



COMENTÁRIO EDITORIAL

Scores de risco cardiovascular: utilidade e limitações



Cardiovascular risk scores: Usefulness and limitations

Evangelista Rocha

Serviço de Cardiologia, Hospital das Forças Armadas – Pólo de Lisboa, Lisboa, Portugal

Disponível na Internet a 2 de janeiro de 2016

A predição do risco cardiovascular (RCV) é um tópico da prevenção cardiovascular que tem tido desenvolvimentos importantes nas últimas décadas. O seu objetivo é identificar os principais fatores e marcadores de risco, potenciais alvos terapêuticos e apoiar a implementação de estratégias terapêuticas custo-efetivas em prevenção primária e secundária (diagnóstico e prognóstico) das doenças cardiovasculares.

O artigo de Paredes et al., no âmbito específico da estatística e da engenharia informática e de sistemas, é mais um elemento importante nos esforços para melhorar as estimativas de risco em prevenção secundária¹. Pelas suas especificidades é demonstrativo da necessidade de interação entre estatistas e investigadores clínicos para desenvolver bem ou validar um modelo de predição de risco. Os participantes nesta investigação são doentes internados no Hospital de Santa Cruz, uma referência pela qualidade dos cuidados de intervenção (angiografia coronária e revascularização do miocárdio) que podia estar associada a um viés de seleção, mas a avaliar pelos dados publicados na validação de *scores* de risco, inclui o espectro de síndromes coronárias agudas sem elevação persistente do ST (SCA-NSTE)². As novas abordagens permitem lidar com fatores de risco em falta, uma opção para evitar a exclusão de casos, embora se reconheça que a imputação de resultados deva ser realizada atentamente. Outra questão importante é a frequência do desfecho (*endpoint*) que determina o tamanho da amostra (mais propriamente do que o número

total de doentes), onde por um método simples e prático se requer pelo menos dez eventos por variável (EPV = número de doentes com o evento de interesse/número de fatores preditores considerados)³. Neste aspeto, o número de eventos do *endpoint* combinado foi pequeno ($n = 33$). As novas abordagens foram validadas com base na validação cruzada (*K-fold*), uma técnica para avaliar a capacidade de generalização de um modelo, a partir de um conjunto de dados. No campo da inteligência artificial, os autores aplicaram também a otimização baseada em algoritmos genéticos que pertencem à classe maior de algoritmos evolucionários e que tem sido utilizada embora ainda sem repercussão nas ferramentas atuais de avaliação do RCV recomendadas pelas associações e sociedades científicas americanas e europeias.

No âmbito da utilidade e limitações dos *scores* de RCV e da sua aplicação na prática clínica, em prevenção primária e secundária justifica-se rever alguns dados para destacar algumas evidências e lacunas do conhecimento. Antes disso, as atitudes comportamentais saudáveis e que constituem medidas de baixo custo económico, quer numa estratégia populacional quer numa estratégia de alto risco, dispensam a necessidade de estratificar o RCV. Porém, é fundamental estimar o RCV no âmbito das decisões e intervenções clínicas, não só após os eventos cardiovasculares, mas também para prevenir a sua ocorrência nos indivíduos com risco alto.

Numa perspetiva evolutiva, no *Framingham Heart Study*, iniciado há mais de seis décadas (1948), após o conceito de fator de risco (1961) definiram-se equações de predição de risco de várias complicações cardiovasculares, o algoritmo com categorias (estratos) dos fatores de risco que permitiram a estimativa do risco da doença coronária em indivíduos sem manifestação clínica da doença (1998) e outros algoritmos para estimar o RCV global e o risco de

DOI do artigo original: <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2015.10.006>

Correio eletrónico: evangelistarocha@hotmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2015.11.002>

0870-2551/© 2015 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

eventos cardiovasculares (coronários, cerebrovasculares, doença arterial periférica e insuficiência cardíaca), em 2008.

A necessidade de adequar as estimativas de RCV às populações diferentes da coorte de Framingham (5127 homens e mulheres com idade entre 30-62 anos) deu origem ao desenvolvimento de outros sistemas de avaliação: PROCAM⁴, SCORE⁵, QRISK^{6,7}, Reynolds risk score (mulheres, homens)^{8,9}. Entre todos há diferenças que justificam as variações nas suas estimativas de risco, mas, desde 2003, o algoritmo recomendado pela Sociedade Europeia de Cardiologia (SEC) é o sistema SCORE^{5,10}. Desde então, Portugal está classificado como país de baixo risco. Como está definido um país de baixo risco? Os limites para classificar o risco são baseados na mortalidade por doença cardiovascular (DCV) mais diabetes calculada em 2008 para a faixa etária entre 45-74 anos (220/100 000 homens e 160/100 000 mulheres). Contudo, os valores-limite para classificar o RCV e recomendar a terapêutica comportam alguma arbitrariedade porque o risco é um *continuum*. Alguns autores detetaram menor *performance* do SCORE nas populações estudadas, o que permite alguma controvérsia^{11,12}. Com efeito, a estimativa de risco não é uma ciência exata. No modelo de riscos proporcionais de Cox, frequentemente utilizado, assume-se que os coeficientes de regressão são constantes ao longo do tempo, sabendo-se que não são conforme a pessoa envelhece¹³ e no contexto de diferentes combinações de outros fatores de risco entre eles os predisponentes, aqueles que agravam os fatores independentes. As variáveis explicativas são consideradas atuar de modo multiplicativo na função de risco. Pelos efeitos assumidos e pelas diferentes combinações dos fatores de risco que podem interagir de modos complexos, difíceis de modelar, os modelos definidos e as estimativas são aproximações da realidade i.e. da «verdade»¹⁴. O sistema SCORE avalia o risco a dez anos do primeiro evento aterosclerótico fatal, quer seja um enfarte do miocárdio (EM), acidente vascular cerebral (AVC), aneurisma da aorta, ou outro. A escolha da mortalidade por DCV em detrimento dos eventos globais (fatais + não fatais) foi deliberada. A razão é porque as taxas de eventos não fatais, muito dependentes das definições e métodos utilizados na sua deteção, são difíceis de calcular com rigor, especialmente quando se trata de diferentes estudos de coorte com *follow-up* longo. Por outro lado, a utilização da mortalidade permite que a recalibração tenha em conta as tendências ao longo do tempo da mortalidade por DCV. Qualquer sistema de avaliação de risco fará uma sobrestimativa em países em que a mortalidade tiver diminuído e uma subestimativa naqueles em que tiver aumentado. A recalibração, portanto, deve ser efetuada se houver dados disponíveis e atualizados de boa qualidade sobre a mortalidade e prevalência dos fatores de risco¹⁵. Todavia, não deixa de ser uma limitação a incapacidade deste sistema distinguir o risco de evento fatal por doença isquémica cardíaca e por AVC a dez anos, nos indivíduos entre os 40-65 anos de idade, tal como nos idosos, sendo diferente o perfil de risco do AVC e da doença isquémica cardíaca. Para os mais jovens, em que o risco absoluto é baixo, aplica-se a tabela do risco relativo como elemento de motivação para adotarem um estilo de vida saudável.

Recentemente foi publicado o SCORE O.P.¹⁶, o primeiro sistema de estimativa de RCV que foi desenvolvido especificamente para os idosos (≥ 65 anos), homens e mulheres.

Caracteriza-se por uma boa discriminação, diminuindo a taxa de falsos positivos, i.e., pode permitir a redução do uso excessivo de medicação na população idosa sem história prévia de eventos cardiovasculares. Na metodologia destaca-se a exclusão dos que tinham «*missing data*» em qualquer das covariáveis necessárias, mas para avaliar a capacidade de generalização do modelo, a função de risco aos dez anos, foi utilizada a validação cruzada na validação externa simulada. O próximo passo, para comprovar o poder discriminativo da validação externa simulada, será alargar o processo de validação com conjuntos de dados externos, antes do acesso ao formato eletrónico e da sua eventual inclusão nas recomendações da SEC para a prevenção cardiovascular.

Na perspetiva do futuro, em prevenção primária, entre as opções para melhorar a estimativa de RCV, depois de algumas tentativas sem sucesso, não é provável identificar um novo fator de risco *major* que preencha os critérios de causalidade nem que o portfólio de polimorfismos resolva a lacuna na predição do risco. O desafio é utilizar de modo adequado o *HeartScore* (versão eletrónica do SCORE, acesso: www.escardio.org). Em alternativa, seria necessário calibrar (a capacidade do modelo de estimativa de risco predizer com fiabilidade o nível de risco absoluto que subsequentemente é observado) o SCORE, como fizeram alguns países.

No âmbito da prevenção secundária, o número de publicações em que se avaliam os modelos de estratificação do risco das SCA demonstra o interesse nesta área. Um dos objetivos dos modelos de predição clínica é estimar a probabilidade de ocorrência de um evento após o diagnóstico da doença (prognóstico) em doentes individuais e facilitar a tomada da decisão clínica. Algumas destas síndromes requerem um diagnóstico rápido e decisões terapêuticas críticas por profissionais com diferentes conhecimentos e níveis de experiência com recursos limitados. Neste sentido, diversos métodos na definição dos modelos de risco e na quantificação dos *scores* foram desenvolvidos para distinguir os doentes nos serviços de urgência ou unidades coronárias com SCA que mais podem beneficiar de terapêuticas invasivas.

Os *scores* de risco mais validados foram definidos em diferentes populações, em ensaios clínicos, o TIMI¹⁷, PURSUIT¹⁸, ou registos, o GRACE¹⁹ e o GRACE 2.0²⁰. Nas SCA-NSTE o *score* de risco GRACE proporciona a melhor estratificação de risco isquémico na admissão e na alta hospitalar^{2,21}. Por isso, tal como o calculador GRACE 2.0²⁰ integra as recomendações da SEC^{22,23}. Um *score* GRACE > 140 (alto risco) recomenda uma estratégia invasiva (coronariografia e revascularização) em < 24 horas, enquanto o *score* de risco GRACE > 109 e < 140 (risco intermédio) a recomenda em < 72 horas. No *score* GRACE original, validado para as SCA (com e sem elevação ST), o *follow-up* foi de seis meses, tendo sido identificados oito fatores de risco independentes (*score* máximo 372). O *score* PURSUIT prediz o risco de morte aos 30 dias após a admissão e o composto de mortalidade/EM). O *score* TIMI é determinado por sete fatores preditores de complicações graves (mortalidade por todas as causas, EM novo ou recorrente e isquemia grave que requer revascularização urgente) nos 14 dias após a admissão. Tem as limitações de outros ensaios clínicos baseados em *scores* incluindo a exclusão de doentes de alto risco, mas o *score*

demonstrou boa capacidade de prognóstico. No entanto, tal como no *PURSUIT* (angina instável/EM-NSTE), em que foram identificados apenas cinco fatores, estes *scores*, numa patologia multifatorial como a aterosclerose, são em grande parte determinados pela idade do doente, tornando difícil que o médico interprete o *score* individual²⁴. Por outro lado, estas investigações foram desenhadas com um *follow-up* curto, o que limita a análise de sobrevivência e das suas implicações. Só recentemente é que o *score* de risco do *GRACE* atualizado (2.0) permite estimar o risco de morte/EM dos doentes com SCA desde a fase aguda (intra-hospitalar), aos seis meses, ao ano e aos três anos²¹. Na metodologia da nova versão justificam destaque a dimensão das coortes: 32 037 doentes do registo *GRACE* incluídos entre janeiro de 2002 e dezembro de 2007 em que foram avaliados os desfechos ao ano um; 1274 doentes da coorte do Reino Unido para caracterizar o *follow-up* de três anos. O algoritmo (modelos de regressão de Cox) integrou os mesmos preditores independentes do efeito (*outcome*) da versão original, mas foram incorporadas associações não lineares das variáveis contínuas (pressão arterial sistólica, pulso, idade, creatinina) que permitiram melhorar a *performance* do modelo em relação ao *score* de risco *GRACE* original. Além disso, foram utilizadas substituições de duas variáveis em falta, dos valores da creatinina e da classe de Killip, respetivamente pela história de disfunção renal e terapêutica com diurético (desempenhando quase tão bem), o que simplificou a versão do *score* de risco e que permitiu aos profissionais dos cuidados de saúde avaliar o risco num espectro mais completo de doentes com SCA.

Análises de custo-efetividade podem eventualmente orientar-nos para saber se um aumento na *performance* é suficientemente importante para medir um marcador adicional na prática clínica. Nos últimos anos, apesar de muitos preditores potenciais estudados, não se identificaram novos preditores com dimensão de efeito capaz de identificar aqueles com ou sem o desfecho (*endpoint*). Resultado que não é improvável porque na validação do *GRACE* o modelo de oito fatores exprime mais de 90% da capacidade preditiva do modelo completo multifatorial¹⁹.

Se o valor dos *scores* de risco como ferramentas de avaliação do prognóstico é indiscutível, o impacto da implementação do *score* de risco nos desfechos dos doentes não foi investigado de um modo adequado^{25,26}. A utilidade dos *scores* de risco está bem estabelecida, o seu cálculo é simples, utilizando formatos eletrónicos acessíveis na *web* ou os programas para dispositivos portáteis. No entanto, com base na literatura internacional, os *scores* de risco não são sistematicamente aplicados para a gestão do risco das SCA, apesar da evidência e das recomendações. As razões serão diversas, incluindo a perceção errada de que a avaliação clínica e o uso de indicadores de risco individuais são suficientes^{21,27,28}.

As lacunas de evidência, em prevenção primária e secundária, em relação ao risco de eventos cardiovasculares a curto e longo prazo em minorias étnicas, nos diversos grupos etários, em ambos os sexos, significam a existência de espaço para melhorar. Uma interação estruturada entre estatistas, epidemiologistas e outros investigadores clínicos (cardiologistas, internistas, etc.) reforçará o rigor das metodologias e a qualidade dos modelos de predição de risco em investigação cardiovascular.

Conflito de interesses

O autor declara não haver conflito de interesses.

Referências

1. Paredes S, Rocha T, Mendes D, et al. New approaches for improving cardiovascular risk assessment. *Rev Port Cardiol*. 2016;35:5–13.
2. Araújo Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C, et al. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J*. 2005;26:865–72.
3. Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Harrell FE Jr, et al. Prognostic modeling with logistic regression analysis: in search of a sensible strategy in small data sets. *Med Decis Making*. 2001;21:45–56.
4. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002;105(3):310–5.
5. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987–1003.
6. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ*. 2007;335:136–47.
7. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008;336:1475–82.
8. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, et al. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds risk score. *JAMA*. 2007;297:611–9.
9. Vikhireva O, Pajak A, Broda G, et al. SCORE performance in Central and Eastern Europe and former Soviet Union: MONICA and HAPIEE results. *Eur Heart J*. 2014;35:571–7.
10. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, et al. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30 824 Europeans: the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J*. 2015;36:2446–53.
11. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, et al. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds risk score for men. *Circulation*. 2008;118:2243–51.
12. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2003;24:1601–10.
13. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *JACC*. 2009;54:1209–27.
14. Graham IM, Cooney MT. Risks in estimating risk. *Eur Heart J*. 2014;35:537–9.
15. Perk J, de Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33:1635–701.
16. Cooney MT, Selmer R, Lindman A, et al. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol*. 2015. Jun 3. pii: 2047487315588390.

17. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI. *JAMA*. 2000;284:835–42.
18. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. for the PURSUIT Investigators. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. *Circulation*. 2000;101:2557–67.
19. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous OH, et al. for the Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163:2345–53.
20. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, et al. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One*. 2009;4:e7947.
21. Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*. 2014;4:e004425.
22. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:2999–3054.
23. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2015, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>.
24. Bakus BE, Six AJ, Kelder JH, et al. Risk scores for patients with chest pain: Evaluation in the emergency department. *Curr Cardiol Rev*. 2011;7(1):2–8.
25. Fox KA, Anderson FA Jr, Dabbous OH, et al. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart*. 2007;93:177–82.
26. Bawamia B, Mehran R, Qiu W, et al. Risk scores in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention: a review. *Am Heart J*. 2013;165:441–50.
27. Unstable angina and NSTEMI: the early management of unstable angina and non-ST-segment-elevation myocardial infarction. NICE guideline 94 March 2010 [accessed 8 Nov 2015]. <http://www.nice.co.uk/guidance/CG94>
28. Steg PG, FitzGerald G, Fox KAA. Risk stratification in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: troponin is not enough. *Am J Med*. 2009;122:107–8.