



Biomarcadores Cardíacos

*Silvia Bueno Garofallo

**Carolina Fagundes Dias Fonseca

***Vera Lúcia Portal

* *Cardiologista, Mestre em Ciências da Saúde pela FUC, Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (cardiologia) da FUC.*

** *Acadêmica de Medicina na Universidade Federal do Rio Grande do Sul.*

*** *Cardiologista. Doutorado em Cardiologia pela Fundação Universitária de Cardiologia (FUC), Vice-coordenadora do Programa de Pós-Graduação da FUC.*

Endereço para contato:

E-mail: vera.portal@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A aterosclerose é uma doença sistêmica complexa e multifatorial que acomete artérias de pequeno e médio calibre. A doença arterial coronariana (DAC) é uma forma clínica de apresentação da aterosclerose.

Cerca de 75% dos casos de DAC podem ser explicados pela presença de fatores de risco convencionais tais como hipercolesterolemia, hipertensão, tabagismo, diabetes (DM), predisposição genética, entre outros. Além disso, uma grande proporção de indivíduos com eventos coronarianos têm um ou menos fatores de risco tradicionais¹.

Na tentativa de melhorar o desempenho da avaliação do risco coronariano, novos biomarcadores presentes no sangue têm sido investigados².

O grupo do *National Institute of Health* que trabalha com definições considera um biomarcador como uma característica que é objetivamente medida e avaliada como indicador de processo biológico normal, processo patogênico ou resposta farmacológica a uma intervenção terapêutica. Neste último caso, são esperadas alterações em desfechos clinicamente relevantes com

demonstração de predição de benefício de forma independente e com uma clara “correlação” entre a modificação do desfecho e a redução do risco³. Um exemplo disto foi visto com a publicação do Estudo Júpiter que tinha como objetivo avaliar se todos os pacientes com Proteína C Reativa ultrasensível (PCRus) elevada (>2,0 mg/l) deveriam ser tratados com estatinas, independente dos níveis de LDL-C (LDL-C<130mg/dl). O estudo mostrou uma redução de 44% no desfecho primário combinado de Infarto do Miocárdio (IAM), Acidente Vascular Cerebral (AVC), Revascularização/Angina Instável e Morte Cardiovascular⁴.

Entretanto, estudos prévios são discordantes em relação à utilidade dos biomarcadores na predição do risco cardiovascular^{5,6} e talvez a avaliação simultânea de múltiplos biomarcadores possa ter valor incremental^{7,1}.

Para que possam contribuir substancialmente na predição do risco, os biomarcadores necessitam preencher alguns critérios².

- 1) ter uma associação próxima com a DAC;
- 2) exibir uma independência estatística dos fatores de risco convencionais;
- 3) ser prevalente, sensível e específico como método diagnóstico;

- 4) ser reprodutível e padronizável;
- 5) ser aditivo, ou seja, ser mais capaz de prever risco de DAC do que os marcadores existentes;
- 4) ser fácil, barato e seguro de medir

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) baseia-se em 3 princípios para validação dos biomarcadores: demonstração de plausibilidade biológica, correlação com estudos epidemiológicos

e efeitos do tratamento com consequente modificação dos desfechos³.

A tabela abaixo mostra as Classes de Recomendação e os Níveis de Evidência que serão utilizados para a avaliação de cada biomarcador:

| | CLASSE I <i>Benefício >>> Risco</i> Procedimento/tratamento DEVE ser realizado/administrado | CLASSE IIa <i>Benefício >> Risco</i> <i>Estudos adicionais com objetivos específicos necessários</i> É RAZOÁVEL para realizar/administrar o tratamento | CLASSE IIb <i>Benefício ≥ Risco</i> <i>Estudos adicionais com objetivos amplos necessários</i> Procedimento/tratamento PODE SER CONSIDERADO | CLASSE III <i>Sem benefício ou</i> CLASSE III <i>Dano</i> |
|--|--|--|--|---|
| LEVEL A Múltiplas populações avaliadas* Dados derivados de múltiplos ensaios clínicos aleatórios ou meta-análises. | <ul style="list-style-type: none"> • Recomendação que esse procedimento ou tratamento é útil/efetivo • Evidência suficiente de múltiplos ensaios aleatórios ou meta-análises | <ul style="list-style-type: none"> • Recomendação em favor do tratamento ou procedimento sendo útil/efetivo • Algumas evidências conflitantes de ensaios múltiplos aleatórios ou meta-análises | <ul style="list-style-type: none"> • Utilidade/eficácia da recomendação está menos estabelecida • Mais evidências conflitantes de múltiplos ensaios clínicos aleatórios ou meta-análises | <ul style="list-style-type: none"> • Recomendação que procedimento ou tratamento não é útil ou efetivo e pode ser prejudicial • Há evidência suficiente de múltiplos ensaios clínicos aleatórios ou meta-análises |
| LEVEL B Limitadas populações avaliadas* Dados derivados de um único ensaio aleatório ou estudos não aleatórios. | <ul style="list-style-type: none"> • Recomendação que esse procedimento ou tratamento é útil/efetivo • Evidência de um único ensaio aleatório ou estudos não aleatórios | <ul style="list-style-type: none"> • Recomendação em favor do tratamento ou procedimento sendo útil/efetivo • Algumas evidências conflitantes de ensaios únicos aleatórios ou estudos não aleatórios | <ul style="list-style-type: none"> • Utilidade/eficácia da recomendação está menos estabelecida • Mais evidências conflitantes de um único ensaio clínico aleatório ou meta-análises | <ul style="list-style-type: none"> • Recomendação que procedimento ou tratamento não é útil ou efetivo e pode ser prejudicial • Há evidência suficiente de um único ensaio clínico aleatório ou meta-análises |
| LEVEL C Muito limitadas populações avaliadas* Apenas opinião de consenso de especialistas, estudos de caso, padrão de atendimento | <ul style="list-style-type: none"> • Recomendação que esse procedimento ou tratamento é útil/efetivo • Apenas opinião de especialista, estudo de caso ou padrão de atendimento | <ul style="list-style-type: none"> • Recomendação em favor do tratamento ou procedimento sendo útil/efetivo • Apenas divergências de opiniões de especialistas, estudos de caso ou padrão de atendimento | <ul style="list-style-type: none"> • Utilidade/eficácia da recomendação está menos estabelecida • Apenas opinião divergente de especialistas, estudos de casos ou padrão de atendimento | <ul style="list-style-type: none"> • Recomendação que procedimento ou tratamento não é útil ou efetivo e pode ser prejudicial • Apenas opinião de especialista, estudo de casos ou padrão de atendimento |

Fonte: Diretriz AHA 2010 – Avaliação do Risco Cardiovascular em Adultos Assintomáticos.

Biomarcadores

Proteína C Reativa

Entre os biomarcadores inflamatórios, a PCRus tem sido um dos mais estudados na última década. A PCR é uma proteína sintetizada pelo fígado e um marcador sistêmico dinâmico e sensível de inflamação. Embora possa aumentar até 10 mil vezes

em relação ao basal como resposta aguda a infecções sérias ou dano tecidual maior, tem uma variabilidade interpessoal semelhante ao que é visto com o colesterol total e a pressão arterial. Tem estabilidade quando mantida adequadamente congelada e tem sido bastante estudada como marcador de risco vascular⁸⁻¹³. A PCR liga-se à LDL e está presente na placa aterosclerótica podendo ter

um papel causal na DAC¹⁴⁻¹⁶. Metanálise publicada em 2010 analisou dados de 54 estudos prospectivos de longo prazo que envolveram 160.309 pessoas, sem história de doença vascular. O risco relativo (RR) para DAC foi 1,69 quando ajustado somente para sexo e idade e 1,37 quando ajustado para os fatores de risco convencionais (considerando um aumento de PCR 3x o basal); 1,44 e 1,27 para AVC isquêmico; 1,71 e 1,55 para mortalidade vascular; 1,55 e 1,54 para mortalidade não vascular (respectivamente). Após ajuste para fibrinogênio, o RR foi 1,23 para DAC e 1,32 para AVC isquêmico e 1,34 para mortalidade vascular e não vascular. Os dados acima permitem concluir que a associação com doença vascular isquêmica depende consideravelmente dos fatores de risco convencionais e outros marcadores de inflamação¹⁷.

Segundo as recomendações das Diretrizes da *National Academy of Clinical Biochemistry* publicadas em 2009¹⁸, a medida da PCRus deve ser realizada em pacientes metabolicamente estáveis, livres de infecção ou doença aguda. Se o nível sérico for <3,0mg/l, não é necessário repetição. Se o valor for >3,0mg/l, deve-se repetir a medida pelo menos 2 semanas mais tarde. O menor valor das duas medidas deve ser considerado como o valor do paciente. Se o valor for maior do que 10mg/l, pode estar relacionado ao risco cardiovascular, mas outras doenças inflamatórias/infecciosas devem ser descartadas. Sempre que possível, estas outras doenças devem ser investigadas (classe IIa/A).

Dos marcadores inflamatórios utilizados para avaliar risco cardiovascular (CV), a PCRus têm as características analíticas mais apropriadas para uso na prática clínica (I/A). O resultado da PCRus deve ser expressado em mg/l independente do método analítico utilizado (I/C). As categorias de risco utilizadas devem ser: <1,0mg/l: baixo risco; 1,0-3,0mg/l: risco intermediário; >3,0mg/l: alto risco e ≥10mg/l: muito alto risco (IIa/A). Deve haver cautela na avaliação das categorias de risco definidas acima, conforme os níveis séricos de PCRus, em populações não brancas e idosas, onde a utilidade clínica é menos estabelecida (IIa/C).

De acordo com as recomendações da Diretriz AHA 2010 para Avaliação de Risco Cardiovascular em Adultos Assintomáticos¹⁹, o uso da PCR pode ser útil:

1) na seleção de pacientes para uso de estatina, em homens ≥50 anos ou mulheres ≥60anos, com LDL-C <130mg/dl, sem uso de medicamento hipolipemiante ou reposição hormonal ou tratamento imunossupressor, sem DAC clínica, DM, doença renal crônica, condições inflamatórias severas ou contra-indicações para estatinas (IIa/B);

2) homens assintomáticos ≤ 50anos ou mulheres ≤60 anos, com risco intermediário, na predição de risco CV (IIb/B).

A medida da PCR não é recomendada para avaliação de risco CV:

- 1) Em adultos assintomáticos de alto risco (III/B);
- 2) Homens com <50 anos ou mulheres <60 anos de baixo risco (III/B).

A Diretriz Europeia para Prevenção da Doença Cardiovascular na Prática Clínica, publicada em 2012²⁰, considera que a PCR apresenta vários pontos fracos quando se utiliza este biomarcador na avaliação de risco CV:

- 1) múltiplos confundidores: dependência de outros FR convencionais;
- 2) falta de precisão: janela diagnóstica estreita para o nível de PCR e o risco de DAC;
- 3) falta de especificidade: nível similar de risco para outras causas não cardiovasculares de morbidade e mortalidade (p.ex. doença inflamatória subclínica);
- 4) Falta de relação dose-efeito ou causalidade entre as alterações na PCR e o risco de DCV;
- 5) Falta de estratégias terapêuticas específicas que mostrem redução na incidência de DAC;
- 6) Maior custo para testar em relação aos fatores de risco biológicos clássicos (p. ex. glicose e lipídeos).

Fibrinogênio

O fibrinogênio tem sido reconhecido como um fator de risco independente para doença coronariana²¹, um fator de coagulação e um marcador de inflamação sistêmica derivado do fígado²².

O fibrinogênio plasmático elevado pode promover a doença vascular pelo aumento da viscosidade sanguínea, favorecer a formação de fibrina, permitir maior interação plaqueta-plaqueta ou simplesmente atuar como um marcador de doença vascular, não contribuindo para sua progressão²³.

Dados do Estudo *Scottish Heart Health*, de uma grande amostra de homens e mulheres de meia idade com e sem DAC basal, indicaram que o fibrinogênio plasmático foi preditor de risco aumentado de DAC fatal e não-fatal em um seguimento de 8 anos²⁴.

De acordo com as recomendações da *National Academy of Clinical Biochemistry*¹⁸ existem dados suficientes do fibrinogênio como fator de risco independente para DCV, entretanto pela falta de uma padronização nos métodos analíticos e a incerteza na identificação de estratégias de tratamento, a medida do fibrinogênio não é indicada como marcador de risco CV (III – não fazer/A).

A Diretriz Europeia²⁰ 2012 recomenda que a avaliação do fibrinogênio plasmático:

1) pode ser feita como parte de um refinamento da avaliação de risco em pacientes com um não usual ou moderado perfil de risco CV (IIb/B);

2) não deve ser usada para avaliação do risco CV em 10 anos, em indivíduos assintomáticos de baixo risco e pacientes de alto risco (III/B).

Lipoproteína Associada à Fosfolipase A2 (Lp-PLA2)

A fosfolipase A2 secretória (sPLA2) e a lipoproteína associada (Lp-PLA2) são enzimas que geram lisofosfatidilcolina e um ácido graxo livre oxidado que são mediadores lipídicos de múltiplas vias iniciadoras de inflamação e aterogênese^{25,26}.

O tipo IIA sPLA2 é expressado nos hepatócitos, macrófagos, plaquetas e células musculares lisas vasculares e seus níveis plasmáticos são regulados para mais por compostos pró-inflamatórios tais como interleucina 1, interleucina 6, fator necrose tumoral, interferon e LDL oxidada. A sPLA2 também pode hidrolisar fosfolípidios não modificados ao contrário da Lp-PLA2. A Lp-PLA2 é liberada pelas células inflamatórias, é associada a lipoproteínas como LDL, HDL e Lp(a) e circula na corrente sanguínea^{26,27}. A Lp-PLA2 é enriquecida nas lesões ateroscleróticas e particularmente na placa vulnerável^{28,29}. Estudos epidemiológicos prospectivos, em populações clinicamente estáveis, têm mostrado que elevados níveis de Lp-PLA2 e sPLA2 massa e/ou atividade são associados com aumentado risco de eventos cardiovasculares^{29,30}.

Segundo a Diretriz AHA 2010¹⁹, a utilização da Lp-PLA2 pode ser razoável para avaliação do risco cardiovascular em adultos assintomáticos com risco intermediário (IIb/B)³¹⁻³⁴.

A Diretriz Europeia²⁰ coloca que a Lp-PLA2 surgiu recentemente como um marcador de alta consistência e precisão, como um fator de risco independente para ruptura da placa e eventos aterotrombóticos. A magnitude do efeito no risco permanece modesta em termos de população geral; limitações nos estudos e vieses estão presentes. Associado ao custo do teste, a Lp-PLA2 permanece um marcador de “segunda linha” para a estimativa do risco CV.

Homocisteína

Homocisteína é um aminoácido essencial produzido da metionina. Pode ser metabolizada por duas vias diferentes e dependentes de vitamina B e folato. A via da remetilação que requer folato e vitamina B12, converte homocisteína de volta para metionina e a transsulfuração que requer vitamina B12 e converte

homocisteína em cisteína e taurina. Existem vias de remetilação alternativas no fígado e no rim que utilizam betaina no lugar de folato³⁵⁻³⁶. A homocisteína total no plasma ou soro reflete uma combinação de homocisteína nas formas livre, ligada, reduzida e oxidada, no sangue³⁵. Os níveis sanguíneos devem ser medidos em jejum e a verificação após sobrecarga de metionina pode ser mais sensível em identificar distúrbios leves no metabolismo da homocisteína³⁷.

1. Os mecanismos pelos quais a homocisteína elevada compromete a função vascular não são completamente entendidos. Estudos têm revelado vários potenciais mecanismos incluindo comprometimento da função endotelial³⁸⁻³⁹ oxidação da LDL, aumentada adesão de monócitos na parede dos vasos, aumentada captação e retenção lipídica, ativação da via inflamatória, estimulação da proliferação de células musculares lisas e tendência trombótica mediada pela ativação dos fatores de coagulação⁴⁰⁻⁴³.

A Diretriz da *National Academy of Clinical Biochemistry*¹⁸ considera adequado as seguintes concentrações de homocisteína, derivadas de análises padronizadas (IIa/C):

- Desejável: $\leq 10 \mu\text{mol/l}$
- Intermediário: $>10 \mu\text{mol/l}$ e $<15 \mu\text{mol/l}$
- Alto: $\geq 15 \mu\text{mol/l}$ e $<30 \mu\text{mol/l}$
- Muito alto: $\geq 30 \mu\text{mol/l}$

A Diretriz Europeia²⁰ considera que a homocisteína tem mostrado precisão como um fator de risco independente para doença cardiovascular. No entanto, a magnitude do efeito no risco é modesto e falta consistência principalmente por confundidores nutricionais, metabólicos (doença renal) e de estilo de vida. Além disso, estudos de intervenção usando vitamina B para reduzir a homocisteína plasmática têm provado ineficiência na redução do risco CV. Isto tudo associado ao custo do teste faz com que a homocisteína permaneça um marcador “de segunda linha” para estimativa de risco.

Peptídeo Natriurético Tipo B (BNP) e Peptídeo Natriurético N-Terminal (NT-proBNP)

O peptídeo natriurético tipo B (BNP) é um polipeptídeo com 32 aminoácidos secretado pelos miócitos ventriculares durante períodos de estiramento e tensão na parede ventricular. Acredita-se que este peptídeo tenha um papel importante na regulação da pressão sanguínea, do volume sanguíneo e do balanço do sódio. Na secreção, o BNP precursor é partido em um peptídeo biologicamente ativo e num fragmento mais estável, N terminal (NT-proBNP). Medidas dos níveis de BNP ou NT-proBNP têm sido recomendadas no diagnóstico e prognóstico de pacientes com sintomas de disfunção ventricular esquerda e

para estratificação do risco em pacientes com síndrome coronariana aguda. Tendo em vista que estudos *in vitro* têm demonstrado que peptídeos natriuréticos são diretamente liberados dos cardiomiócitos em resposta à isquemia miocárdica, tem sido proposto que seus níveis circulantes são relevantes para avaliação do risco de doença cardiovascular além da insuficiência cardíaca⁴⁴.

A Diretriz da *National Academy of Clinical Biochemistry*¹⁸ faz as seguintes recomendações:

1) Aumentadas concentrações de BNP e NT-proBNP são associadas com mortalidade aumentada nos próximos 2 a 7 anos em populações baseadas em comunidade. Entretanto, os benefícios do tratamento são incertos. Medidas destes marcadores para avaliação do risco CV, na prevenção primária, não são indicadas (III (contra a medida)/B).

Apolipoproteínas B e AI (Apo B e Apo AI)

A Apo B representa o número total de partículas aterogênicas circulantes, ou seja, a carga aterogênica total. Cada partícula de VLDL, IDL, LDL e Lp(a) contém 1 molécula de Apo B-100 e cada quilomicra ou quilomicra remanescente contém 1 molécula de Apo B-48. Então, existe uma relação 1:1 entre os níveis de Apo B e o número de partículas aterogênicas. Já a Apo AI, é o núcleo estrutural da partícula de HDL⁴⁵. Muitos estudos populacionais demonstraram o valor prognóstico da Apo B sobre o LDL-C e o não-HDL-C em prever eventos cardiovasculares. No estudo *Interheart*, que avaliou 52 países, a razão Apo B/AI alterada foi responsável por 54% do risco atribuível de IAM na população⁴⁶. A Apo B também foi superior ao LDL-C e não-HDL-C em prever DAC. Ao contrário, O estudo ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) sugeriu que a Apo B não foi preditora, de forma independente, de DAC incidente em pessoas com elevado LDL-C e que o valor preditivo da Apo B foi abolido após ajuste para os níveis elevados de triglicérides⁴⁷. Já o estudo *Emerging Risk Factors Collaborators* demonstrou uma razão de chances equivalente para DAC para Apo B e não-HDL e Apo AI e HDL-C. Os dois primeiros marcadores foram superiores ao LDL-C, avaliado por medida direta, como preditores de risco^{45,48}.

A IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose, de 2007, considera que a dosagem de lipoproteínas não está indicada para prevenção primária devido ao seu alto custo e ausência de informação adicional clinicamente significativa (III/A)⁴⁹.

A Diretriz da *National Academy of Clinical Biochemistry*¹⁸ considera que:

1) A dosagem de Apo B pode ser usada para monitorar a eficácia de terapias hipolipemiantes como uma alternativa ao não-HDL-C (IIb/B).

2) A razão apo B/ apo AI pode se usada para avaliar risco cardiovascular relacionado a lipoproteínas como alternativa à razão Colesterol Total/HDL-C (IIa/A).

A Diretriz Americana (19) não recomenda a dosagem de apolipoproteínas (III/C).

Lipoproteína (a)

Em 1963, Berg descreveu um determinante antigênico na fração LDL do colesterol denominada Lipoproteína (a) - Lp(a)⁵⁰. Através de estudos experimentais, observou-se que apesar de o núcleo da Lp(a) ser semelhante ao do LDL e também expressar a apolipoproteína B100 (apoB) na sua superfície, a Lp(a) pertence a uma diferente classe de lipoproteínas que possui uma única glicoproteína - apo (a)⁵¹.

Alguns estudos retrospectivos tipo caso-controle, com predomínio do gênero masculino revelaram associação entre os níveis de Lp(a) e doenças cardiovasculares (DCV), cerebrovasculares e arteriais periféricas. Homens com níveis acima de 30 mg/dl apresentavam risco significativamente maior para DCV.

Na IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose, a Lp(a) é referida mas sua dosagem não está indicada no contexto de prevenção primária (III/A)⁴⁹.

A Diretriz da *National Academy of Clinical Biochemistry*¹⁸ considera que a dosagem de Lp(a):

1) Não está indicada para prevenção primária nem para monitorização de eficácia terapêutica (III/A);

2) Se o paciente está em risco intermediário (10-20% ERF) e permanece incerteza quanto ao uso de tratamentos preventivos como estatina ou aspirina, então a medida da Lp(a) pode ser realizada a critério médico (IIb/C);

3) Após avaliação do risco global, medidas de Lp(a) em pacientes com forte história familiar de DAC prematura pode ser útil para identificar indivíduos com predisposição genética para DCV (IIb/C);

4) O benefício de tratamentos baseados na Lp(a) é incerto. Se ambos, Lp(a) e LDL-C são muito aumentados, deve-se, a critério do médico, tentar reduzir Lp(a) através da redução do LDL-C (IIb/C);

5) Existe evidência insuficiente sobre o benefício de monitorizar os níveis de Lp(a) para avaliar efeito do tratamentos (III – não medir/C).

A Diretriz Americana 2010¹⁹ não recomenda a dosagem da Lipoproteína (a) para avaliação de risco cardiovascular.

Hemoglobina Glicosilada (HbA1c)

O papel da hiperglicemia pós-prandial e da variabilidade da glicose, em relação ao risco cardiovascular tem sido bastante debatido. Os esquemas de tratamento e as diretrizes têm focado no controle da glicose pós-prandial como um alvo adicional ao controle médio da glicose (HbA1c). A glicose pós-prandial e a variabilidade da glicose elevadas têm mostrado aumentar o risco CV além do efeito específico na hiperglicemia⁵².

Segundo a Associação Americana de Diabetes, pacientes com HbA_{1c} entre 5,7% e 6,4% estão em maior risco para desenvolver DM. Além disso, pacientes sem DM, mas com níveis elevados de HbA_{1c} têm maior risco cardiovascular⁵³.

Segundo a Diretriz da AHA¹⁹,

1) a medida da hemoglobina glicosilada (HbA1c) pode ser razoável para avaliar risco CV em adultos assintomáticos sem diagnóstico de diabetes (IIb/B);

Microalbuminúria

Marcadores de doença renal, tal como a presença de albumina ou proteína na urina têm sido associados com maior risco de DAC na população geral⁵⁴.

A Diretriz da AHA¹⁹ recomenda:

1) Em indivíduos assintomáticos com hipertensão ou diabetes, é razoável a solicitação de exame de urina para detectar microalbuminúria, como meio de avaliar o risco cardiovascular (IIa/B);

2) Em indivíduos adultos, com risco intermediário, sem hipertensão ou diabetes, pode ser razoável solicitar exame de urina para detectar microalbuminúria, como meio de avaliar risco cardiovascular (IIb/B).

Conclusão

Indivíduos de baixo risco não necessitam investigação mais aprofundada de avaliação do risco e intervenções mais intensivas são consideradas inapropriadas. Por outro lado, aqueles de alto risco (DAC estabelecida ou equivalentes de DAC já são candidatos à intervenção preventiva intensiva de modo que acrescentar outros testes não vai proporcionar benefício incremental¹⁹. Em geral os biomarcadores validados e emergentes podem acrescentar valor no contexto da prática especializada para avaliar o risco cardiovascular de forma mais adequada em subgrupos específicos de pacientes em risco intermediário ou com nível de risco não usual ou indefinido como por exemplo pacientes assintomáticos, sem múltiplos fatores de risco tradicionais, mas afetados por uma rara condição metabólica, inflamatória, endócrina

ou social associada à aterosclerose ou que mostre sinais de progresso da aterosclerose²⁰.

Referências

1. Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P, et al. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA* 2009;302(1):49-57.
2. Dent TH. Predicting the risk of coronary heart disease. II: the role of novel molecular biomarkers and genetics in estimating risk, and the future of risk prediction. *Atherosclerosis* 2010;213(2):352-62.
3. Tardif JC, Heononen T, Orloff D, Libby P. Vascular biomarkers and surrogates in cardiovascular disease. *Circulation* 2006;113(25):2936-42.
4. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359(21):2195-207.
5. Folsom AR, Chambless LE, Ballantyne CM, et al. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: The atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 2006;166(13):1368-73.
6. 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(25):2631-9.
7. de Lemos JA, Lloyd-Jones DM. Multiple biomarker panels for cardiovascular risk assessment. *N Engl J Med* 2008;358(20):2172-4.
8. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111(12):1805-12.
9. Emberson JR, Whincup PH, Morris RW, Walker M, Lowe GD, Rumley A. Extent of regression dilution for established and novel coronary risk factors: results from the British Regional Heart Study. *Eur J Cardiovasc Prevent Rehab* 2004;11(2):125-34.
10. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2003;107(3):499-511.
11. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350(14):1387-97.
12. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342(12):836-43. Epub 2000/03/25.
13. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the

assessment of global cardiovascular risk in women: The Reynolds risk score. *JAMA* 2007;297(6):611-9.

14. de Beer FC, Soutar AK, Baltz ML, Trayner IM, Feinstein A, Pepys MB. Low density lipoprotein and very low density lipoprotein are selectively bound by aggregated C-reactive protein. *Journal Exper Med* 1982;156(1):230-42.

15. Pepys MB, Rowe IF, Baltz ML. C-reactive protein: binding to lipids and lipoproteins. *Inter Rev Exper Pathol* 1985;27:83-111.

16. Zhang YX, Cliff WJ, Schoefl GI, Higgins G. Coronary C-reactive protein distribution: its relation to development of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999;145(2):375-9.

17. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9709):132-40.

18. Myers GL, Christenson RH, Cushman M, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice guidelines: emerging biomarkers for primary prevention of cardiovascular disease. *Clin Chem* 2009 Feb;55(2):378-84.

19. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2010;122(25):e584-636.

20. 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(13):1635-701.

21. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: The Framingham study. *JAMA* 1987;258(9):1183-6.

22. Tracy RP. Inflammation markers and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1999;10(5):435-42.

23. Lu PP, Liu JT, Liu N, Guo F, Ji YY, Pang X. Pro-inflammatory effect of fibrinogen and FDP on vascular smooth muscle cells by IL-6, TNF-alpha and iNOS. *Life Sci* 2011;88(19-20):839-45.

24. Woodward M, Lowe GD, Rumley A, Tunstall-Pedoe H. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease and mortality in middle-aged men and women. The Scottish Heart Health Study. *Eur Heart J* 1998;19(1):55-62.

25. Mallat Z, Lambeau G, Tedgui A. Lipoprotein-associated and secreted phospholipases A(2) in cardiovascular

disease: roles as biological effectors and biomarkers. *Circulation* 2010;122(21):2183-200.

26. Stafforini DM. Biology of platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH, lipoprotein associated phospholipase A2). *Cardiovasc Drugs Ther* 2009;23(1):73-83.

27. Tsimikas S, Tsimionis LD, Tselepis AD. New Insights Into the Role of Lipoprotein(a)-Associated Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 in Atherosclerosis and Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27(10):2094-9.

28. Karabina S-A, Brochériou I, Le Naour G, et al. Atherogenic properties of LDL particles modified by human group X secreted phospholipase A2 on human endothelial cell function. *FASEB J* 2006;20(14):2547-9.

29. Kolodgie FD, Burke AP, Skorija KS, et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Protein Expression in the Natural Progression of Human Coronary Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(11):2523-9.

30. Thompson A, Gao P, Orfei L, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. *Lancet* 2010;375(9725):1536-44.

31. Ballantyne C, Cushman M, Psaty B, et al. Collaborative meta-analysis of individual participant data from observational studies of Lp-PLA2 and cardiovascular diseases. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(1):3-11.

32. Daniels LB, Laughlin GA, Sarno MJ, Bettencourt R, Wolfert RL, Barrett-Connor E. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is an independent predictor of incident coronary heart disease in an apparently healthy older population: the Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(9):913-9.

33. Garza CA, Montori VM, McConnell JP, Somers VK, Kullo IJ, Lopez-Jimenez F. Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular disease: a systematic review. *Mayo Clin Proc* 2007;82(2):159-65.

34. Koenig W, Khuseynova N, Lowel H, Trischler G, Meisinger C. Lipoprotein-associated phospholipase A2 adds to risk prediction of incident coronary events by C-reactive protein in apparently healthy middle-aged men from the general population: results from the 14-year follow-up of a large cohort from southern Germany. *Circulation* 2004;110(14):1903-8.

35. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999;354(9176):407-13.

36. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338(15):1042-50.

37. Bostom AG, Jacques PF, Nadeau MR, Williams RR, Ellison RC, Selhub J. Post-methionine load hyperhomocysteinemia in persons with normal fasting total plasma

homocysteine: initial results from the NHLBI Family Heart Study. *Atherosclerosis* 1995;116(1):147-51.

38. Lentz SR. Homocysteine and cardiovascular physiology. *Homocysteine in Health and Disease*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2001. p. 441-50.

39. Woo KS, Chook P, Lolin YI, et al. Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 1997;96(8):2542-4.

40. Parthasarathy S. Oxidation of low-density lipoprotein by thiol compounds leads to its recognition by the acetyl LDL receptor. *Biochim Biophys Acta* 1987;917(2):337-40.

41. Hofmann MA, Lalla E, Lu Y, et al. Hyperhomocysteinemia enhances vascular inflammation and accelerates atherosclerosis in a murine model. *Journal Clin Invest* 2001;107(6):675-83.

42. Ungvari Z, Sarkadi-Nagy E, Bagi Z, Szollár L, Koller A. Simultaneously increased TxA(2) activity in isolated arterioles and platelets of rats with hyperhomocysteinemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(5):1203-8.

43. Bellamy MF, McDowell IF, Ramsey MW, et al. Hyperhomocysteinemia after an oral methionine load acutely impairs endothelial function in healthy adults. *Circulation* 1998;98(18):1848-52. Epub 1998/11/03.

44. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, et al. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circulation* 2009;120(22):2177-87.

45. Jacobson TA. Opening a new lipid "apothecary": incorporating apolipoproteins as potential risk factors and treatment targets to reduce cardiovascular risk. *Mayo Clin Proc* 2011;86(8):762-80.

46. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet* 2008;372(9634):224-33.

47. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001;104(10):1108-13.

48. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302(18):1993-2000.

49. Sposito A. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 2007;88(supl. I):1-19.

50. Berg K. A New Serum Type System in Man--the Lp System. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963;59:369-82.

51. Gaubatz JW, Heideman C, Gotto AM, Jr., Morrisett JD, Dahlen GH. Human plasma lipoprotein [a]. Structural properties. *J Biol Chem*. 1983;258(7):4582-9.

52. Borg R, Kuenen JC, Carstensen B, et al. HbA(1)(c) and mean blood glucose show stronger associations with cardiovascular disease risk factors than do postprandial glycaemia or glucose variability in persons with diabetes: the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study. *Diabetologia* 2011;54(1):69-72.

53. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362(9):800-11.

54. de Zeeuw D, Parving HH, Henning RH. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(8):2100-5.