÖNEN, K.; RÄSÄNEN, L.; ARO, A.; KNIP, M.; TUOMILEHTO, J.; ÄRKERBLON, H. K. and CHILDHOOD DIABETES IN FINLAND GROUP. Diet, cow's milk protein antibodies and the risk of IDDM in Finnish children. *Diabetologia*, 37: 381-7, 1994.
- WELSH, J.K. & MAY, J. T. Anti-infective properties of breast milk. *J. Pediatr.*, 94: 1-9, 1979.
- WHO DIAMOND PROJECT GROUP. Familial insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) epidemiology: standartization of data for DIAMOND Project. *Bull. World Health Organ.*, 69: 767-77, 1991.

YOON, J. W. The role of viruses and envirommental factors in the induction of diabetes. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 164: 95-123, 1990.

ZUÑIGA, H. P. P.; MONTEIRO, C. A. Uma nova hipótese para a ascensão da mortalidade infantil da cidade de São Paulo nos anos 60. *In: Monteiro, C. A. Velhos e novos males da saúde no Brasil: a evolução do país e de suas doenças.* São Paulo, Ed. Hugitec, 1995: 157-72.

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO

CARTA DE APRESENTAÇÃO DO ENTREVISTADOR

CARTA DE AGRADECIMENTO

São Paulo, ____ de _____ de 199 ____

Fui informada sobre os objetivos da pesquisa sobre "FATORES DE RISCO PARA O DIABETES MELLITUS INSULINO - DEPENDENTE" e concordo em fornecer as informações sobre meu filho _____, permitindo que elas sejam utilizadas na referida pesquisa.

Nome: _____

Assinatura: _____

Entrevistador: _____

Universidade São Paulo
Faculdade de Saúde Pública
Departamento de Epidemiologia

Prezada Sra.

_____, portador da carteira de identidade número _____, faz parte da equipe que trabalha na pesquisa sobre "FATORES DE RISCO PARA O DIABETES MELLITUS INSULINO-DEPENDENTE", que está sendo desenvolvida na Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, sob minha coordenação e responsabilidade do Professor Titular José Maria Pacheco de Souza. Certos de que poderemos contar com sua colaboração, agradeço em meu nome e em nome de toda a equipe.

São Paulo, de de 199

Suely Godoy Agostinho Gimeno

P.S.: Em caso de dúvidas sobre esta pesquisa, entre em contato conosco no Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública, pelo telefone 282.3886

ANEXO 2

QUESTIONÁRIO

Faculdade de Saúde Pública - USP (Departamento de Epidemiologia)

Nome do entrevistado: _____ Parentesco: _____

Nome da criança: _____

Endereço: _____

Telefone: _____

Entrevistador: _____ Controle de: _____

1. Condição: (0) Controle (1) Caso	_____
2. Número da ficha	_____
3. Data da entrevista: _____	____/____/____
4. Data de nascimento: _____ (11/11/11) Não sabe	____/____/____
5. Idade referida da criança (anos): _____ (99) Não sabe	_____
6. Sexo: (0) Feminino (1) Masculino	_____
7. Naturalidade da criança: País: _____ Estado: _____ Cidade: _____ (999) Não sabe	_____
8. Naturalidade da mãe: País: _____ Estado: _____ Cidade: _____ (999) Não sabe	_____
9. Naturalidade do pai: País: _____ Estado: _____ Cidade: _____ (999) Não sabe	_____
10. Última série que a criança concluiu: _____ série _____ grau (00) Nunca foi à escola (88) Não se aplica (< 7 anos) (99) Não sabe	_____
11. Última série que a mãe concluiu: _____ série () primário () ginásio () colegial () faculdade (00) Nunca foi à escola (99) Não sabe/não quis responder	_____
12. Última série que o pai concluiu: _____ série () primário () ginásio () colegial () faculdade (00) Nunca foi à escola (99) Não sabe/não quis responder	_____
13. Número de irmãos (filhos da mesma mãe e do mesmo pai): _____ vivos + _____ mortos = _____ total (99) Não sabe	_____
14. Ordem de nascimento (em relação aos filhos da mesma mãe e do mesmo pai): _____ (99) Não sabe / não quis responder	_____
15. Existência de irmão gêmeo da criança (0) Não (1) Sim (9) Não sabe	_____
16. Cor da pele da criança: (0) Branca (1) Negra (3) Parda (4) Amarela	_____
17. Número de pessoas residentes no domicílio (não incluir empregada se esta dormir no domicílio): _____ (99) Não sabe/não quis responder	_____

18. Renda familiar mensal: R\$ _____ (99.999) Não sabe/não quis responder (00.001) Atualmente estão todos desempregados (aplicações) (00.002) Atualmente estão todos desempregados (sem fonte de renda)	_____
19. Data de nascimento da mãe: _____ (11/11/11) Não sabe	____/____/____
20. Idade referida da mãe (anos): _____ (99) Não sabe	____
21. Data de nascimento do pai: _____ (11/11/11) Não sabe	____/____/____
22. Idade referida do pai (anos): _____ (99) Não sabe	____
23. Duração (em meses) da gestação da criança: _____ (99) Não sabe	____
24. Presença de rubéola durante a gravidez da criança (0) Não (1) Sim, no primeiro mês (2) Sim, no segundo mês (3) Sim, no terceiro mês (4) Sim, após o terceiro mês (5) Sim, mas não sabe em que mês (9) Não sabe	____
25. Peso da criança ao nascer (gramas): _____ (9999) Não sabe	_____
26. Comprimento da criança ao nascer (em cm): _____ (99,9) Não sabe	____, ____
27. Na maternidade o médico comentou a respeito de alguma doença na criança? (0000) Não (9999) Não sabe () Sim (especificar a doença): _____	_____
28. Na maternidade a criança ficou: (0) Quarto (alojamento conjunto) (1) Berçário (9) Não sabe	____
29. Na maternidade a criança recebeu outro leite que não o materno (0) Não (1) Sim (9) Não sabe	____
30. A criança teve catapora? (0) Não (1) Sim (9) Não sabe	____
31. A criança teve caxumba? (0) Não (1) Sim (9) Não sabe	____
32. A criança teve sarampo? (0) Não (1) Sim (9) Não sabe	____
33. A criança teve outras doenças na infância? (0) Não (9) Não sabe (1) Sim (especificar) _____	____
34. A criança teve episódios graves de diarreia no primeiro ano de vida (0) Não (1) Sim (9) Não sabe	____
35. A criança recebeu vacina contra pólio (0) Não (1) Sim (9) Não sabe	____
36. A criança recebeu vacina tríplice (0) Não (1) Sim (9) Não sabe	____
37. A criança recebeu vacina contra sarampo (0) Não (1) Sim (9) Não sabe	____
38. A criança recebeu vacina B.C.G. (0) Não (1) Sim (9) Não sabe	____
39. A criança recebeu vacina contra rubéola (0) Não (1) Sim (9) Não sabe	____

40. Data do diagnóstico do diabetes: _____ (01/11/11) Não se aplica, a criança é controle (11/11/11) Não sabe	____ / ____ / ____
41. A criança tinha muita sede ou urinava muito dias antes do diagnóstico de diabetes? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Não sabe	_____
42. A criança sentia muita fome dias antes do diagnóstico de diabetes? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Não sabe	_____
43. A criança perdeu peso dias antes do diagnóstico de diabetes? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Não sabe	_____
44. A criança apresentou outros sintomas (que não citados nas questões 41, 42 e 43) quando o diagnóstico do diabetes foi feito? (0) Não (8) Não se aplica (9) Não sabe (1) Sim (especificar): _____	_____
45. Data da primeira aplicação de insulina: _____ (01/11/11) Não se aplica, a criança é controle (11/11/11) Não sabe	____ / ____ / ____
46. O diagnóstico do diabetes foi feito em consultório médico? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Não sabe	_____
47. O diagnóstico do diabetes foi feito em centro de saúde? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Não sabe	_____
48. O diagnóstico do diabetes foi feito em hospital? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Não sabe	_____
49. Tipo de insulina utilizada: _____ (88) Não se aplica (99) Não sabe	_____
50. Número de vezes que a criança toma insulina ao dia: _____ (8) Não se aplica (99) Não sabe	_____
51. A criança faz acompanhamento médico em centro de saúde? (0) Não (1) Sim (9) Não sabe	_____
52. A criança faz acompanhamento médico em consultório? (0) Não (1) Sim (9) Não sabe	_____
53. A criança faz acompanhamento médico em hospital? (0) Não (1) Sim (9) Não sabe	_____
54. Resultado do último exame de glicemia (últimos três meses): _____ (990) Não se aplica (999) Não sabe	_____
55. Resultado do último exame de hemoglobina glicosilada (últimos três meses): _____ (990,0) Não se aplica (999,9) Não sabe	_____, ____
56. A criança já foi internada em hospital por causa do diabetes (excluir, se houve, a internação no momento do diagnóstico do diabetes)? (0) Não (1) Sim, 1 vez (2) Sim, 2 vezes (3) Sim, 3 vezes ou mais (8) Não se aplica (9) Não sabe	_____
57. A criança apresenta problemas de visão provocados pelo diabetes? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Não sabe	_____
58. A criança apresenta problemas de circulação provocados pelo diabetes? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Não sabe	_____
59. A criança apresenta problemas nos rins provocados pelo diabetes? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Não sabe	_____

60. A criança apresenta problemas de nervos provocados pelo diabetes? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica (9) Não sabe	_____
61. A mãe da criança tem diabetes tipo 1 ou juvenil (toma insulina diariamente)? (0) Não (1) Sim (9) Não sabe	_____
62. A mãe da criança tem diabetes tipo 2 ou adulto (não toma insulina)? (0) Não (1) Sim (9) Não sabe	_____
63. O pai da criança tem diabetes tipo 1 ou juvenil (toma insulina diariamente)? (0) Não (1) Sim (9) Não sabe	_____
64. O pai da criança tem diabetes tipo 2 ou adulto (não toma insulina)? (0) Não (1) Sim (9) Não sabe	_____
65. A criança tem irmão(s) com diabetes tipo 1 ou juvenil (toma insulina diariamente)? (0) Não (1) Sim, irmão(s) por parte dos mesmos pais (2) Sim, por parte de pai (3) Sim, por parte da mãe (9) Não sabe	_____
66. A criança tem irmão(s) com diabetes tipo 2 ou adulto (não toma insulina)? (0) Não (1) Sim, irmão(s) por parte dos mesmos pais (2) Sim, por parte de pai (3) Sim, por parte da mãe (9) Não sabe	_____
67. Peso atual da criança (quilos): _____ (999,9) Não foi pesado	_____
68. Altura atual da criança (centímetros): _____ (999,9) Não foi medido	_____
69. A criança foi amamentada ao seio? (0000) Não () Sim, iniciou com (idade): _____ (9999) Não sabe	_____
70. Idade em que a criança parou de tomar leite de peito: _____ (8888) Não se aplica (9999) Não sabe	_____
71. A criança recebeu leite de soja, de trigo ou outro leite vegetal? (0000) Não () Sim, iniciou com (idade): _____ (9999) Não sabe	_____
72. Idade em que a criança parou de tomar leite de soja, de trigo ou vegetal: _____ (8888) Não se aplica (9999) Não sabe	_____
73. A criança recebeu leite em pó (excluir o leite de soja em pó) ou de vaca? (0000) Não () Sim, iniciou com (idade): _____ (9999) Não sabe	_____
74. Idade em que a criança parou de tomar leite em pó ou de vaca: _____ (8888) Não se aplica (9990) Ainda toma (9999) Não sabe	_____
75. Idade que a criança recebeu pela primeira vez gema de ovo: _____ (0000) Nunca (9999) Não sabe	_____
76. Idade que a criança recebeu pela primeira vez suco de laranja: _____ (0000) Nunca (9999) Não sabe	_____
77. Idade que a criança recebeu pela primeira vez fruta natural: _____ (0000) Nunca (9999) Não sabe	_____
78. Idade que a criança recebeu pela primeira vez caldo de feijão: _____ (0000) Nunca (9999) Não sabe	_____
79. Idade que a criança recebeu pela primeira vez feijão completo: _____ (0000) Nunca (9999) Não sabe	_____
80. Idade que a criança recebeu pela primeira vez arroz ou macarrão: _____ (0000) Nunca (9999) Não sabe	_____

81. Idade que a criança recebeu pela primeira vez verdura de folha: _____ (0000) Nunca (9999) Não sabe	_____
82. Idade que a criança recebeu pela primeira vez legumes: _____ (0000) Nunca (9999) Não sabe	_____
83. Idade que a criança recebeu pela primeira vez raízes ou tubérculos: _____ (0000) Nunca (9999) Não sabe	_____
84. Idade que a criança recebeu pela primeira vez mingau com cereais: _____ (0000) Nunca (9999) Não sabe	_____
85. Idade que a criança recebeu pela primeira vez iogurte ou danoninho: _____ (0000) Nunca (9999) Não sabe	_____
86. Idade que a criança recebeu pela primeira vez queijo: _____ (0000) Nunca (9999) Não sabe	_____
87. Idade que a criança recebeu pela primeira vez carne(vaca, peixe ou frango): _____ (0000) Nunca (9999) Não sabe	_____

ANEXO 3

MANUAL DO ENTREVISTADOR
MANUAL DE CODIFICAÇÃO DO QUESTIONÁRIO

Universidade São Paulo
Faculdade de Saúde Pública
Departamento de Epidemiologia

Manual do entrevistador

Pesquisa: Fatores de risco para o DMID

1. Agendamento das entrevistas

O primeiro contato telefônico deverá ser feito com a mãe da criança. Os objetivos da pesquisa deverão ser esclarecidos assim com ser fornecido o número de telefone da FSP para eventual contato.

OBS: As entrevistas somente poderão ser feitas com a mãe da criança. Serão incluídos no estudo os casos com até 18 anos no momento da entrevista.

2. Material

O entrevistador deverá levar: cartas de apresentação e de agradecimento, termo de consentimento, questionário, balança e antropômetro.

3. Seleção dos controles

Cada criança com diabetes deverá ter, como par, uma criança sem diabetes, que será escolhida entre os vizinhos do caso (mesmo prédio, condomínio, rua, quarteirão ou bairro). O controle deverá ter as seguintes características:

- . não ter DIABETES (tipo 1 ou 2)
- . não ter irmão gêmeo
- . não ter má formação congênita
- . ter mãe viva e que concorde em participar do estudo
- . ser do mesmo sexo que o caso
- . ser de origem asiática se o caso assim o for (japonês, chinês, etc)
- . idade entre ± 3 meses em relação ao caso se ele tiver até 2 anos
- . idade entre ± 6 meses em relação ao caso se ele tiver de 2 a 6 anos
- . idade entre ± 1 anos em relação ao caso se ele tiver mais de 6 anos

4. Questionário

O questionário é composto por cabeçalho para identificação da criança, 87 questões (primeira coluna) e campos para codificação (segunda coluna). Siga atentamente as instruções e não se esqueça que o questionário deverá ser preenchido com letra legível e sem abreviaturas.

No momento da entrevista deverá ser utilizado apenas os campos da primeira coluna para o registro da informação completa referida pela mãe. Para questões de múltipla escolha o entrevistador deverá **assinalar com um X** a alternativa referida pela mãe.

O entrevistador deverá codificar aquelas questões que estiverem relacionadas como de sua responsabilidade apenas após a entrevista e, para tal, deverá consultar o manual de codificação.

OBSERVAÇÕES

- . Solicitar o registro de nascimento ou carteira de identidade para o registro das datas de nascimento da criança, de sua mãe e de seu pai
- . Somar todos os rendimentos de todas as pessoas que trabalham e residem no domicílio (excluir empregada)
- . Solicitar a carteira de vacinas da criança

CODIFICAÇÃO (SEGUNDA COLUNA DO QUESTIONÁRIO)

É de responsabilidade do entrevistador codificar as seguintes questões: 1; de 3 a 26; de 28 a 43; de 45 a 48; de 50 a 53; de 56 a 68.

5. Medidas antropométricas

5.1. Peso: a balança deverá ser colocada no chão, em local plano. A criança deve ser pesada sem sapato e com a menor quantidade de roupa possível (roupa leve). O entrevistador deverá ter o cuidado de tarar a balança antes de efetuar a pesagem. Deverá ser considerado apenas uma casa decimal após a vírgula.

5.2. Altura: escolha um local no domicílio onde a parede seja lisa, sem rodapé e, de preferência, com azulejo. Com o pé estique toda a fita e fixe a trena na parede com fita adesiva. Posicione a criança observando que ela deve estar em pé, sem sapato, sem tiaras ou fitas no cabelo, olhando para o horizonte e com os ombros retos. Posicione a trena sob a cabeça da criança e faça a leitura da altura (cm)

Universidade São Paulo
Faculdade de Saúde Pública
Departamento de Epidemiologia

Manual para codificação do questionário

Pesquisa: Fatores de risco para o DMID

UTILIZAR OS CAMPOS DA SEGUNDA COLUNA PARA CODIFICAÇÃO DAS QUESTÕES

1. Condição: 0 se a criança for controle e 1 se for caso

2. Esse campo não deve ser preenchido no momento da entrevista (numeração sequencial).

3. Anotar o dia, mês e ano da entrevista

4, 19 e 21. Data do nascimento da criança, da mãe ou do pai: registrar a data do nascimento ou usar o código 11/11/11 se não tiver a informação. Em caso de informação incompleta registrar mês 07 e dia 15 (ou 14)

5, 20 e 22. Idade referida da criança, da mãe ou do pai: registrar a idade ou usar o código 99 para não sabe

6. Sexo da criança: 0 se a criança for do sexo feminino e 1 se for masculino

7, 8 e 9. Naturalidade da criança, da mãe ou do pai: utilizar o quadro abaixo

PAÍS OU CONTINENTE	CÓDIGO	REGIÃO NORTE	CÓDIGO
BRASIL, NÃO SABE O ESTADO	000	ACRE	011
AMÉRICA DO SUL	100	AMAZONAS	012
AMÉRICA CENTRAL	200	RONDÔNIA	013
AMÉRICA DO NORTE	300	RORAIMA	014
EUROPA	400	PARÁ	015
ÁFRICA	500	AMAPÁ	016
ÁSIA	600	TOCANTINS	017
OCEANIA	700		
NÃO SABE	999		

REGIÃO NORDESTE	CÓDIGO	REGIÃO SUDESTE	CÓDIGO
MARANHÃO	021	MINAS GERAIS	031
PIAUI	022	ESPIRITO SANTO	032
CEARA	023	SÃO PAULO	033
RIO GRANDE DO NORTE	024	RIO DE JANEIRO	034
PARAÍBA	025	MUNICÍPIO DE SÃO PAULO	035
PERNAMBUCO	026		
ALAGOAS	027		
BAHIA	028		
SERGIPE	029		

REGIÃO SUL	CÓDIGO	REGIÃO CENTRO-OESTE	CÓDIGO
PARANÁ	041	MATO GROSSO DO SUL	051
SANTA CATARINA	042	MATO GROSSO	052
RIO GRANDE DO SUL	043	GOIÁS	053
		DISTRITO FEDERAL	054

10, 11 E 12. Última série que a criança, mãe ou pai concluiu

Nunca foi à escola	00
Não se aplica (menor de 7 anos)	88
Não sabe/não quis responder	99
Primeira série do primeiro grau	11
Segunda série do primeiro grau	12
Terceira série do primeiro grau	13
Quarta série do primeiro grau	14
Quinta série do primeiro grau	15
Sexta série do primeiro grau	16
Sétima série do primeiro grau	17
Oitava série do primeiro grau	18
Primeira série do segundo grau	21
Segunda série do segundo grau	22
Terceira série do segundo grau	23
Primeira série do terceiro grau	31
Segunda série do terceiro grau	32
Terceira série do terceiro grau	33
Quarta série do terceiro grau	34
Quinta série do terceiro grau	35
Sexta série do terceiro grau	36

13. Número de irmãos (mesmos pais): registrar o número total de irmãos (vivos + mortos) ou código 99 se a resposta for não sabe/não quis responder

14. Ordem de nascimento da criança (mesmos pais): registrar o número de ordem ou o código 99 se a resposta for não sabe/não quis responder

15. Irmão gêmeo: 0 se a criança não tiver irmão gêmeo seu, 1 se tiver ou 9 se não sabe

16. Cor da pele: 0 para branca, 1 para negra, 2 para parda e 3 para amarela

17. Número de residentes (excluir empregada): registrar o número total de moradores ou 99 se não sabe/não quis responder

18. Renda: registrar o valor em Reais ou

99.999 se não sabe/não quis responder

00.001 para atualmente desempregados mas com fonte de renda

00.002 para atualmente desempregados mas sem fonte de renda

OBS: É possível que seja necessário levantar o número total de pessoas que trabalham e os rendimentos de cada uma para depois somá-los.

23. Duração da gestação (meses completos): registrar o tempo ou o código 99 se não sabe

24. Presença de rubéola: registrar

0 para não

1 para sim, no primeiro mês

2 para sim, no segundo mês

3 para sim, no terceiro mês

9 se não sabe

25. Peso ao nascer: registrar o valor referido ou o código 9999 para não sabe

26. Comprimento ao nascer: registrar o valor referido ou o código 99,9 para não sabe

27. Código do CID

28 até 39. Registrar o código assinalado no questionário

40 e 45. Registrar a data ou 11/11/11 para não sabe ou 01/11/11 para não se aplica. Se a informação for incompleta considerar mês 07 e dia 15 (ou 14)

41, 42, 43. Registrar o código assinalado no questionário

44. Outros sintomas: registra o código 0 para não, 1 para sim, 8 para não se aplica e 9 para não sabe

46, 47, 48. Registrar o código assinalado no questionário

49. Tipo de insulina

Não se aplica	88
Não sabe	99
humana (rápida)	01
humana (intermediária)	02
humana (lenta)	03
bovina (rápida)	04
bovina (intermediária)	05
bovina (lenta)	06
suína (rápida)	07
suína (intermediária)	08
suína (lenta)	09
2 tipos (mesmo tipo de ação)	10
3 tipos ou + (mesmo tipo de ação)	11
mesmo tipo de insulina (rápida e intermediária)	12
mesmo tipo de insulina (ação rápida e lenta)	13
mesmo tipo de insulina (ação lenta e intermediária)	14
mesmo tipo de insulina com diferentes combinações de tempo de ação	15
diferentes tipo de insulina com diferentes combinações de tempo de ação	16
insulina mista (intermediária)	17
insulina mista (rápida)	18

50 até 73: Registrar o código assinalado no questionário

74 a 87: Registrar a idade em dias. Considerar:

Ao nascer	0001
Nunca	0000
Não sabe	9999
Não se aplica	8888
1 mês	30 dias
2 meses	60 dias
3 meses	91 dias
4 meses	121 dias
5 meses	151 dias
6 meses	183 dias
7 meses	213 dias
8 meses	243 dias
9 meses	274 dias
10 meses	304 dias
11 meses	334 dias
12 meses	365 dias

ANEXO 4

CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA

CÁLCULO DO PODER DO TESTE

CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA

Utilizou-se o procedimento descrito por SCHLESSELMAN (1982) para es-

tudos caso-controle pareados. Assim $n = \frac{\left(\frac{Z_\alpha}{2} + Z_\beta \sqrt{pq}\right)^2}{\left(p - \frac{1}{2}\right)^2}$, onde

n representa o número de pares discordantes quanto a exposição em estudo

$$p = \frac{OR}{1 + OR} \quad \text{e} \quad q = 1 - p$$

Z_α e Z_β são os valores da distribuição normal correspondentes a α e β

A probabilidade de ocorrência desses pares discordantes na amostra é

$$P(n) = P(Z_{01} + Z_{10}) = \Pi_0(1 - \Pi_1) + \Pi_1(1 - \Pi_0), \text{ onde}$$

$$\Pi_1 = \frac{\Pi_0 \times OR}{[1 + \Pi_0(OR - 1)]} \text{ representa a proporção de expostos entre os doentes}$$

OR representa o valor mínimo do *odds ratio* à ser detectado

Π_0 representa a proporção de expostos na população

Z_{01} representa o número de pares em que apenas o controle é exposto ao fator de estudo

Z_{10} representa o número de pares em que apenas o caso é exposto ao fator de estudo

$$P(n) = \frac{n}{N}, \text{ onde } N \text{ representa o número total de pares da amostra}$$

Assim, fixando-se

$$\Pi_0 = 7\%$$

$$\alpha = 5\% \text{ (monocaudal)}$$

$$\beta = 10\%$$

$$\text{odds ratio (OR)} = 2,0$$

seriam necessários 385 casos e igual número de controles. Como foi possível entrevistar 346 casos e 346 controles, procedeu-se, então, ao cálculo do poder do teste obtido para este tamanho de amostra.

CÁLCULO DO PODER DO TESTE

Como $P(n) = 0,182$ e $N = 346$, então,

$$n = 62,972 (\sim 63)$$

Isolando Z_β na fórmula abaixo,

$$n = \frac{\left(\frac{Z_\alpha}{2} + Z_\beta \sqrt{pq}\right)^2}{\left(p - \frac{1}{2}\right)^2}, \text{ encontra-se um poder do teste} = 87\%$$

ANEXO 5

TÁBUA DE VIDA

. ltable exclusiv censura, by (caco) interval(0, 7, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 365, 730)

Interval	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]	
Controles							
0 - 7	345	26	0	0.9246	0.0142	0.8913	- 0.9481
7 - 15	319	16	0	0.8783	0.0176	0.8389	- 0.9085
15 - 30	303	27	0	0.8000	0.0215	0.7538	- 0.8385
30 - 60	276	46	0	0.6667	0.0254	0.6142	- 0.7137
60 - 90	230	75	0	0.4493	0.0268	0.3962	- 0.5009
90 - 120	155	92	0	0.1826	0.0208	0.1439	- 0.2251
120 - 150	63	31	0	0.0928	0.0156	0.0651	- 0.1262
150 - 180	32	9	0	0.0667	0.0134	0.0436	- 0.0963
180 - 365	23	22	0	0.0029	0.0029	0.0003	- 0.0153
365 - 730	1	1	0	0.0000	.	.	- .
Casos							
0 - 7	344	53	0	0.8459	0.0195	0.8033	- 0.8800
7 - 15	291	12	0	0.8110	0.0211	0.7655	- 0.8486
15 - 30	279	23	0	0.7442	0.0235	0.6946	- 0.7870
30 - 60	256	56	0	0.5814	0.0266	0.5274	- 0.6315
60 - 90	200	67	0	0.3866	0.0263	0.3352	- 0.4378
90 - 120	133	86	0	0.1366	0.0185	0.1028	- 0.1752
120 - 150	47	24	0	0.0669	0.0135	0.0437	- 0.0965
150 - 180	23	4	0	0.0552	0.0123	0.0345	- 0.0829
180 - 365	19	18	0	0.0029	0.0029	0.0003	- 0.0153
365 - 730	1	1	0	0.0000	.	.	- .

. ltable idleite censura, by (caco) interval(0, 7, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 365, 730)

Interval	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]	
Controles							
0 - 7	346	22	0	0.9364	0.0131	0.9050	- 0.9577
7 - 15	324	13	0	0.8988	0.0162	0.8620	- 0.9263
15 - 30	311	26	0	0.8237	0.0205	0.7793	- 0.8600
30 - 60	285	35	0	0.7225	0.0241	0.6721	- 0.7666
60 - 90	250	43	0	0.5983	0.0264	0.5446	- 0.6478
90 - 120	207	78	0	0.3728	0.0260	0.3220	- 0.4236
120 - 150	129	36	0	0.2688	0.0238	0.2232	- 0.3163
150 - 180	93	17	0	0.2197	0.0223	0.1777	- 0.2646
180 - 365	76	62	0	0.0405	0.0106	0.0232	- 0.0650
365 - 730	14	13	0	0.0029	0.0029	0.0003	- 0.0152
730 - .	1	1	0	0.0000	.	.	- .
Casos							
0 - 7	344	48	0	0.8605	0.0187	0.8192	- 0.8930
7 - 15	296	12	0	0.8256	0.0205	0.7812	- 0.8618
15 - 30	284	19	0	0.7703	0.0227	0.7222	- 0.8113
30 - 60	265	47	0	0.6337	0.0260	0.5804	- 0.6822
60 - 90	218	37	0	0.5262	0.0269	0.4720	- 0.5774
90 - 120	181	64	0	0.3401	0.0255	0.2905	- 0.3903
120 - 150	117	37	0	0.2326	0.0228	0.1894	- 0.2784
150 - 180	80	6	0	0.2151	0.0222	0.1734	- 0.2599
180 - 365	74	63	0	0.0320	0.0095	0.0170	- 0.0546
365 - 730	11	9	0	0.0058	0.0041	0.0012	- 0.0195
730 - .	2	2	0	0.0000	.	.	- .

ANEXO 6

ANÁLISE BRUTA
ANÁLISE MULTIVARIADA

. clogit caco grex, str(par) or

Iteration 0: Log Likelihood = -239.82892

Iteration 1: Log Likelihood = -237.91342

Iteration 2: Log Likelihood = -237.91331

Conditional logistic regression

Number of obs = 692

chi2(1) = 3.83

Prob > chi2 = 0.0503

Pseudo R2 = 0.0080

Log Likelihood = -237.91331

caco	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
grex	.9968334	.0016246	-1.946	0.052	.9936544 - 1.000023

. clogit caco grleite, str(par) or

Iteration 0: Log Likelihood = -239.82892

Iteration 1: Log Likelihood = -236.3128

Iteration 2: Log Likelihood = -236.31195

Conditional logistic regression

Number of obs = 692

chi2(1) = 7.03

Prob > chi2 = 0.0080

Pseudo R2 = 0.0147

Log Likelihood = -236.31195

caco	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
grleite	.9948913	.0019444	-2.621	0.009	.9910877 - .9987096

. mcc leihcaso leihcont

		Controls		Total
Cases		Exposed	Unexposed	
Exposed		22	52	74
Unexposed		37	170	207
Total		59	222	281

McNemar's chi2(1) = 2.53 Pr>chi2 = 0.1118

Proportion with factor

Cases	.2633452	
Controls	.2099644	[95% conf. interval]

difference .0533808 -.0156829 .1224445

ratio 1.254237 .9480891 1.659244

rel. diff. .0675676 -.0128589 .147994

odds ratio 1.405405 .9047778 2.203037 (exact)

. mcc orca orco

		Controls		Total
Cases		Exposed	Unexposed	
Exposed		20	45	65
Unexposed		68	213	281
Total		88	258	346

McNemar's chi2(1) = 4.68 Pr>chi2 = 0.0305

Proportion with factor

Cases	.1878613	
Controls	.2543353	[95% conf. interval]

difference	-.066474	-.1291713	-.0037767	
ratio	.7386364	.5607786	.9729038	
rel. diff.	-.0891473	-.1734246	-.0048699	
odds ratio	.6617647	.443477	.9786594	(exact)

mcc recaso recont

Cases	Controls		Total
	Exposed	Unexposed	
Exposed	14	30	44
Unexposed	33	269	302
Total	47	299	346

McNemar's chi2(1) = 0.14 Pr>chi2 = 0.7055
 Proportion with factor
 Cases .1271676
 Controls .1358382 [95% conf. interval]
 difference -.0086705 -.0565131 .039172
 ratio .9361702 .6649456 1.318025
 rel. diff. -.0100334 -.062323 .0422561
 odds ratio .9090909 .5355613 1.538843 (exact)

. mcc idm35ca idm35co

Cases	Controls		Total
	Exposed	Unexposed	
Exposed	1	26	27
Unexposed	29	290	319
Total	30	316	346

McNemar's chi2(1) = 0.16 Pr>chi2 = 0.6858
 Proportion with factor
 Cases .0780347
 Controls .0867052 [95% conf. interval]
 difference -.0086705 -.0535608 .0362198
 ratio .9 .5400545 1.499849
 rel. diff. -.0094937 -.0557099 .0367225
 odds ratio .8965517 .5072526 1.575688 (exact)

mcc esmlgca esmlgco

Cases	Controls		Total
	Exposed	Unexposed	
Exposed	35	36	71
Unexposed	50	225	275
Total	85	261	346

McNemar's chi2(1) = 2.28 Pr>chi2 = 0.1311
 Proportion with factor
 Cases .2052023
 Controls .2456647 [95% conf. interval]
 difference -.0404624 -.095711 .0147861

ratio	.8352941	.6610402	1.055482	
rel. diff.	-.0536398	-.1251229	.0178432	
odds ratio	.72	.4558921	1.12715	(exact)

. mcc esp1gca esp1gco

Cases	Controls		Total
	Exposed	Unexposed	
Exposed	26	44	70
Unexposed	40	236	276
Total	66	280	346

McNemar's chi2(1) = 0.19 Pr>chi2 = 0.6625

Proportion with factor

Cases	.2023121	
Controls	.1907514	[95% conf. interval]

difference	.0115607	-.0432324	.0663538
ratio	1.060606	.8142881	1.381434
rel. diff.	.0142857	-.0494093	.0779807
odds ratio	1.1	.7000553	1.732402

(exact)

. mcc rubcaso rubcont

Cases	Controls		Total
	Exposed	Unexposed	
Exposed	0	1	1
Unexposed	4	334	338
Total	4	335	339

McNemar's chi2(1) = 1.80 Pr>chi2 = 0.1797

Proportion with factor

Cases	.0029499	
Controls	.0117994	[95% conf. interval]

difference	-.0088496	-.0246931	.006994
ratio	.25	.0279427	2.236723
rel. diff.	-.0089552	-.0220961	.0041856
odds ratio	.25	.005104	2.526171

(exact)

. mcc gestcaso gestcont

Cases	Controls		Total
	Exposed	Unexposed	
Exposed	6	28	34
Unexposed	29	279	308
Total	35	307	342

McNemar's chi2(1) = 0.02 Pr>chi2 = 0.8946

Proportion with factor

Cases	.0994152	
Controls	.1023392	[95% conf. interval]

difference	-.002924	-.0491141	.0432662
ratio	.9714286	.6325836	1.491777
rel. diff.	-.0032573	-.0515358	.0450211

odds ratio .9655172 .5538281 1.681798 (exact)

. mcc diarcaso diarcont

Cases	Controls		Total
	Exposed	Unexposed	
Exposed	9	40	49
Unexposed	40	246	286
Total	49	286	335

McNemar's chi2(1) = 0.00 Pr>chi2 = 1.0000

Proportion with factor

Cases	.1462687		
Controls	.1462687	[95% conf. interval]	
difference	0	-.0553148	.0553148
ratio	1	.6992379	1.430129
rel. diff.	0	-.0612953	.0612953
odds ratio	1	.6292761	1.589128

(exact)

. mcc vacaso vacont

Cases	Controls		Total
	Exposed	Unexposed	
Exposed	5	22	27
Unexposed	18	301	319
Total	23	323	346

McNemar's chi2(1) = 0.40 Pr>chi2 = 0.5271

Proportion with factor

Cases	.0780347		
Controls	.066474	[95% conf. interval]	
difference	.0115607	-.0271351	.0502565
ratio	1.173913	.7138462	1.930488
rel. diff.	.0123839	-.0257551	.0505229
odds ratio	1.222222	.6263003	2.41675

(exact)

. mcc virocaso virocont

Cases	Controls		Total
	Exposed	Unexposed	
Exposed	193	58	251
Unexposed	66	29	95
Total	259	87	346

McNemar's chi2(1) = 0.52 Pr>chi2 = 0.4725

Proportion with factor

Cases	.7254335		
Controls	.7485549	[95% conf. interval]	
difference	-.0231214	-.0890432	.0428004
ratio	.969112	.8896076	1.055722
rel. diff.	-.091954	-.3540992	.1701911
odds ratio	.8787879	.6070877	1.270063

(exact)

. mcc DMIDca DMIDco

Cases	Controls		Total
	Exposed	Unexposed	
Exposed	0	16	16
Unexposed	8	316	324
Total	8	332	340

McNemar's chi2(1) = 2.67 Pr>chi2 = 0.1025

Proportion with factor

Cases	.0470588		
Controls	.0235294	[95% conf. interval]	
difference	.0235294	-.0075415	.0546003
ratio	2	.855951	4.673165
rel. diff.	.0240964	-.0044742	.052667
odds ratio	2	.8070588	5.4

(exact)

. mcc DMNIDca DMNIDco

Cases	Controls		Total
	Exposed	Unexposed	
Exposed	1	12	13
Unexposed	9	318	327
Total	10	330	340

McNemar's chi2(1) = 0.43 Pr>chi2 = 0.5127

Proportion with factor

Cases	.0382353		
Controls	.0294118	[95% conf. interval]	
difference	.0088235	-.0205177	.0381648
ratio	1.3	.5913297	2.857965
rel. diff.	.0090909	-.0180023	.0361841
odds ratio	1.333333	.5160745	3.577267

(exact)

. mcc com01ca com01co

Cases	Controls		Total
	Exposed	Unexposed	
Exposed	33	59	92
Unexposed	67	187	254
Total	100	246	346

McNemar's chi2(1) = 0.51 Pr>chi2 = 0.4760

Proportion with factor

Cases	.265896		
Controls	.2890173	[95% conf. interval]	
difference	-.0231214	-.0895503	.0433075
ratio	.92	.7314305	1.157184
rel. diff.	-.0325203	-.123396	.0583553
odds ratio	.880597	.6099323	1.268235

(exact)

. mcc pcase pcont

Cases	Controls		Total
	Exposed	Unexposed	
Exposed	3	29	32
Unexposed	28	632	660
Total	31	661	692

McNemar's chi2(1) = 0.02 Pr>chi2 = 0.8946

Proportion with factor

Cases	.0462428		
Controls	.0447977	[95% conf. interval]	
difference	.0014451	-.0213833	.0242734
ratio	1.032258	.645281	1.651306
rel. diff.	.0015129	-.0208566	.0238823
odds ratio	1.035714	.5946016	1.805614 (exact)

. clogit caco ex7d1 ex7d2 idg01 esmlg rubeo antcDMID ordem, str(par) or

Note: some strata dropped due to all positive or negative outcomes.

Iteration 0: Log Likelihood = -235.67004

Iteration 1: Log Likelihood = -225.62112

Iteration 2: Log Likelihood = -225.42989

Iteration 3: Log Likelihood = -225.42553

Iteration 4: Log Likelihood = -225.42552

Conditional logistic regression

Number of obs = 686

chi2(7) = 20.49

Prob > chi2 = 0.0046

Pseudo R2 = 0.0435

Log Likelihood = -225.42552

caco	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
ex7d1	1.9763560	.5214735	2.582	0.010	1.178339 - 3.314819
ex7d2	1.0899090	.1853016	0.506	0.613	.781039 - 1.520925
idg01	.7799719	.3455141	-0.561	0.575	.327349 - 1.858431
esmlg	.8352881	.1900012	-0.791	0.429	.534829 - 1.304540
rubeo	.1638992	.1758107	-1.686	0.092	.020022 - 1.341653
antcDMID	2.3439900	1.0526650	1.897	0.058	.972050 - 5.652269
ordem	.7344354	.1481366	-1.530	0.126	.494613 - 1.090541

. clogit caco ex7d1 ex7d2 esmlg rubeo antcDMID ordem, str(par) or

Note: some strata dropped due to all positive or negative outcomes.

Iteration 0: Log Likelihood = -235.67004

Iteration 1: Log Likelihood = -225.777

Iteration 2: Log Likelihood = -225.588

Iteration 3: Log Likelihood = -225.58366

Iteration 4: Log Likelihood = -225.58366

Conditional logistic regression

Number of obs = 686

chi2(6) = 20.17

Prob > chi2 = 0.0026

Pseudo R2 = 0.0428

Log Likelihood = -225.58366

caco	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
ex7d1	1.9785100	.5215672	2.588	0.010	1.180179 - 3.316872
ex7d2	1.1005600	.1860755	0.567	0.571	.7901291 - 1.532960
esmlg	.8328190	.1894848	-0.804	0.421	.5331917 - 1.300822
rubeo	.1634562	.1753205	-1.689	0.091	.0199718 - 1.337785
antcDMID	2.3425070	1.0513630	1.897	0.058	.9719524 - 5.645686
ordem	.7421632	.1489712	-1.486	0.137	.5007736 - 1.099911

. clogit caco ex7d1 ex7d2 rubeo antcDMID ordem, str(par) or

Note: some strata dropped due to all positive or negative outcomes.

Iteration 0: Log Likelihood = -235.67004

Iteration 1: Log Likelihood = -226.0954

Iteration 2: Log Likelihood = -225.91253

Iteration 3: Log Likelihood = -225.90833

Iteration 4: Log Likelihood = -225.90833

Conditional logistic regression

Number of obs = 686

chi2(5) = 19.52

Prob > chi2 = 0.0015

Pseudo R2 = 0.0414

Log Likelihood = -225.90833

caco	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
ex7d1	1.998551	.5263408	2.629	0.009	1.1927290 - 3.348796
ex7d2	1.110573	.1870773	0.623	0.534	.7982911 - 1.545016
rubeo	.159092	.1703905	-1.716	0.086	.0194983 - 1.298078
antcDMID	2.397670	1.0727950	1.954	0.051	.9975489 - 5.762946
ordem	.735078	.1470919	-1.538	0.124	.4965979 - 1.088083

. clogit caco ex7d1 ex7d2 rubeo antcDMID, str(par) or

Note: some strata dropped due to all positive or negative outcomes.

Iteration 0: Log Likelihood = -235.67004

Iteration 1: Log Likelihood = -227.29392

Iteration 2: Log Likelihood = -227.10997

Iteration 3: Log Likelihood = -227.1055

Iteration 4: Log Likelihood = -227.10549

Conditional logistic regression

Number of obs = 686

chi2(4) = 17.13

Prob > chi2 = 0.0018

Pseudo R2 = 0.0363

Log Likelihood = -227.10549

caco	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
ex7d1	2.0737370	.5429869	2.785	0.005	1.2412950 - 3.464433
ex7d2	1.1268060	.1887339	0.713	0.476	.8114791 - 1.564663
rubeo	.1380386	.1476963	-1.851	0.064	.0169529 - 1.123972
antcDMID	2.4175870	1.0711610	1.992	0.046	1.0144720 - 5.76135

. clogit caco ex7d1 ex7d2 antcDMID, str(par) or

Note: some strata dropped due to all positive or negative outcomes.

Iteration 0: Log Likelihood = -235.67004

Iteration 1: Log Likelihood = -229.77666

Iteration 2: Log Likelihood = -229.76567

Iteration 3: Log Likelihood = -229.76567

Conditional logistic regression

Number of obs = 686

chi2(3) = 11.81

Prob > chi2 = 0.0081

Pseudo R2 = 0.0251

Log Likelihood = -229.76567

caco	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
ex7d1	2.133823	.5527106	2.926	0.003	1.2843320 - 3.545192
ex7d2	1.139593	.1894745	0.786	0.432	.8226685 - 1.578610
antcDMID	2.435922	1.0798000	2.008	0.045	1.0217410 - 5.807451

. clogit caco id7d1 id7d2 idg01 esmlg rubeo antcDMID ordem, str(par) or
Note: some strata dropped due to all positive or negative outcomes.

Iteration 0: Log Likelihood = -235.67004
Iteration 1: Log Likelihood = -224.48271
Iteration 2: Log Likelihood = -224.26377
Iteration 3: Log Likelihood = -224.25886
Iteration 4: Log Likelihood = -224.25885
Conditional logistic regression

Number of obs = 686
chi2(7) = 22.82
Prob > chi2 = 0.0018
Pseudo R2 = 0.0484

Log Likelihood = -224.25885

caco	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
id7d1	2.2504730	.6138127	2.974	0.003	1.3185910 - 3.840941
id7d2	1.1186380	.2152893	0.583	0.560	.7671317 - 1.631206
idg01	.7434760	.3293832	-0.669	0.503	.3120024 - 1.771642
esmlg	.8395977	.1911580	-0.768	0.443	.5373675 - 1.311811
rubeo	.1698425	.1830331	-1.645	0.100	.0205465 - 1.403962
antcDMID	2.2688290	1.0164450	1.829	0.067	.9428876 - 5.459384
ordem	.7210217	.1455400	-1.620	0.105	.4854352 - 1.070941

. clogit caco id7d1 id7d2 esmlg rubeo antcDMID ordem, str(par) or
Note: some strata dropped due to all positive or negative outcomes.

Iteration 0: Log Likelihood = -235.67004
Iteration 1: Log Likelihood = -224.70419
Iteration 2: Log Likelihood = -224.48886
Iteration 3: Log Likelihood = -224.48401
Iteration 4: Log Likelihood = -224.484
Conditional logistic regression

Number of obs = 686
chi2(6) = 22.37
Prob > chi2 = 0.0010
Pseudo R2 = 0.0475

Log Likelihood = -224.484

caco	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
id7d1	2.2342020	.6083187	2.952	0.003	1.3102710 - 3.809639
id7d2	1.1293970	.2165464	0.635	0.526	.7756048 - 1.644572
esmlg	.8362476	.1902886	-0.786	0.432	.5353570 - 1.30625
rubeo	.1695518	.1826736	-1.647	0.100	.0205223 - 1.40081
antcDMID	2.2635900	1.0133020	1.825	0.068	.9413590 - 5.443023
ordem	.7297642	.1465870	-1.568	0.117	.4922691 - 1.081839

. clogit caco id7d1 id7d2 rubeo antcDMID ordem, str(par) or
Note: some strata dropped due to all positive or negative outcomes.

Iteration 0: Log Likelihood = -235.67004
Iteration 1: Log Likelihood = -225.00608
Iteration 2: Log Likelihood = -224.79886
Iteration 3: Log Likelihood = -224.79418
Iteration 4: Log Likelihood = -224.79418
Conditional logistic regression

Number of obs = 686
chi2(5) = 21.75
Prob > chi2 = 0.0006
Pseudo R2 = 0.0461

Log Likelihood = -224.79418

caco	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
id7d1	2.2522090	.6124255	2.986	0.003	1.3217460 - 3.837684
id7d2	1.1417620	.2179194	0.695	0.487	.7854409 - 1.659732
rubeo	.1657056	.1782564	-1.671	0.095	.0201217 - 1.364615
antcDMID	2.3138960	1.0344000	1.877	0.061	.9634392 - 5.557296
ordem	.7230038	.1447855	-1.620	0.105	.4882956 - 1.070529

. clogit caco id7d1 id7d2 rubeo antcDMID, str(par) or

Note: some strata dropped due to all positive or negative outcomes.

Iteration 0: Log Likelihood =-235.67004

Iteration 1: Log Likelihood =-226.33836

Iteration 2: Log Likelihood =-226.12817

Iteration 3: Log Likelihood =-226.12317

Iteration 4: Log Likelihood =-226.12316

Conditional logistic regression

Number of obs = 686

chi2(4) = 19.09

Prob > chi2 = 0.0008

Pseudo R2 = 0.0405

Log Likelihood = -226.12316

caco	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
id7d1	2.3039580	.6250425	3.077	0.002	1.3537900 - 3.9210069
id7d2	1.1499610	.2184954	0.735	0.462	.7924152 - 1.668835
rubeo	.1422905	.1529853	-1.814	0.070	.0172980 - 1.170457
antcDMID	2.3349470	1.0368910	1.910	0.056	.9778670 - 5.575376

. clogit caco id7d1 id7d2 antcDMID, str(par) or

Note: some strata dropped due to all positive or negative outcomes.

Iteration 0: Log Likelihood =-235.67004

Iteration 1: Log Likelihood =-228.66424

Iteration 2: Log Likelihood =-228.64213

Iteration 3: Log Likelihood =-228.64213

Conditional logistic regression

Number of obs = 686

chi2(3) = 14.06

Prob > chi2 = 0.0028

Pseudo R2 = 0.0298

Log Likelihood = -228.64213

caco	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
id7d1	2.375562	.6360729	3.231	0.001	1.4055670 - 4.014962
id7d2	1.188451	.2229025	0.921	0.357	.8228725 - 1.716447
antcDMID	2.347384	1.0436090	1.919	0.055	.9820949 - 5.610670

. clogit caco id7d1 id7d2, str(par) or

Iteration 0: Log Likelihood =-239.82892

Iteration 1: Log Likelihood =-234.46504

Iteration 2: Log Likelihood =-234.45381

Iteration 3: Log Likelihood =-234.45381

Conditional logistic regression

Number of obs = 692

chi2(2) = 10.75

Prob > chi2 = 0.0046

Pseudo R2 = 0.0224

Log Likelihood = -234.45381

caco	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
id7d1	2.287679	.6014051	3.148	0.002	1.3665440 - 3.829714
id7d2	1.186129	.2188714	0.925	0.355	.8261582 - 1.702945

. clogit caco leitehosp idg01 esmlg rubeo antcDMID ordem, str(par) or

Note: some strata dropped due to all positive or negative outcomes.

Iteration 0: Log Likelihood ==-192.00177

Iteration 1: Log Likelihood ==-187.34776

Iteration 2: Log Likelihood ==-187.30584

Iteration 3: Log Likelihood ==-187.30563

Iteration 4: Log Likelihood ==-187.30563

Conditional logistic regression

Number of obs = 617

chi2(6) = 9.39

Prob > chi2 = 0.1527

Pseudo R2 = 0.0245

Log Likelihood = -187.30563

caco	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
leitehos	1.3798070	.3039093	1.462	0.144	.8960603 - 2.124711
idg01	.8972116	.4173831	-0.233	0.816	.3605087 - 2.232925
esmlg	.8887202	.2281571	-0.460	0.646	.5373286 - 1.469908
rubeo	.2269924	.2495563	-1.349	0.177	.0263146 - 1.958057
antcDMID	2.1310310	1.0634520	1.516	0.129	.8013331 - 5.667171
ordem	.7888354	.1757122	-1.065	0.287	.5097792 - 1.220649

. clogit caco leitehosp esmlg rubeo antcDMID ordem, str(par) or

Note: some strata dropped due to all positive or negative outcomes.

Iteration 0: Log Likelihood ==-192.00177

Iteration 1: Log Likelihood = -187.3749

Iteration 2: Log Likelihood ==-187.33306

Iteration 3: Log Likelihood ==-187.33284

Iteration 4: Log Likelihood ==-187.33284

Conditional logistic regression

Number of obs = 617

chi2(5) = 9.34

Prob > chi2 = 0.0963

Pseudo R2 = 0.0243

Log Likelihood = -187.33284

caco	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
leitehos	1.3813370	.3041753	1.467	0.142	.8971442 - 2.126852
esmlg	.8841055	.2260293	-0.482	0.630	.5356572 - 1.459221
rubeo	.2267358	.2492691	-1.350	0.177	.0262860 - 1.955758
antcDMID	2.1295080	1.0625740	1.515	0.130	.8008479 - 5.662506
ordem	.7921293	.1758448	-1.050	0.294	.5126699 - 1.223924

. clogit caco leitehosp rubeo antcDMID ordem, str(par) or

Note: some strata dropped due to all positive or negative outcomes.

Iteration 0: Log Likelihood ==-192.00177

Iteration 1: Log Likelihood = -187.4909

Iteration 2: Log Likelihood ==-187.44937

Iteration 3: Log Likelihood ==-187.44915

Iteration 4: Log Likelihood ==-187.44915

Conditional logistic regression

Number of obs = 617

chi2(4) = 9.11

Prob > chi2 = 0.0585

Pseudo R2 = 0.0237

Log Likelihood = -187.44915

caco	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
leitehos	1.390177	.3053874	1.500	0.134	.9038209 - 2.138248
rubeo	.2271712	.2497537	-1.348	0.178	.0263352 - 1.959614
antcDMID	2.170307	1.079991	1.557	0.119	.8183618 - 5.755686
ordem	.7896065	.1750715	-1.065	0.287	.5113077 - 1.219380

. clogit caco leitehosp rubeo antcDMID, str(par) or

Note: some strata dropped due to all positive or negative outcomes.

Iteration 0: Log Likelihood = -192.00177

Iteration 1: Log Likelihood = -188.05993

Iteration 2: Log Likelihood = -188.02086

Iteration 3: Log Likelihood = -188.02064

Iteration 4: Log Likelihood = -188.02064

Conditional logistic regression

Number of obs = 617

chi2(3) = 7.96

Prob > chi2 = 0.0468

Pseudo R2 = 0.0207

Log Likelihood = -188.02064

caco	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
leitehos	1.402105	.3074087	1.542	0.123	.9123396 - 2.154789
rubeo	.2104976	.2308915	-1.421	0.155	.0245232 - 1.806828
antcDMID	2.180988	1.0807430	1.574	0.116	.8257678 - 5.760346

. clogit caco leitehosp antcDMID, str(par) or

Note: some strata dropped due to all positive or negative outcomes.

Iteration 0: Log Likelihood = -192.00177

Iteration 1: Log Likelihood = -189.37379

Iteration 2: Log Likelihood = -189.36948

Iteration 3: Log Likelihood = -189.36948

Conditional logistic regression

Number of obs = 617

chi2(2) = 5.26

Prob > chi2 = 0.0719

Pseudo R2 = 0.0137

Log Likelihood = -189.36948

caco	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
leitehos	1.421386	.3109143	1.608	0.108	.9258059 - 2.182248
antcDMID	2.182162	1.0816780	1.574	0.115	.8259509 - 5.765271

. clogit caco leitehosp, str(par) or

Note: some strata dropped due to all positive or negative outcomes.

Iteration 0: Log Likelihood = -194.77436

Iteration 1: Log Likelihood = -193.50437

Iteration 2: Log Likelihood = -193.50426

Conditional logistic regression

Number of obs = 622

chi2(1) = 2.54

Prob > chi2 = 0.1110

Pseudo R2 = 0.0065

Log Likelihood = -193.50426

caco	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
leitehos	1.405405	.3022693	1.582	0.114	.9219946 - 2.142273