

Editor: Flávio Danni Fuchs

## Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death

Thomas J. Wang, Philimon Gona, Martin G. Larson, et al.

Comentários: Maurício Lima<sup>1</sup>, Miguel Gus<sup>1</sup>, Flávio Danni Fuchs<sup>1</sup>

### DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Atualmente, existe interesse no uso de novos biomarcadores para identificar indivíduos que apresentam risco para doenças cardiovasculares e podem ser alvo de medidas preventivas. O presente estudo teve como objetivo avaliar a utilidade de dez biomarcadores na predição de morte e evento cardiovascular maior.

Trata-se de uma coorte prospectiva de base populacional que contava com 3.209 participantes dos ciclos de exame do Framingham Heart Study, nos quais foram aferidos os seguintes marcadores: proteína C-reativa, peptídeo natriurético tipo B, peptídeo natriurético pró-atrial N-terminal, aldosterona, renina, fibrinogênio, D-dímero, inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1, homocisteína e relação albumina-creatinina urinária. Dois desfechos foram incluídos na análise preditiva: morte por qualquer causa e evento cardiovascular maior (infarto fatal ou não-fatal, angina com alteração eletrocardiográfica, insuficiência cardíaca, e AVC).

Durante um seguimento de dez anos (mediana, 7,4 anos), 207 participantes morreram e 169 tiveram um evento cardiovascular maior. Os biomarcadores mais fortemente associados à predição do risco de morte foram (*hazard ratio*): peptídeo natriurético tipo B (1,40), proteína C-reativa (1,39), relação albumina-creatinina urinária (1,22), homocisteína (1,20) e renina (1,17). Os biomarcadores mais fortemente associados à predição do risco de evento cardiovascular maior foram: peptídeo natriurético tipo B (1,25) e relação albumina-creatinina urinária (1,20). Participantes foram separados, de acordo com seus valores de biomarcadores, em um *multimarker score* (baixo, intermediário e alto risco). Participantes com alto risco, quando comparados aos com baixo risco, apresentavam risco elevado de morte (*hazard ratio* ajustado, 4,08;  $P < 0,001$ ) e evento cardiovascular maior (*hazard ratio* ajustado, 1,84;  $P = 0,02$ ). Entretanto, a adição dos *multimarker scores* aos fatores de risco convencionais resultou em apenas

pequeno aumento na habilidade de classificar o risco, medidos por Estatística C e expostos em Curva ROC.

### COMENTÁRIOS

O presente estudo avaliou, de maneira original, a utilidade da medição conjunta de biomarcadores, por meio do *multimarker score*, demonstrando sua forte associação com risco de morte e evento cardiovascular maior. Sendo assim, a medição conjunta de biomarcadores estaria associada a um maior risco para morte e evento cardiovascular maior, tornando-a, baseada nesses modelos estatísticos, possível fator de risco para tais eventos.

Por outro lado, quando esses mesmos achados são avaliados com Estatística C, avaliando-se capacidade de predição de risco, há apenas um aumento de 0,795, do modelo baseado nos fatores de risco convencionais, para 0,816 com a adição dos cinco biomarcadores significativos para morte; e de 0,76 para 0,77 para eventos cardiovasculares maiores. Tais dados ficam evidentes em Curva ROC, analisando-se fatores de risco convencionais com ou sem biomarcadores. A partir desses modelos, demonstra-se que a adição da medição conjunta dos biomarcadores aos fatores de risco cardiovasculares já estabelecidos oferece pouco acréscimo preditivo, não agregando valor para a estratificação de risco. O editorial que comenta este artigo<sup>1</sup> é uma bela peça de análise do desempenho de fatores de risco para caracterizar o prognóstico de pacientes, demonstrando que, mesmo em presença de riscos substanciais, há insuficiente poder preditivo de eventos.

### REFERÊNCIA

1. James H. Ware. The limitations of risk factors as prognostic tools. *N Engl J Med* 2006;355(25):2615-7.

### LEITURA RECOMENDADA

Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006;355:2631-9.