



Os níveis de pró-peptídeo natriurético cerebral N-terminal determinam o prognóstico de pneumonia adquirida na comunidade?

Evrım Eylem Akpınar^{1,a}, Derya Hoşgün^{2,b}, Serdar Akpınar^{3,c}, Can Ateş^{4,d}, Ayşe Baha^{5,e}, Esen Sayın Gülensoy^{1,f}, Nalan Ogan^{1,g}

1. Ufuk University, Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, Ankara, Turquia.
 2. Elazig Education and Research Hospital, Department of Intensive Care Unit, Elazig, Turquia.
 3. Diskapi Education and Research Hospital, Department of Intensive Care Unit, Ankara, Turquia.
 4. Van Yuzuncu Yil University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Van, Turquia.
 5. Girne Akcicek Hospital, Girne, Chipre.
- a. <http://orcid.org/0000-0001-9040-9309>
b. <http://orcid.org/0000-0003-1221-3620>
c. <http://orcid.org/0000-0003-3855-7130>
d. <http://orcid.org/0000-0002-9649-250X>
e. <http://orcid.org/0000-0002-0154-7775>
f. <http://orcid.org/0000-0003-2286-4398>
g. <http://orcid.org/0000-0001-5232-3803>

Recebido: 27 dezembro 2018.
Aprovado: 13 março 2019.

Estudo realizado na Ufuk University, Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, Balgat, Ankara, Turquia.

INTRODUÇÃO

Apesar dos avanços recentes na assistência clínica e no tratamento antimicrobiano, a pneumonia continua sendo uma das principais causas de mortalidade em todo o mundo, especialmente em idosos. Nos casos de pneumonia adquirida na comunidade (PAC), o *Pneumonia Severity Index* (PSI, Índice de Gravidade da Pneumonia) e o escore **Confusão mental**, **Ureia**, frequência **Respiratória**, **Blood pressure** (pressão arterial) e idade ≥ 65 anos (CURB-65) são usados para predizer a gravidade e determinar o prognóstico.^(1,2) No entanto, o cálculo de escores de risco, especialmente o PSI, é complexo e depende de impressões subjetivas, o que pode levar a erros na prática clínica.⁽³⁾ O *brain natriuretic peptide* (BNP, peptídeo natriurético cerebral) é um potente hormônio natriurético e diurético que é liberado do coração para a circulação sistêmica e é clivado enzimaticamente em uma forma ativa e uma inativa — BNP e *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* (NT-proBNP), respectivamente. O momento

RESUMO

Objetivo: A pneumonia é uma das principais causas de mortalidade no mundo, especialmente em idosos. O uso de escores de risco clínico para determinar o prognóstico é complexo e, portanto, leva a erros na prática clínica. A pneumonia pode causar aumento nos níveis de biomarcadores cardíacos, como o *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* (NT-proBNP, pró-peptídeo natriurético cerebral N-terminal). O papel prognóstico do nível de NT-proBNP na pneumonia adquirida na comunidade (PAC) continua incerto. O objetivo deste estudo foi avaliar o papel prognóstico do nível de NT-proBNP em pacientes com PAC, bem como sua correlação com escores de risco clínico. **Métodos:** Pacientes consecutivos internados com PAC foram incluídos no estudo. Na internação hospitalar, foram coletadas amostras de sangue venoso para avaliação dos níveis de NT-proBNP. Foram calculados o *Pneumonia Severity Index* (PSI, Índice de Gravidade de Pneumonia) e o escore **Confusão mental**, **Ureia**, frequência **Respiratória**, **Blood pressure** (pressão arterial) e idade ≥ 65 anos (CURB-65). O desfecho primário de interesse foi mortalidade por todas as causas nos primeiros 30 dias após a admissão hospitalar, e um desfecho secundário foi admissão na UTI. **Resultados:** O nível de NT-proBNP foi um dos melhores preditores de mortalidade em 30 dias, com uma área sob a curva (ASC) de 0,735 (IC95%: 0,642-0,828; $p < 0,001$), assim como o PSI, que teve uma ASC de 0,739 (IC95%: 0,634-0,843; $p < 0,001$), enquanto CURB-65 teve uma ASC de apenas 0,659 (IC95%: 0,556-0,763; $p = 0,006$). O nível de corte do NT-proBNP que mostrou ser o melhor preditor de admissão na UTI e de mortalidade em 30 dias foi de 1.434,5 pg/ml. **Conclusões:** O nível de NT-proBNP parece ser um bom preditor de admissão na UTI e de mortalidade em 30 dias entre pacientes internados com PAC, com um valor preditivo para mortalidade comparável ao do PSI e superior ao do CURB-65.

Descritores: Pneumonia/diagnóstico; Pneumonia/mortalidade; Peptídeo natriurético encefálico; Infecções comunitárias adquiridas.

ideal de avaliação do NT-proBNP para a estratificação de risco não está claro. Weber et al.⁽⁴⁾ mostraram que, para determinar a elevação máxima de NT-proBNP, é necessário realizar testes sequenciais, sendo a segunda amostra coletada 24-36 h após o início dos sintomas de síndrome coronariana aguda. No entanto, é ainda discutível se os valores de pico de NT-proBNP têm um valor preditivo importante ou não. Os níveis de BNP e NT-proBNP estão elevados nos casos de aumento da tensão miocárdica. Em pacientes com insuficiência cardíaca, o nível de NT-proBNP pode ser medido rapidamente com um método simples. A pneumonia também pode causar um aumento nos níveis de biomarcadores cardíacos.^(5,6)

Comparado ao BNP, o NT-proBNP tem várias vantagens, incluindo uma meia-vida mais longa e maior estabilidade in vitro.⁽⁷⁾ Embora estudos prévios tenham sugerido que os níveis de BNP e NT-proBNP sejam úteis para a estratificação de risco e para determinar o prognóstico em pacientes com PAC,^(8,9) o papel prognóstico do nível de

Correspondência para:

Evrım Eylem Akpınar. Ufuk University, Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, Mevlana Bulvarı, 86/88 06520, Balgat, Ankara, Turkey.
Tel.: 90 31 2204-4294. Fax: 90 31 2204-4055. E-mail: drevrimeylem@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

NT-proBNP na PAC ainda não está claro. O objetivo do presente estudo foi avaliar o papel prognóstico do nível de NT-proBNP em pacientes com PAC, investigando sua associação com a mortalidade em 30 dias, admissão na UTI, tempo de internação hospitalar e escores de risco clínico (PSI e escore CURB-65).

MÉTODOS

Este foi um estudo prospectivo que incluiu pacientes consecutivos hospitalizados por PAC entre março de 2014 e outubro de 2018. O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa local e todos os pacientes participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: ter ≥ 18 anos de idade; ter febre ($\geq 37,3^{\circ}\text{C}$); apresentar tosse de início recente, produção de escarro ou outros sintomas de infecção respiratória, incluindo expectoração purulenta, com ou sem dor torácica; ter contagem de leucócitos $> 10 \times 10^9/\text{l}$ ou $< 4 \times 10^9/\text{l}$; e mostrar sombras infiltrativas segmentadas ou alterações intersticiais, com ou sem efusão, em radiografia de tórax. Pacientes com tuberculose ativa, câncer de pulmão, fibrose pulmonar, embolia pulmonar, hipertensão pulmonar ou pneumonia nosocomial foram excluídos, assim como aqueles com insuficiência cardíaca congestiva, cirrose, síndrome coronariana aguda, doença renal em estágio terminal ou lesão renal aguda.

Os níveis de NT-proBNP foram avaliados com o ensaio Elecsys-ProBNP (Roche Diagnostics, Penzberg, Alemanha). O ensaio utiliza dois anticorpos policlonais, um dos quais marcado com complexo de rutênio e mede o produto inativo da clivagem do BNP (ou seja, o NT-proBNP). Também inclui um imunoenensaio de eletroquimioluminescência automatizado. O analisador de imunoenensaio Elecsys (Roche Diagnostics) fornece os resultados iniciais em 18 min. Dois pontos de corte são usados, um em 125 pg/ml, para pacientes com idade < 75 anos, e outro em 450 pg/ml, para pacientes ≥ 75 anos de idade.⁽¹⁰⁾ Os níveis de PCR de alta sensibilidade foram medidos por ensaio calorimétrico automático em um analisador COBAS INTEGRA 400 plus (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemanha), com um nível de corte de 5 $\mu\text{g/l}$.

Os históricos médicos e as características demográficas dos pacientes foram registrados. Na admissão, foram avaliados os sinais vitais, hemograma completo, nível sérico de glicose, função hepática, função renal e gasometria arterial. Uma radiografia de tórax também foi obtida. O PSI e o escore CURB-65 dos pacientes foram calculados de acordo com as diretrizes da *American Thoracic Society*.⁽¹⁾ A necessidade de internação na UTI foi determinada com base nos critérios estabelecidos pelas diretrizes da *Infectious Diseases Society of America* e da *American Thoracic Society* para PAC.⁽¹¹⁾ Os escores *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) foram calculados para os pacientes admitidos na UTI.⁽¹²⁾

Para excluir causas cardíacas de tensão miocárdica, como insuficiência cardíaca congestiva, foram realizados um eletrocardiograma e um ecocardiograma transtorácico na admissão. As medidas ecocardiográficas foram realizadas em um sistema ViVid 7 Pro (GE Vingmed, Horten, Noruega) com um transdutor de 1,7 MHz com capacidade de fornecer imagens harmônicas. Um ecocardiograma convencional e um de Doppler tecidual foram realizados por dois cardiologistas que desconheciam o estado clínico dos pacientes. Hipertensão pulmonar foi definida como uma pressão arterial pulmonar sistólica > 35 mmHg, enquanto disfunção sistólica ventricular esquerda foi definida como uma fração de ejeção $< 50\%$.^(13,14)

O desfecho primário de interesse foi mortalidade por todas as causas nos primeiros 30 dias após a internação hospitalar. Os desfechos secundários foram admissão na UTI e duração da internação hospitalar.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o pacote de software *SPSS Statistics*, versão 23.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). Para identificar os fatores de risco para admissão na UTI e mortalidade em 30 dias, realizamos análises de regressão logística univariada e multivariada. Nos modelos de regressão logística multivariada, utilizou-se regressão logística retrógrada e o critério para inclusão das variáveis candidatas no modelo foi um $p < 0,25$. Modelos de regressão linear multivariada foram utilizados para variáveis de resposta contínua, como a duração da internação hospitalar. O desempenho prognóstico de parâmetros como o CURB-65, o PSI e a SpO_2 foi comparado pela análise da curva ROC. Os resultados estão resumidos como a área sob a curva (ASC), com intervalos de confiança de 95% e erros-padrão. Além disso, os pontos de corte ideais foram calculados usando o índice de Youden. Para as comparações entre os grupos, a distribuição normal foi avaliada com o teste de Shapiro-Wilk, as variáveis contínuas foram avaliadas com testes t de Student ou testes U de Mann-Whitney, e as variáveis categóricas foram avaliadas com testes do qui-quadrado ou exato de Fisher. A relação entre as variáveis, como o escore CURB-65, PSI, APACHE II e NT-proBNP, foi analisada com os coeficientes de correlação de Spearman. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

RESULTADOS

Inicialmente, 179 pacientes foram considerados para inclusão no estudo. Com base nos critérios do estudo, 24 desses pacientes foram excluídos por apresentarem uma das seguintes comorbidades: tuberculose ativa ($n = 1$); câncer de pulmão ($n = 3$); fibrose pulmonar ($n = 2$); embolia pulmonar ($n = 2$); hipertensão pulmonar ($n = 1$); pneumonia nosocomial ($n = 2$); insuficiência cardíaca congestiva ($n = 4$); cirrose ($n = 1$); síndrome coronária aguda ($n = 3$); doença renal terminal ($n = 3$); e lesão renal aguda ($n = 2$). Portanto, 155 pacientes foram incluídos no estudo.

Desses 155 pacientes, 54 (34,8%) eram do sexo feminino e 101 (65,2%) do sexo masculino. A média de idade dos pacientes era de $72,70 \pm 12,64$ anos. A distribuição por sexo, status tabágico, PSI, escore CURB-65, taxa de mortalidade e taxa de internação na UTI é mostrada na Tabela 1.

A análise univariada mostrou que os fatores que influenciaram a admissão na UTI e a mortalidade em

Tabela 1. Distribuição de gênero, tabagismo, escores de risco clínico, taxas de internação na UTI e taxas de mortalidade entre pacientes internados com pneumonia adquirida na comunidade (N = 155).

Variáveis	n (%)
Sexo	
Feminino	54 (34,8)
Masculino	101 (65,9)
Tabagismo	
Nunca fumou	68 (43,9)
Fumante	23 (14,8)
Ex-fumante	64 (41,3)
PSI	
1	2 (1,3)
2	22 (14,2)
3	72 (46,5)
4	54 (34,8)
5	5 (3,2)
Escore CURB-65	
0	7 (4,5)
1	25 (16,1)
2	58 (37,4)
3	56 (36,1)
4	8 (5,2)
5	1 (0,6)
Admissão na UTI	
Sim	42 (27,1)
Não	113 (72,9)
Mortalidade em 30 dias	
Sim	31 (20,0)
Não	124 (80,0)

PSI: *Pneumonia Severity Index*; and CURB-65: *Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, and age ≥ 65 years*.

Tabela 2. Resultados das análises de regressão logística univariada e multivariada dos potenciais preditores de mortalidade em 30 dias.

Variável	β	EP	OR	IC95%	p
Análise univariada					
PSI	1,317	0,335	3,733	1,93-7,19	< 0,001
Escore CURB-65	0,804	0,253	2,234	1,35-3,67	0,002
PCR	0,219	0,228	1,245	0,79-1,94	0,336
Contagem de leucócitos*	0,000	0,000	1,000	1,00-1,10	0,024
Nível de NT-proBNP**	0,113	0,050	1,120	1,01-1,23	0,023
Análise multivariada					
PSI	1,145	0,351	3,143	1,58-6,25	0,001
Escore CURB-65	0,550	0,267	1,733	1,02-2,92	0,040

PSI: *Pneumonia Severity Index*; CURB-65: *Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, and age ≥ 65 years*; PCR: proteína C reativa; e NT-proBNP: *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*. *100 vezes a medida exata. **1.000 vezes a medida exata.

30 dias foram PSI ($p < 0,001$ para ambos), escore CURB-65 ($p < 0,001$ e $p = 0,002$, respectivamente), nível sérico de NT-proBNP ($p < 0,001$ e $p = 0,023$, respectivamente), e contagem de leucócitos ($p = 0,034$ e $p = 0,024$, respectivamente). A análise de regressão logística multivariada mostrou que o PSI e o escore CURB-65 foram ambos preditivos de mortalidade em 30 dias. De acordo com a análise univariada, os fatores que afetaram a duração da internação foram o escore CURB-65, nível sérico de NT-proBNP, nível de albumina, contagem de leucócitos e SpO_2 ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p = 0,020$; e $p = 0,024$, respectivamente). A Tabela 2 mostra os resultados das análises de regressão logística univariada e multivariada dos potenciais preditores de mortalidade em 30 dias.

Como pode ser visto na Figura 1, a média do nível de NT-proBNP foi significativamente maior entre os pacientes que faleceram nos primeiros 30 dias após a admissão hospitalar do que entre os que sobreviveram ($4.594,41 \pm 6.993,71$ pg/ml vs. $1.759,98 \pm 3.589,21$ pg/ml; $p = 0,002$). A média do nível de NT-proBNP também foi significativamente maior entre os pacientes que foram internados na UTI do que entre os não internados ($5.209,50 \pm 7.807,21$ pg/ml vs. $1.255,44 \pm 1.562,32$ pg/ml; $p < 0,001$).

Quando empregamos os coeficientes de correlação de Spearman para examinar as correlações simples, encontramos uma correlação significativa entre o nível de NT-proBNP e o PSI ($r = 0,441$; $p < 0,001$). O PSI também se correlacionou significativamente com o escore CURB-65 ($r = 0,318$; $p < 0,001$). As correlações simples entre os níveis de NT-proBNP, PSI, escore CURB-65 e APACHE II são mostradas na Tabela 3.

A curva ROC mostrou que o PSI, o nível de NT-proBNP e o escore CURB-65 tiveram valor preditivo para mortalidade em 30 dias. O PSI e o nível de NT-proBNP tiveram valores preditivos semelhantes para a mortalidade em 30 dias, sendo ambos superiores aos do escore CURB-65. As ASC para o PSI, o nível de NT-proBNP e o escore CURB-65, respectivamente, foram as seguintes (Figura 2): 0,739 (IC95%: 0,634-0,843; $p < 0,001$); 0,735 (IC95%: 0,642-0,828; $p < 0,001$); e 0,659 (IC95%: 0,556-0,763; $p = 0,006$). O melhor nível de corte de NT-proBNP para a predição

de admissão na UTI e de mortalidade em 30 dias foi de 1.434,5 pg/ml, que teve uma sensibilidade e especificidade de 0,738 e 0,735, respectivamente, para admissão na UTI, comparado com 0,710 e 0,685, respectivamente, para mortalidade em 30 dias.

A análise ROC foi realizada com as probabilidades obtidas a partir de dois modelos logísticos diferentes para a predição de mortalidade: um incluindo apenas o PSI e um incluindo o PSI e o nível de NT-proBNP juntos. A adição do nível de NT-proBNP ao PSI aumentou o valor preditivo para mortalidade em 30 dias. A Figura 3 mostra as curvas ROC construídas a partir das probabilidades previstas do PSI como uma variável única e as do PSI combinado ao nível de NT-proBNP — PSI designado + log(proBNP) — para a previsão de mortalidade em 30 dias. A ASC para o PSI foi de 0,772 (IC95%: 0,682-0,861), com um ep de 0,046 ($p < 0,001$), enquanto a ASC para a variável PSI + log(proBNP) foi de 0,812 (IC95%: 0,727-0,897), com um ep de 0,043 ($p < 0,001$).

DISCUSSÃO

O principal achado do presente estudo foi que o nível de NT-proBNP se correlacionou significativamente com o PSI e o escore CURB-65 em termos do tempo médio de internação e predição de mortalidade. O nível de NT-proBNP foi um dos melhores preditores de mortalidade. O nível de NT-proBNP também se correlacionou significativamente com o escore CURB-65 em pacientes admitidos na UTI. O melhor nível de

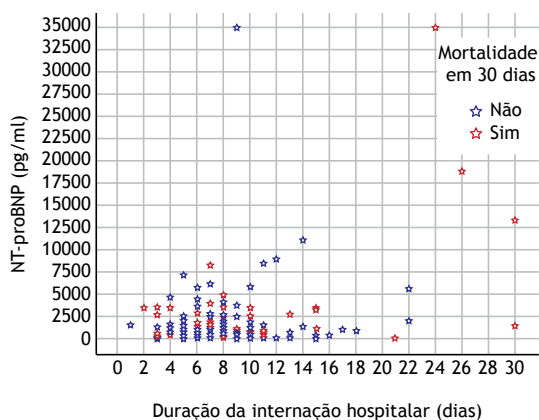


Figura 1. Níveis de *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* (NT-proBNP, pró-peptídeo natriurético cerebral N-terminal) entre pacientes com pneumonia adquirida na comunidade que faleceram nos primeiros 30 dias após a admissão hospitalar e entre aqueles que sobreviveram.

corte de NT-proBNP para a predição de admissão na UTI e de mortalidade em 30 dias foi de 1.434,5 pg/ml. A combinação do nível de NT-proBNP e PSI teve um melhor valor preditivo para mortalidade em 30 dias que o PSI isolado.

O PSI e o CURB-65 são sistemas de pontuação de risco usados na avaliação da gravidade de PAC. No entanto, eles têm um papel limitado na determinação do prognóstico de PAC. Mostrou-se anteriormente que ambos PSI e escore CURB-65 subestimaram marcadamente a mortalidade, particularmente nos estratos de baixo risco. Isso leva à classificação errônea de pacientes com mortalidade substancial nos estratos de baixo risco.⁽¹⁵⁾ Ambos, escore CURB-65 e PSI, mostraram ter baixa especificidade preditiva, categorizando incorretamente muitos pacientes jovens como sendo de baixo risco.⁽¹⁶⁾ O presente estudo mostrou que o PSI e o escore CURB-65 tiveram valor preditivo para mortalidade. Como nossa população de estudo incluiu apenas pacientes internados com PAC, a maioria dos pacientes estava nos estratos de alto risco e eram idosos (idade média de 72,70 anos). Essas

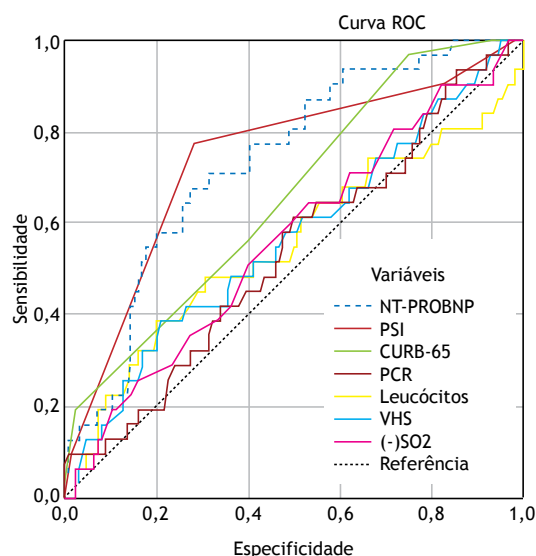


Figura 2. Curva ROC para potenciais preditores de mortalidade em 30 dias. As áreas sob a curva ROC foram as seguintes: 0,739 (IC95%: 0,634-0,843) para o *Pneumonia Severity Index* (PSI, $p < 0,001$); 0,735 (IC95%: 0,642-0,828) para o nível de *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* (NT-proBNP; $p < 0,001$); e 0,659 (IC95%: 0,556-0,763) para o escore de *Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, and age ≥ 65 years* (CURB-65; $p = 0,006$). PCR: proteína C-reativa.

Tabela 3. Coeficientes de correlação simples entre as variáveis selecionadas

Variáveis	PSI	Escore CURB-65	Escore APACHE II
	Rô de Spearman (p)	Rô de Spearman (p)	Rô de Spearman (p)
Nível de NT-proBNP	0,441 (< 0,001)	0,086 (0,286)	0,113 (0,475)
PSI	-	0,318 (< 0,001)	0,241 (0,124)
Escore CURB-65	-	-	0,103 (0,514)
Escore APACHE II	-	-	-

NT-proBNP: *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*; PSI: *Pneumonia Severity Index*; CURB-65: *Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, and age ≥ 65 years*; e APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*.

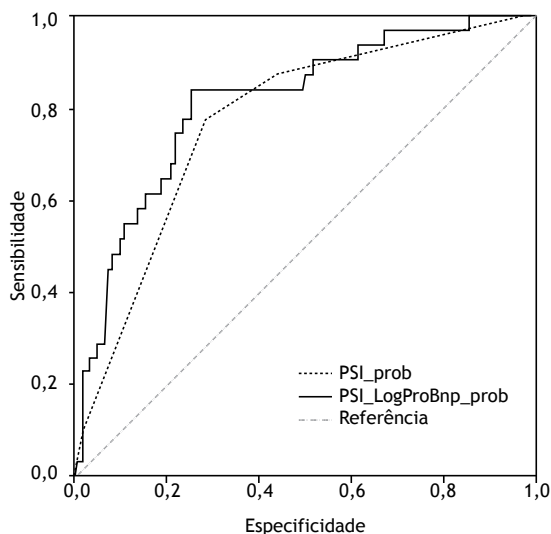


Figura 3. Curvas ROC construídas a partir das probabilidades preditivas do PSI como variável única e do PSI combinado ao nível de NT-proBNP — designado PSI + log(proBNP) — para a predição de mortalidade em 30 dias. A ASC para o PSI foi de 0,772 (IC95%: 0,682-0,861), com um ep de 0,046 ($p < 0,001$), enquanto a ASC para a variável PSI + log(proBNP) foi de 0,812 (IC95%: 0,727-0,897), com um ep de 0,043 ($p < 0,001$).

propriedades podem ter tido um efeito preventivo contra a subestimação da mortalidade nos estratos de baixo risco e em pacientes jovens. Além disso, o cálculo do PSI é complicado, sendo que seu uso não é viável na prática clínica, especialmente no setor emergencial. Embora o sistema de pontuação CURB-65 seja mais simples que o PSI, ele tem menos sensibilidade para a predição de mortalidade em 30 dias^(16,17).

Em um estudo sobre o papel do nível de BNP na predição da gravidade da PAC, Li et al.⁽¹⁸⁾ mostraram que esse se correlacionou positivamente com a gravidade da PAC, o que está de acordo com os achados do presente estudo. Em seu estudo, o melhor nível de corte do BNP para prever mortalidade foi 299 pg/ml, que apresentou boa sensibilidade e ainda melhor especificidade. Usuda et al.⁽⁸⁾ também estudaram o papel prognóstico do nível de BNP em pacientes com pneumonia e descobriram que um alto nível de BNP (≥ 200 pg/ml) na admissão era um preditor de morte relacionada à PAC.⁽⁸⁾ Em pacientes com disfunção cardíaca ou renal, o nível de NT-proBNP aumenta mais acentuadamente que o de BNP. Além disso, comparado ao BNP, o NT-proBNP é mais amplo, é detectado mais rapidamente, é mais biologicamente estável e tem uma meia-vida mais longa.^(19,20) Portanto, no presente estudo, optamos por medir o NT-proBNP ao invés do BNP. Como mencionado anteriormente, o melhor nível de corte de NT-proBNP para a predição de admissão na UTI e de mortalidade em 30 dias foi 1.434,5 pg/ml, que apresentou boa sensibilidade e especificidade para ambas as medidas de desfecho.

Jeong et al.⁽²¹⁾ mostraram que os níveis de NT-proBNP de pacientes com PAC que faleceram foram significativamente maiores que os dos sobreviventes.⁽²¹⁾

Nossos resultados confirmam que os níveis de NT-proBNP de nossos pacientes que faleceram nos primeiros 30 dias após a admissão hospitalar foram significativamente maiores que os dos pacientes que sobreviveram. Também avaliamos a relação entre a admissão na UTI e os níveis de NT-proBNP, descobrindo que os níveis de NT-proBNP dos pacientes admitidos na UTI eram significativamente maiores que os dos pacientes que não necessitaram internação na UTI. Lin et al.⁽²²⁾ investigaram os níveis plasmáticos de NT-proBNP na admissão na UTI e na mortalidade em 30 dias em pacientes com pneumonia, com pneumonia associada a cuidados de saúde representando 40% da amostra, enquanto PAC e pneumonia hospitalar representavam 35% e 25%, respectivamente. Os autores também descobriram que os níveis médios de NT-proBNP foram significativamente menores entre os sobreviventes do que entre os não sobreviventes. Eles também relataram que o nível de NT-proBNP apresentou acurácia prognóstica comparável à do escore APACHE II em pacientes admitidos na UTI com pneumonia. No entanto, embora os níveis de NT-proBNP tenham se correlacionado significativamente com o escore CURB-65 em pacientes admitidos na UTI no presente estudo, não houve correlação entre esses níveis e os escores APACHE II nesses mesmos pacientes.

Nowak et al.⁽⁹⁾ sugeriram que os níveis de peptídeos natriuréticos, especialmente o NT-proBNP, poderiam prever a mortalidade por PAC e que sua capacidade preditiva é comparável à do PSI.⁽⁹⁾ Consistente com essa ideia, verificamos que o valor preditivo do nível de NT-proBNP foi comparável ao do PSI, além de ser um preditor mais poderoso do que o escore CURB-65. Embora o PSI seja uma ferramenta validada, ele inclui muitos parâmetros relacionados a características demográficas, comorbidades e achados laboratoriais, além de ser parcialmente dependente de impressões subjetivas. Por outro lado, a medida do nível de NT-proBNP é simples e objetiva. Portanto, essa poderia ser uma alternativa ao PSI para prever a gravidade e determinar o prognóstico de PAC. Além disso, nosso estudo mostrou que a combinação do nível de NT-proBNP com o PSI aumentou o valor preditivo para mortalidade em 30 dias em relação ao PSI isolado.

O mecanismo de tensão miocárdica, que aumenta os níveis de biomarcadores cardíacos em pacientes com pneumonia, não está claro. Musher et al.⁽²³⁾ encontraram uma taxa de infarto do miocárdio de 7-8% entre pacientes que foram hospitalizados por pneumonia. O risco de infarto do miocárdio associado à pneumonia é máximo no início da infecção e é proporcional à gravidade da pneumonia.⁽²⁴⁾ No presente estudo, excluímos pacientes com comorbidades que pudessem afetar o nível de NT-proBNP, como a síndrome coronariana, a fim de evitar os efeitos de confusão dessas comorbidades. A PAC representa um estresse significativo para o sistema cardiovascular devido à indução de baixa resistência vascular periférica, aumento do débito cardíaco e ocorrência de shunts arteriovenosos nas áreas de inflamação.⁽⁹⁾ Estudos

em pacientes com sepse sugeriram que os níveis de biomarcadores cardíacos refletem a extensão da inflamação sistêmica.^(23,25) Zhang et al.⁽²⁶⁾ mostraram que os níveis de NT-proBNP de pacientes com pneumonia correlacionavam-se positivamente com marcadores inflamatórios, como a contagem de leucócitos, VHS e nível de proteína C-reativa. Entre os parâmetros bioquímicos avaliados no presente estudo, os preditores consistentes de admissão na UTI e mortalidade em 30 dias incluíram não apenas o nível de NT-proBNP, mas também a contagem de leucócitos. No entanto, não detectamos qualquer relação entre a mortalidade e outros marcadores inflamatórios, como o nível de proteína C-reativa e a VHS.

O presente estudo tem várias limitações. Primeiro, a população do estudo consistia apenas de pacientes internados com PAC, a maioria dos quais, idosos. Além disso, os pacientes com comorbidades que pudessem afetar o nível de NT-proBNP foram excluídos do estudo.

Portanto, pode não ser possível extrapolar nossos achados para a população geral de pacientes com PAC. Em segundo lugar, este foi um estudo unicêntrico, realizado em um hospital universitário. Estudos multicêntricos de pacientes com PAC podem ajudar a esclarecer o papel prognóstico do nível de NT-proBNP.

Em conclusão, o nível de NT-proBNP parece ser um bom preditor de admissão na UTI e mortalidade a curto prazo entre pacientes hospitalizados por PAC. Verificamos que seu valor preditivo para mortalidade é comparável ao do PSI e melhor que o do escore CURB-65. Também verificamos que a inclusão do nível de NT-proBNP aumentou o valor preditivo do PSI para mortalidade. São necessários estudos randomizados controlados de base populacional para determinar o exato papel prognóstico que o nível de NT-proBNP desempenha na PAC e validar o NT-proBNP como um marcador prognóstico na população geral de pacientes com PAC.

REFERÊNCIAS

- Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1730-54. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.at1010>
- Piffer F, Tardini F, Cosentini R. The IDSA/ATS CAP consensus guidelines on the management of CAP in adults. *Breathe.* 2007;4(2):111-115.
- Aronsky D, Haug PJ. Assessing the quality of clinical data in a computer-based record for calculating the pneumonia severity index. *J Am Med Inform Assoc.* 2000;7(1):55-65. <https://doi.org/10.1136/jamia.2000.0070055>
- Weber M, Kleine C, Keil E, Rau M, Berkowitsch A, Elsaesser A, et al. Release pattern of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in acute coronary syndromes. *Clin Res Cardiol.* 2006;95(5):270-80. <https://doi.org/10.1007/s00392-006-0375-x>
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J.* 2008;29(19):2388-442.
- de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet.* 2003;362(9380):316-22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13976-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13976-1)
- Ordóñez-Llanos J, Collinson PO, Christenson RH. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide: analytic considerations. *Am J Cardiol.* 2008;101(3A):9-15. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.11.013>
- Usuda D, Sengen R, Hashimoto Y, Muranaka E, Iinuma Y, Kanda T. Validation of a B-type natriuretic peptide as a prognostic marker in pneumonia patients: a prospective cohort study. *BMJ Open.* 2016;6(2):e010440. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010440>
- Nowak A, Breidhardt T, Christ-Crain M, Bingisser R, Meune C, Tanglay Y, et al. Direct comparison of three natriuretic peptides for prediction of short- and long-term mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Chest.* 2012;141(4):974-982. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0824>
- Elecsys NT-pro-BNP Package Insert, revision 2002-11. Mannheim: Roche Diagnostics GmbH; 2011.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44 Suppl 2:S27-72. <https://doi.org/10.1086/511159>
- Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med.* 1981;9(8):591-7. <https://doi.org/10.1097/00003246-198108000-00008>
- Hurrell DG, Nishimura RA, Ilstrup DM, Appleton CP. Utility of preload alteration in assessment of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(2):459-67. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00184-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00184-8)
- Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(1):8-18. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00144-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00144-7)
- Schuetz P, Koller M, Christ-Crain M, Steyerberg E, Stolz D, Muller C, et al. Predicting mortality with pneumonia severity scores: importance of model recalibration to local settings. *Epidemiol Infect.* 2008;136(12):1628-37. <https://doi.org/10.1017/S0950268808000435>
- Liu JL, Xu F, Zhou H, Wu XJ, Shi LX, Lu RQ, et al. Expanded CURB-65: a new score system predicts severity of community-acquired pneumonia with superior efficiency. *Sci Rep.* 2016;6:22911. <https://doi.org/10.1038/srep22911>
- Ewig S, de Roux A, Bauer T, Garcia E, Mensa J, Niederman M, et al. Validation of predictive rules and indices of severity for community acquired pneumonia. *Thorax.* 2004;59(5):421-7. <https://doi.org/10.1136/thx.2003.008110>
- Li J, Ye H, Zhao L. B-type natriuretic peptide in predicting the severity of community-acquired pneumonia. *World J Emerg Med.* 2015;6(2):131-6. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2015.02.008>
- Boomsma F, van den Meiracker AH. Plasma A- and B-type natriuretic peptides: physiology, methodology and clinical use. *Cardiovasc Res.* 2001;51(3):442-9. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(01\)00195-X](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(01)00195-X)
- Masson S, Vago T, Baldi G, Salio M, De Angelis N, Nicolis E, et al. Comparative measurement of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in ambulatory patients with heart failure. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40(8):761-3. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2002.130>
- Jeong KY, Kim K, Kim TY, Lee CC, Jo SO, Rhee JE, et al. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Emerg Med J.* 2011;28(2):122-7. <https://doi.org/10.1136/emj.2009.089383>
- Lin SC, Tsai YJ, Huang CT, Kuo YW, Ruan SY, Chuang YC, et al. Prognostic value of plasma N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels in pneumonia patients requiring intensive care unit admission. *Respirology.* 2013;18(6):933-41. <https://doi.org/10.1111/resp.12096>
- Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF. Acute Infection and Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2019;380(2):171-176. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1808137>
- Shor R, Rozenman Y, Bolshinsky A, Harpaz D, Tilis Y, Matas Z, et al. BNP in septic patients without systolic myocardial dysfunction. *Eur J Intern Med.* 2006;17(8):536-40. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2006.07.013>
- Maeder M, Ammann P, Kiowski W, Rickli H. B-type natriuretic peptide in patients with sepsis and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(7):1164-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2005.03.003>
- Zhang S, Zhang HX, Lin RY, Zhang SM, Xu ZY. Predictive role of NT-pro BNP for adverse cardiac events in community-acquired pneumonia: a retrospective study. *Int J Clin Exp Med.* 2016;9(7):14411-14417.