

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR: NECESSITAMOS DE NOVOS MARCADORES PARA IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE DE ALTO RISCO?

Otávio Berwanger

Médico Coordenador e Investigador de Estudos Clínicos da
Divisão de Pesquisa Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Endereço para Correspondência:

Dr. Otávio Berwanger
Divisão de Pesquisa - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Av. Dr. Dante Pazzanese, 500, 13º andar
Bairro Ibirapuera, CEP 04012-909
São Paulo-SP
fone: (11) 5085-4204
fax: (11) 5573-5091
e-mail: otavioberwanger@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) representam a principal causa de mortalidade e incapacidade no Brasil e no Mundo ^{1,2}. Nesse sentido, a prevenção de doença cardiovascular passa a ser uma prioridade em termos de saúde pública, principalmente naqueles indivíduos considerados de alto risco cardiovascular. Para tanto, se faz necessária a utilização de estratégias validadas, a fim de identificarmos de modo adequado estes pacientes na prática clínica diária. Nesta revisão narrativa, o autor trata aspectos atuais da estratificação de risco cardiovascular, discutindo a força e as limitações da evidência disponível em relação a diferentes estratégias.

O CONCEITO DE ALTO RISCO CARDIOVASCULAR

Dentro do conceito atual de prevenção cardiovascular, mais importante do que simplesmente taxar um indivíduo como portador de diabetes, hipertensão ou dislipidemia, é caracterizá-lo em termos do seu risco cardiovascular total ³. Tal assertiva encontra respaldo em grandes estudos observacionais, em estudos randomizados e finalmente em revisões sistemáticas dos mesmos. A partir dos resultados de evidências observacionais (grandes estudos de coorte de base populacional e revisões sistemáticas) aprendemos que a associação de doença coronariana e AVC com diversos fatores, a exemplo de níveis pressóricos, glicemia e LDL-colesterol, é contínua, ou seja, não há um limiar a partir do qual se possa identificar ausência de risco ⁴⁻⁸. Tal inferência fica clara se colocarmos em gráfico o risco de eventos em escala logarítmica no eixo Y e fator de risco (expresso por exemplo por valores de pressão arterial ou glicemia ou LDL-colesterol) em uma escala aritmética contínua no eixo X.

Dessa forma, podemos afirmar de forma consistente que a associação entre estes fatores e o risco de doenças cardiovasculares é "log-linear". Apesar desta análise, à primeira vista, parecer um tanto teórica, possui considerável aplicabilidade clínica por sugerir que a simples classificação de um indivíduo com sendo ou não portador de um fator de risco deve ser revista e talvez até mesmo abandonada ⁴. Assim, ao afirmarmos que um indivíduo não é hipertenso, muitas vezes podemos passar para o paciente a idéia de que o ele está isento de risco cardiovascular, o qual é um conceito completamente equivocado. A abordagem mais interessante (por possuir maior respaldo na análise detalhada das evidências disponíveis) consiste em estimar o risco cardiovascular total, imposto pela soma das características clínicas e demográficas de cada indivíduo. Dentro desta abordagem, a tomada de decisão clínica quanto à prescrição de intervenções terapêutico-preventivas deve ser guiada pelo risco total do indivíduo e não pela presença ou ausência de determinado fator de risco.

Os resultados de evidências randomizadas de larga escala (ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas) confirmaram esta hipótese, demonstrando que, em pacientes de alto risco cardiovascular, o benefício de fármacos, como as estatinas, se estendem mesmo a pacientes com níveis de colesterol "normais" ^{9,10}; os antiplaquetários são capazes de reduzir eventos cardiovasculares maiores, mesmo em indivíduos sem manifestações clínicas de aterosclerose ^{11,12}; e diversos anti-hipertensivos, em particular os inibidores da ECA, apresentam potencial para redução eventos cardiovasculares mesmo em pacientes "sem critérios diagnósticos de hipertensão arterial sistêmica" ¹³.

Desta forma, prevenção baseada no conceito de risco cardiovascular total significa orientar esforços preventivos, não pelos riscos atribuíveis à elevação de fatores isolados, como a pressão arterial ou o colesterol sérico, mas pela soma de risco decorrente de múltiplos fatores, estimada pelo risco absoluto global em cada indivíduo. A partir do resultado destas evidências, criou-se o conceito de paciente de alto risco cardiovascular, isto é, indivíduos que apresentam um risco anual de eventos cardiovasculares maiores superior a 5%. Nos últimos anos, uma série de estratégias de custo e complexidade variáveis vem sendo proposta para a identificação de indivíduos com risco cardiovascular elevado.



Figura 1 – Modelo “log-linear” para a associação entre fatores de risco e eventos cardiovasculares

COMO IDENTIFICAR ESTRATÉGIAS DE

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO COM BENEFÍCIO COMPROVADO ?

O objetivo de estratificar o risco cardiovascular de um paciente não se limita a simplesmente a identificar se ele possui ou não alto risco para o desenvolvimento de desfechos cardiovasculares relevantes. Dessa forma, é fundamental que a classificação do paciente como sendo de alto risco implique necessariamente em mudança de conduta terapêutica. A implementação desta conduta terapêutica, por sua vez, deve ser traduzida de maneira clínica por redução de eventos cardiovasculares maiores.

A fim de satisfazer esses objetivos, devemos avaliar de modo crítico a evidência a fim de estabelecer se a mesma idealmente preenche os seguintes critérios:

Critério I. *Revisão sistemática de estudos observacionais ou estudo observacional individual com qualidade metodológica e poder estatístico adequados, demonstrando associação independente entre a estratégia proposta e eventos cardiovasculares maiores*

Critério II. *Revisões sistemáticas ou estudos randomizados individuais de larga escala e adequadamente delineados, demonstrando que a prescrição de certas intervenções terapêutico-preventivas para pacientes classificados como de alto risco, por determinada estratégia, reduz eventos cardiovasculares maiores*

Critério III. *Fácil aplicabilidade, gerando alta confiabilidade ou reproduzibilidade*

Critério IV. *Baixo custo e disponibilidade mesmo em centros de baixa complexidade*

A partir destes quatro critérios, na seqüência, são apresentadas e discutidas 4 estratégias de estratificação de risco cardiovascular, a saber:

- Abordagem pragmática, mediante a utilização de critérios clínicos simples
- Escores de predição clínica
- Utilização de exames de imagem (exemplificado pelo escore de cálcio coronário)
- Utilização de biomarcadores (exemplificado pela proteína C reativa)

Evidentemente, uma série de outras estratégias vem sendo propostas, contudo, nesta revisão narrativa, fizemos a opção de destacar aquelas que possuem o maior número de informações da literatura, bem como aquelas que já estão incorporadas, de alguma forma, à prática clínica em muitos centros.

ABORDAGEM PRAGMÁTICA

O conceito da abordagem pragmática reside no fato de que, utilizando critérios clínicos simples, podemos identificar a maior parte (senão a totalidade !) dos indivíduos com risco cardiovascular elevado, sem a necessidade de qualquer marcador adicional. Para aplicarmos esta estratégia, bastaria utilizarmos, por exemplo, os critérios de inclusão dos estudos randomizados *HOPE*¹³ (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) e *HPS*¹⁰ (*Heart Protection Study*) conforme demonstrado no Quadro 1.

Quadro 1- Critérios de inclusão dos estudos randomizados *HOPE* e *HPS*

Critérios do Estudo <i>HOPE</i> ¹³	Critérios do Estudo <i>HPS</i> ¹⁰
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Idade > 55 anos ▪ Pacientes de alto risco para eventos cardiovasculares, devido a: <ul style="list-style-type: none"> - DAC (infarto, angina, RM ou angioplastia) - Doença aterosclerótica não-coronariana - Diabetes mellitus tipo II mais outro fator de risco coronário ▪ Fração de ejeção > 40% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Risco elevado de óbito por DAC secundário aos seguintes antecedentes: <ul style="list-style-type: none"> - Infarto do miocárdio ou outra DAC - Doença oclusiva de artérias não-coronárias - Diabetes mellitus ou HAS em tratamento. ▪ Idade 40-80 anos ▪ Colesterol total >3.5 mmol/l (>135mg/dl)

O consenso *ATP III*¹⁴ também propõe o conceito de “risco cardiovascular equivalente à doença coronária”. Esta classificação inclui pacientes com manifestações não coronarianas de aterosclerose (a exemplo de doença cerebrovascular ou doença arterial periférica), bem como os pacientes diabéticos. Ou seja, os critérios de risco equivalente à doença coronária, propostos pelo *ATP III* são fundamentalmente embasados nos critérios do *HOPE* e do *HPS*.

Esta abordagem preenche todos os critérios de utilidade de uma estratégia antes citados. Em primeiro lugar, apenas identificando as características clínicas, baseado em revisões sistemáticas, estudos observacionais e seguimento do grupo placebo de ensaios clínicos randomizados, não é difícil observar que pacientes com estas características apresentam risco anual de eventos cardiovasculares maiores, superior a 5% (Tabela 1).

Tabela 1 - Taxas Anuais de Eventos Cardiovasculares Maiores em Pacientes de Alto Risco

Tipo de Paciente	Evidência	Taxa Anual
Pós-IAM	<i>ISIS-1 e ISIS-2 e APT Collaboration</i>	5.8%
Angina Instável	<i>APT Collaboration</i>	10.2%
Pós-CRM*	<i>CABG Pooling Project</i>	10.8%
Pós-PCP**	<i>NHLBI Registry</i>	7.0%
Doença Arterial Periférica	<i>APT Collaboration</i>	5.0%
Pós-AVC	<i>APT Collaboration</i>	8.9%
Diabetes (> 40 anos e fatores de risco)	<i>ETDRS Trial e MRFIT</i>	Aproximadamente 5%

*CRM = cirurgia de revascularização miocárdica

** PCP = procedimentos coronários percutâneos

O mesmo ocorre quando lançamos mão do critérios do estudo *HOPE* e *HPS*, nos quais se observou uma taxa de eventos ao redor de 5% (Tabela 2).

Tabela 2 – Taxa de eventos no grupo placebo dos estudos *HOPE* e *HPS*

Grupo de Alto Risco de uma forma geral	<i>HPS Trial</i> <i>HOPE Trial</i>	5,1%

A abordagem pragmática também preenche o critério II, ou seja, existem evidências satisfatórias de que pacientes com estas características, que recebem inibidores da ECA e estatinas, possuem menor chance de desenvolver eventos cardiovasculares maiores. Adicionalmente, com base na revisão sistemática colaborativa, incluindo dados individuais de uma série de estudos randomizados de antiplaquetários, notamos que pacientes com as características do *HOPE* e *HPS* também se beneficiam do uso de antiplaquetários, em particular do AAS (ácido acetilssalicílico) em baixas doses (entre 75 e 100 mg).

O uso desta abordagem pragmática também satisfaz os critérios III e IV, uma vez que possui baixo custo, é de fácil reproduzibilidade (considerando que diversos centros em diferentes Países incluíram pacientes nos estudos *HOPE* e *HPS* com base nestes critérios) e pode ser aplicada sem qualquer dificuldade, independente da complexidade do Centro de Saúde onde o paciente se encontra.

Resumindo, a abordagem pragmática satisfaz todos os critérios de utilidade de uma ferramenta de estratificação de risco, devendo ser empregada na prática clínica diária.

ESCORES DE PREDIÇÃO CLÍNICA

Com base em diversos estudos observacionais de grande porte, foram desenvolvidos escores de predição clínica para identificação do risco cardiovascular individual. Nesse sentido, foram propostos, dentre vários outros, os escores de *Framingham* (www.nhlbi.nih.gov/about/framingham/riskabs.htm), o escore *PROCAM* (chdrisk.uni-muenster.de/calculator), o escore da Sociedade Européia de Cardiologia denominado *SCORE* (www.escardio.org/initiatives/prevention/SCORE+Risk+Charts.htm), o qual engloba dados de diferentes coortes européias) e o escore da Sociedade de Cardiologia da Nova Zelândia

A maioria destes escores preenche o critério I, ou seja, com base em seus resultados é possível estimar, de forma satisfatória, taxa de eventos cardiovasculares maiores para cada indivíduo. Adicionalmente, é importante reconhecer que todos estes escores foram derivados de estudos delineados de maneira adequada, sendo que muitos deles possuem validação em amostras independentes.

Até o presente momento, não estão publicados grandes ensaios clínicos randomizados utilizando estes escores como critérios de inclusão, de forma que nenhum deles preenche o critério II. Ou seja, a simples identificação de que um paciente é de alto risco por meio destes escores não implica necessariamente em mudança de conduta terapêutica. Tal assertiva é justificável pelo fato de que não está estabelecido se um paciente, sem os critérios HOPE e HPS, mas que seja considerado de alto risco por um ou mais destes escores, irá se beneficiar de intervenções terapêutico-preventivas, a exemplo dos inibidores da ECA, do AAS e das estatinas.

Quanto ao critério III, ainda persistem controvérsias, sendo as opiniões sobre a facilidade de uso as mais diversas. Muitos profissionais de saúde argumentam que, no atendimento de um grande número de pessoas, nem sempre é fácil somar os pontos associados a cada uma das características dos pacientes, a fim de obter uma estimativa de risco individual. Por outro lado, outros argumentam que a maioria destes escores pode com facilidade ser aplicada de forma interativa e gratuita, a partir de websites e de computadores de mão (*Palms e Pocket PCs*). Devemos considerar que todos os argumentos acima refletem opiniões pessoais, não existindo, na literatura, evidências que comprovem de forma definitiva a facilidade do emprego destas ferramentas na prática clínica diária.

Nenhum destes escores requer a realização de exames de alta complexidade, de forma que podemos considerar que sua utilização possui custo aceitável e está disponível em boa parte dos Centros de Saúde. Dado ao exposto, é justo considerar que os escores de predição clínica satisfazem o critério IV.

EXAMES DE IMAGEM: ESCORE DE CÁLCIO CORONÁRIO

Nos últimos anos, uma série de avanços inequívocos vem ocorrendo na área de imagem cardiovascular não-invasiva, principalmente por meio da Tomografia Computadorizada e da Ressonância Magnética, as quais produzem imagens cada vez mais impressionantes da anatomia coronária. Uma das formas propostas para avaliar risco cardiovascular é o escore de cálcio coronário. A calcificação das artérias coronárias está presente apenas na doença coronariana, podendo ser quantificada de forma rápida e não-invasiva pela tomografia computadorizada *multislice*.

Em relação ao critério I, estão disponíveis revisões sistemáticas de estudos observacionais^{15,16} demonstrando que não somente o escore de cálcio coronário possui associação independente com eventos cardiovasculares maiores, como também adiciona informação prognóstica em relação ao escore de Framingham. Por outro lado, inexistem ensaios clínicos randomizados de larga escala demonstrando que uma conduta, definida a partir do escore de cálcio coronário, possui impacto benéfico sobre desfechos clinicamente relevantes. Dessa forma, com base nas atuais evidências disponíveis, a utilização do escore de cálcio coronário como ferramenta de estratificação de risco não satisfaz o critério II.

Adicionalmente, a TC *multislice* não é um exame disponível em centros de menor complexidade, além de possuir custos que podem tornar o exame proibitivo para boa parte da população, sobretudo a de baixa renda, a qual responde pela maioria dos casos de doença arterial coronária em nosso País. Dado o exposto, podemos inferir que os critérios III e IV, neste momento, ainda não podem ser preenchidos de modo adequado por esta estratégia de estratificação de risco.

BIOMARCADORES: PROTEÍNA C REATIVA DE ALTA SENSIBILIDADE

Um conjunto de biomarcadores vem sendo proposto como ferramentas de estratificação de risco cardiovascular. De todos os biomarcadores disponíveis, a proteína C reativa (PCR) de alta sensibilidade representa aquele com maior número de evidências disponíveis. A PCR representa uma proteína de resposta imune produzida em nível hepático; recentes modelos experimentais indicam que ela também pode ser produzida pelas células musculares lisas em artérias coronárias humanas, expressas em especial na doença aterosclerótica. Atualmente, as concentrações de PCR associadas ao risco de eventos

cardiovasculares maiores podem ser detectadas por um método mais sensível do que aquele utilizado em processos reumáticos, denominado de proteína C reativa de alta sensibilidade.

Uma série de estudos de coorte adequadamente delineados e revisões sistemáticas dos mesmos, demonstraram de forma consistente, que a PCR é capaz de prever de forma independente o risco de eventos cardiovasculares maiores. Estas evidências também demonstram que a PCR de alta sensibilidade adiciona informação prognóstica àquelas fornecidas pelo escore de Framingham e ao diagnóstico de síndrome metabólica¹⁷⁻¹⁹. Uma revisão sistemática mais atual (incluindo 22 estudos observacionais) sugere, entretanto, que, apesar da PCR de alta sensibilidade associar-se de forma independente com eventos cardiovasculares maiores, a magnitude de associação é, na melhor hipótese, moderada (OR = 1,5), adicionando capacidade preditora apenas discreta em relação aos fatores de risco já conhecidos²⁰. De qualquer sorte, podemos aceitar que a proteína C reativa satisfaz o critério I.

Começam a ser delineados ensaios clínicos randomizados utilizando a proteína C reativa como critério de inclusão. Um exemplo é o estudo JUPITER²¹, o qual compara rosuvastatina com placebo em indivíduos sem doença cardiovascular com PCR elevada e LDL-colesterol < 130 mg/dL. Até os resultados desta e de eventuais evidências semelhantes estarem disponíveis, a utilização de proteína C reativa de alta sensibilidade não preenche o critério II, ou seja, não implica necessariamente em mudança de conduta terapêutica.

A proteína C reativa de alta sensibilidade parece ser um método de confiabilidade razoável e de custo aceitável, ou seja, preenche o critério III. Sua disponibilidade neste momento ainda não pode ser considerada universal, em especial em centros de saúde de menor complexidade.

A Tabela 3 apresenta um resumo da utilidade das diferentes estratégias de estratificação de risco comentadas nesta revisão narrativa.

Tabela 3 – Utilidade de diferentes estratégias para estratificação de risco cardiovascular

Estratégia	Critério I	Critério II	Critério III	Critério IV
Pragmática	+++	+++	+++	+++
Escore	+++	Não	++	+++
Imagem	+++	Não	+++	Não
Biomarcadores	+++	Não	+++	++

CONSIDERAÇÕES FINAS E DIREÇÕES FUTURAS

Com base nas evidências disponíveis, a maioria dos pacientes de alto risco cardiovascular pode ser identificada por critérios clínicos simples, semelhantes àqueles utilizados pelos estudos randomizados HOPE e HPS. Mais do que identificar pacientes com risco, a utilização destes critérios implica necessariamente em mudança de conduta terapêutica (leia-se prescrição de inibidores da ECA, estatinas e antiplaquetários para pacientes sem contra-indicações para os mesmos). O emprego destas intervenções, por sua vez, possui benefício comprovado, tendo potencial para prevenir ou postergar dezenas de milhares de eventos cardiovasculares globalmente a cada ano.

Outras estratégias de estratificação de risco, até o momento podem ser consideradas promissoras, contudo carecem de critérios que comprovem de forma definitiva a sua utilidade como ferramentas para tomada de decisão clínica. Tal fato não necessariamente demonstra que tais estratégias não possuem utilidade, apenas revelam a incerteza associada à utilidade dos mesmos. Dessa forma, faz-se necessária a condução de ensaios clínicos randomizados avaliando se a prescrição de pacientes com estes critérios reduz eventos cardiovasculares maiores, métodos de e estratégias custo-efetivas diárias devem ser desenvolvidas e validadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436-42.
- Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular

diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001;104:2746-53.

3.Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J *et al.* From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003;108:1664-72.

4.Law MR, Wald NJ. Risk factor thresholds: their existence under scrutiny. *BMJ* 2002;324:1570-6.

5.Law MR, Wald NJ, Morris JK. The performance of blood pressure and other cardiovascular risk factors as screening tests for ischaemic heart disease and stroke. *J.Med.Screen.* 2004;11:3-7.

6.Law MR, Wald NJ, Wu T, Hackshaw A, Bailey A. Systematic underestimation of association between serum cholesterol concentration and ischaemic heart disease in observational studies: data from the BUPA study. *BMJ* 1994;308:363-6.

7.Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease—the Framingham Heart Study. *Can.J.Cardiol.* 1988;4 Suppl A:5A-10A.

8.MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J *et al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-74.

9.Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C *et al.* Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.

10. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.

11. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.

12. Tran H, Anand SS. Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease, and peripheral arterial disease. *JAMA* 2004;292:1867-74.

13.Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N.Engl.J.Med.* 2000;342:145-53.

14.Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB *et al.* Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.

15.Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, Browner WS. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *Arch.Intern.Med.* 2004;164:1285-92.

16.O'Malley PG, Taylor AJ, Jackson JL, Doherty TM, Detrano RC. Prognostic value of coronary electron-beam computed tomography for coronary heart disease events in asymptomatic populations. *Am.J.Cardiol.* 2000;85:945-8.

17.Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1477-82.

18.Ridker PM. Inflammation, atherosclerosis, and cardiovascular risk: an epidemiologic view. *Blood Coagul.Fibrinolysis* 1999;10 Suppl 1:S9-12.

19.Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P *et al.* Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000;321:199-204.

20.Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A *et al.* C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N.Engl.J.Med.* 2004;350:1387-97.

21.Ridker PM. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003;108:2292-7.