



# Biomarcadores na pneumonia adquirida na comunidade: podemos fazer melhor utilizando-os corretamente?

Otavio Tavares Ranzani<sup>1,a</sup>, Luis Coelho<sup>2,3,b</sup>, Antoni Torres<sup>4,c</sup>

## INTRODUÇÃO

A pneumonia adquirida da comunidade (PAC) é responsável por grande parte da carga de doenças infecciosas mundialmente.<sup>(1)</sup> Embora o conhecimento científico sobre o diagnóstico e manejo da PAC tenha avançado consideravelmente, ainda há lacunas e aspectos a serem melhorados. A chegada dos biomarcadores gerou considerável entusiasmo no campo da medicina, e alguns biomarcadores têm sido amplamente testados na PAC. Aqui, discutimos o que pode ser feito para avançar na área, destacando o que devemos ter em mente ao utilizar biomarcadores para fins clínicos e de pesquisa (Figura 1).

## IDEALMENTE, O QUE NECESSITAMOS DE UM BIOMARCADOR NA PAC?

Um biomarcador é uma característica biológica que é objetivamente medida e utilizada como indicador de um processo fisiológico ou patológico ou de uma resposta farmacológica a uma intervenção terapêutica.<sup>(2)</sup> Idealmente, um biomarcador de infecção deve possuir características que facilitem o diagnóstico, o prognóstico e o acompanhamento. Isso significa que um biomarcador deve dar indicação da presença de uma infecção de maneira rápida e confiável, orientando a decisão de iniciar a antibioticoterapia, sempre como complemento à anamnese e à avaliação física. Além disso, à medida que a terapia leva a melhora clínica, os níveis do biomarcador devem refletir essa melhora e devem auxiliar na tomada de decisão quanto à duração da antibioticoterapia. No entanto, níveis persistentemente alterados do biomarcador devem levantar a suspeita de falha do tratamento ou de desenvolvimento de outra complicação infecciosa.<sup>(3)</sup>

Em infecções graves como a PAC, precisamos de biomarcadores que possam nos ajudar a identificar pacientes com maior risco de piores desfechos, os quais devem ser prontamente hospitalizados ou internados em UTI.<sup>(4)</sup> Embora vários biomarcadores tenham sido estudados na PAC, nenhum demonstrou definitivamente ser útil para prever desfechos na PAC relatados pelos pacientes.

## AVANÇOS RECENTES NA LITERATURA

Os biomarcadores, em sua maioria, são proteínas dinâmicas no corpo. Portanto, não podemos interpretar um nível de proteína C reativa (PCR) de 25 mg/l, por exemplo, sem considerar o ponto de partida determinado

como o início da infecção (ou seja, o estímulo para a *upregulation* do biomarcador pró-inflamatório), pois, em virtude da dinâmica da PCR, ele ainda pode ser baixo se o estímulo for recente. De fato, foi relatado que, no início do processo de infecção pulmonar (< 3 dias após o autorrelato do início dos sintomas), os níveis de PCR são menores, enquanto os níveis de procalcitonina são maiores, do que subsequentemente ( $\geq$  3 dias após o autorrelato do início dos sintomas). Esse achado apresenta forte correlação com o que se sabe sobre a meia-vida desses biomarcadores, bem como sua resposta ao estímulo. São necessárias mais pesquisas nessa área, o que tem implicações diretas para o raciocínio clínico na interpretação de um exame de sangue.<sup>(4)</sup> Até o momento, há apenas um estudo que avaliou a influência do tempo do início de sintomas ao se validar o valor inicial de um biomarcador para PAC, resultando em limitações na interpretação de estudos anteriores. Portanto, os clínicos têm que ter o cuidado de não confiar apenas nos biomarcadores ao decidir se devem ou não iniciar a antibioticoterapia.<sup>(1,5)</sup>

O uso de novas moléculas ou métodos para avaliação da resposta inflamatória ou imune em pacientes com PAC está evoluindo. Neste número do JBP, Zhu et al.<sup>(6)</sup> avaliaram duas novas moléculas como marcadores prognósticos na PAC: o *nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat-containing family, pyrin domain-containing protein 3* (NLRP3); e o peptídeo leucina-leucina 37 (LL-37), fragmento do precursor da proteína catelicidina e regulador inflamatório. Os autores mostraram que os pacientes com PAC que tinham valores mais elevados de NLRP3 ou valores mais baixos de LL-37 tinham níveis séricos de PCR mais elevados e contagens de glóbulos brancos mais elevadas, bem como apresentavam maior gravidade (determinada por meio do *Pneumonia Severity Index*), e valores mais elevados de NLRP3 e valores mais baixos de LL-37 foram ambos associados a maior mortalidade em 30 dias nesses pacientes. Os autores argumentaram que esses poderiam ser novos alvos para o tratamento da PAC.

Outro achado recente que tem recebido considerável atenção é a incidência de complicações cardiovasculares após um episódio de PAC. Além disso, biomarcadores tradicionalmente utilizados em cardiologia têm sido aplicados na PAC. Avançando nesse campo, outro estudo neste número do JBP, realizado por Akpınar et al.,<sup>(7)</sup> estudou o valor prognóstico do *N-terminal pro-B-type*

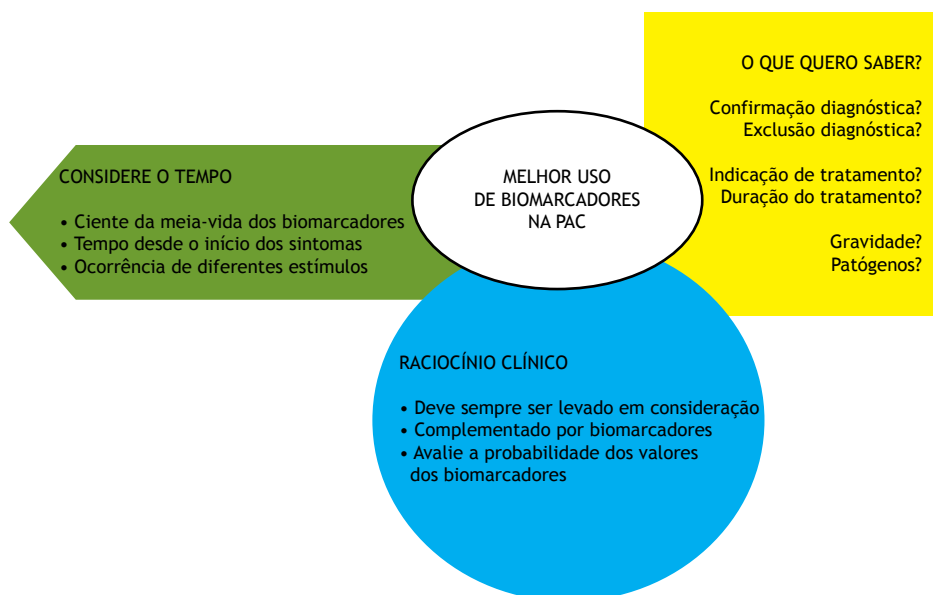
1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

2. Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente, Hospital de São Francisco Xavier, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal.

3. NOVA Medical School, Centro de Estudo de Doenças Crônicas – CEDOC – Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal.

4. Department de Pulmonologia, Institut Clinic de Respiratori, Hospital Clinic of Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, Barcelona, Spain.

a. <http://orcid.org/0000-0002-4677-6862>; b. <http://orcid.org/0000-0003-0701-3624>; c. <http://orcid.org/0000-0002-5649-7699>



**Figura 1.** Como podemos melhorar o uso de biomarcadores na prática clínica e em pesquisas para pacientes com pneumonia adquirida na comunidade (PAC)? Três aspectos que clínicos e pesquisadores devem sempre considerar ao solicitar um teste de biomarcador ou interpretar seu resultado em um paciente com PAC.

*natriuretic peptide* (NT-proBNP) em pacientes com PAC hospitalizados e sem os principais fatores associados ao aumento do NT-proBNP, como insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar e lesão renal aguda. Os autores observaram que os níveis de NT-proBNP se correlacionaram com o *Pneumonia Severity Index* e com o *mental Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, and age ≥ 65 years* (CURB-65). Também constataram que, após ajuste para potenciais fatores de confusão na análise multivariável, níveis mais elevados de NT-proBNP se associaram a piores desfechos, incluindo internação em UTI e mortalidade em 30 dias. Esse novo achado levanta a questão sobre onde os biomarcadores cardiovasculares poderiam ser utilizados para prever não apenas piores desfechos da PAC em geral, mas também complicações específicas, como eventos cardiovasculares. A previsão de eventos específicos poderia ter como alvo o subgrupo de pacientes que necessitam de medidas preventivas, como terapia antiplaquetária ou estabilização da placa aterosclerótica.<sup>(7)</sup> Especificamente, em um modelo de pneumonia pneumocócica grave em babuínos, os autores observaram dano cardíaco direto que poderia explicar a elevação dos biomarcadores cardíacos na PAC.<sup>(8)</sup>

### DEVEMOS RESSUSCITAR “VELHOS” BIOMARCADORES?

Como a PAC é comumente diagnosticada por clínicos, são necessários biomarcadores simples e acessíveis.

Em um estudo recente,<sup>(9)</sup> foram utilizadas informações de hemogramas completos para identificar fenótipos da PAC e sua associação com o prognóstico. Por exemplo, a amplitude da distribuição de glóbulos vermelhos associou-se a pior prognóstico e necessidade de internação em UTI em diferentes populações de pacientes com PAC.<sup>(9)</sup> Além disso, o fenótipo linfopênico da PAC, definido como  $< 724$  linfócitos/ $\text{mm}^3$  no momento do diagnóstico, associou-se a maior mortalidade.<sup>(10)</sup> São necessárias mais pesquisas sobre como implementar esse conhecimento para melhorar a tomada de decisões clínicas, bem como sobre como incorporá-las às ferramentas prognósticas, como o CURB-65, em pacientes com PAC.<sup>(11)</sup>

Em conclusão, precisamos utilizar métodos apropriados para a aplicação clínica de escores. As avaliações usuais por sensibilidade, especificidade e curva ROC não são suficientes. Devemos utilizar nomogramas, análise de probabilidades pré- e pós-teste e análise de curva de decisão.<sup>(12)</sup> Além disso, a medição repetida das concentrações de biomarcadores, com avaliação das variações relativas, antes e durante a antibioticoterapia, pode ser mais informativa do que um único valor. Portanto, a identificação de padrões de resposta em alguns biomarcadores pode ajudar a diferenciar entre evolução clínica favorável e desfavorável.<sup>(3)</sup> Isso pode ser útil para a individualização da duração da antibioticoterapia ou a identificação precoce de pacientes com risco de complicações da PAC.

### REFERÊNCIAS

- Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet*. 2015;386(9998):1097-108.
- Biomarkers Definitions Working G. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89-95.
- Coelho LM, Salluh JI, Soares M, Bozza FA, Verdeal JC, Castro-Faria-Neto HC, et al. Patterns of c-reactive protein RATIO response in severe community-acquired pneumonia: a cohort study. *Crit Care*.

- 2012;16(2):R53.
4. Mendez R, Menendez R, Cilloniz C, Amara-Elori I, Amaro R, Gonzalez P, et al. Initial Inflammatory Profile in Community-acquired Pneumonia Depends on Time since Onset of Symptoms. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(3):370-8.
  5. Dupuy AM, Philippart F, Pean Y, Lasocki S, Charles PE, Chalumeau M, et al. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review: I - currently available biomarkers for clinical use in acute infections. *Ann Intensive Care.* 2013;3(1):22.
  6. Zhu C, Zhou Y, Zhu J, Liu Y, Sun M. NACHT domain-, Leucine-Rich-Repeat and PYD-containing Protein 3 and LL-37: prognostic value of new biomarkers in community-acquired pneumonia. *J Bras Pneumol.* 2019;45(4):e20190001.
  7. Akpınar EE, Hoşgün D, Akpınar S, Ateş C, Baha A, Gülensoy ES, et al. Does N-terminal pro-brain natriuretic peptide predict the prognosis of community acquired pneumonia? *J Bras Pneumol.* 2019;45(4):e20180417.
  8. Reyes LF, Restrepo MI, Hinojosa CA, Soni NJ, Anzueto A, Babu BL, et al. Severe Pneumococcal Pneumonia Causes Acute Cardiac Toxicity and Subsequent Cardiac Remodeling. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(5):609-20.
  9. Ge YL, Liu CH, Rana MA, Zhu XY, Wang N, Xu J, et al. Elevated Red Blood Cell Distribution Width Combined White Blood Cell in Peripheral Blood Routine Have a Better Sensitivity than CURB-65 Scores in Predicting ICU Admission and Mortality in Adult Community-Acquired Pneumonia Patients. *Clin Lab.* 2019;65(3).
  10. Bermejo-Martin JF, Cilloniz C, Mendez R, Almansa R, Gabarrus A, Ceccato A, et al. Lymphopenic Community Acquired Pneumonia (L-CAP), an Immunological Phenotype Associated with Higher Risk of Mortality. *EBioMedicine.* 2017;24:231-6.
  11. Yamamoto S, Yamazaki S, Shimizu T, Takeshima T, Fukuma S, Yamamoto Y, et al. Prognostic utility of serum CRP levels in combination with CURB-65 in patients with clinically suspected sepsis: a decision curve analysis. *BMJ Open.* 2015;5(4):e007049.
  12. Ranzani OT, Prina E, Menendez R, Ceccato A, Cilloniz C, Mendez R, et al. New Sepsis Definition (Sepsis-3) and Community-acquired Pneumonia Mortality. A Validation and Clinical Decision-Making Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(10):1287-97.