

Lígia Sarmet Cunha Farah Rabello¹,
Melissa Tassano Pitrowsky¹, Márcio
Soares¹, Pedro Póvoa^{2,3}, Jorge Ibrain
Figueira Salluh¹

Novos marcadores biológicos na pneumonia comunitária grave

Novel biomarkers in severe community-acquired pneumonia

1. Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino – IDOR – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
2. Unidade Polivalente de Terapia Intensiva, Hospital de São Francisco Xavier, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental – CHLO – Lisboa, Portugal.
3. CEDOC, Faculdade de Ciências Médicas, Nova Universidade de Lisboa – Lisboa, Portugal.

RESUMO

A pneumonia adquirida na comunidade é a doença infecciosa que mais comumente exige internação em unidades de terapia intensiva e o diagnóstico precoce e preciso da pneumonia adquirida na comunidade ainda é um desafio. Os biomarcadores desempenham um importante papel auxiliando no julgamento clínico no Serviço de Emergência e são adjuvantes na avaliação da resposta terapêutica. Novos biomarcadores como cortisol, proadreno-

medulina e endotelina-1 demonstraram estar associados a gravidade da doença e a evolução em curto prazo. Este artigo de revisão irá se basear no uso clínico de novos biomarcadores, na sua capacidade de prever gravidade e de monitorar a resposta ao tratamento empregado.

Descritores: Marcadores biológicos; Pneumonia/quimioterapia; Infecções comunitárias adquiridas/antibioticoterapia; Infecções comunitárias adquiridas/prevenção & controle

INTRODUÇÃO

A pneumonia comunitária (PAC) é a doença infecciosa que mais comumente exige internação em unidades de terapia intensiva (UTI).⁽¹⁾ A mortalidade desta doença é elevada e o tempo de permanência hospitalar é longa, especialmente no idoso e em pacientes que necessitam de medidas avançadas de suporte de vida.⁽²⁾ Contudo, o diagnóstico precoce e preciso da PAC é ainda um desafio. Escores de gravidade como *Pneumonia Severity Index* (PSI)⁽³⁾ e o CURB-65 (confusão mental, Uréia >38mg/dl, FR≥30ipm, PAS<90mmHg ou PAD ≤60mmHg e idade ≥ 65 anos)⁽⁴⁾ são em geral empregados para avaliar o prognóstico da PAC grave, mas a sua precisão para prever o desfecho é questionável.^(2,5) Assim sendo, há um crescente interesse em novos fatores de risco e biomarcadores que possam fornecer novas informações prognósticas.^(6,7) Esta revisão examina o papel de novos biomarcadores na avaliação do desfecho clínico e na estratificação de risco de pacientes com PAC.

Novos biomarcadores que predizem o desfecho em PAC grave

Cortisol

O eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal desempenha um importante papel na regulação da resposta do hospedeiro à infecção; e tem sido demonstrada uma forte associação entre os níveis de cortisol, a gravidade da doença e o risco de morte.⁽⁸⁾

Em pacientes previamente hígidos, os níveis de cortisol sérico têm uma correlação direta com a gravidade da doença aguda. Isto ocorre como uma resposta fisiológica ao estresse, já bem estabelecida, que tem o objetivo de restaurar a homeostasia

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 2 de Novembro de 2011

Aceito em 5 de Dezembro de 2011

Autor correspondente:

Jorge Ibrain Figueira Salluh

Rua Diniz Cordeiro, 30 - Botafogo

CEP: 22281-100 - Rio de Janeiro (RJ),

Brasil.

Fone: (21) 2538-3541 /

Fax: (21) 2538-3555

E-mail: jorgesalluh@gmail.com

e contrabalançar a inflamação excessiva.⁽⁹⁾ Christ-Crain et al. estudaram uma coorte prospectiva com 278 pacientes que compareceram ao Serviço de Emergência com PAC sem indicação de internação na UTI, e encontraram uma boa correlação entre a gravidade da doença (conforme estratificada em classes do escore PSI) e os níveis de cortisol.⁽¹⁰⁾ É interessante que, neste estudo, o nível de cortisol livre não foi um melhor preditor de mortalidade hospitalar do que o nível de cortisol plasmático total. Recentemente Salluh et al. investigaram pacientes com PAC grave com indicação de internação na UTI, e identificaram que o nível de cortisol basal foi um preditor de gravidade com melhor performance do que os escores comumente utilizados como *Acute Physiologic Chronic Health Evaluation II* (APACHE II), *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) e CURB-65 e outros exames laboratoriais de rotina (Proteína C-reativa (PCR), contagem de leucócitos, e dímero D).⁽¹¹⁾

Embora exista plausibilidade biológica e facilidade para aferição dos níveis de cortisol sérico, não foi demonstrado que a *Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency* (CIRCI) seja um bom preditor de mortalidade em pacientes com PAC grave.⁽¹¹⁾ Mais ainda, mesmo que os níveis elevados de cortisol sejam úteis para prever a mortalidade neste subgrupo de pacientes, a administração de corticosteroides não melhorou a sobrevida nem reverteu o choque nos pacientes em choque séptico.⁽¹²⁾ Beale et al. analisaram a base de dados do PROGRESS, um grande estudo de coorte com pacientes com sepse grave, e compararam as características basais e a evolução clínica dos pacientes tratados com ou sem corticosteroides em baixa dose.⁽¹³⁾ Um total de 70,8% (7.160/8.968) dos pacientes receberam vasopressores e 34,0% dos pacientes (3.051/8.968) receberam corticosteroides em baixa dose. Apesar da ausência de evidências de choque, 14,2% dos pacientes receberam corticosteroides em baixa dose. Os pacientes que receberam corticosteroides em baixa dose permaneceram por mais tempo na UTI do que os que não receberam (mediana de 12 dias x 8 dias, $p < 0,001$) e tiveram uma taxa global de mortalidade hospitalar mais alta (58% x 43%, $p < 0,001$).⁽¹³⁾ Considerando estes resultados, o uso de corticosteroides em baixa dose em pacientes com choque séptico não deve ser empregado rotineiramente neste cenário. Entretanto, o cortisol pode ser um biomarcador útil para avaliação do risco em pacientes com PAC grave no Serviço de Emergência, onde níveis elevados (especialmente os acima de 26 mcg/dl) se associam com gravidade da doença e maior risco de morte.⁽⁸⁾

Pró-adrenomedulina

Dentre os novos biomarcadores, a adrenomedulina (ADM) é um peptídeo produzido por diversos tipos celulares durante estresse fisiológico e tem função pluripotente,

incluindo atividades vasoregulatória, antimicrobiana e anti-inflamatória.⁽¹⁴⁾ Este biomarcador parece promissor, embora sua mensuração de forma confiável seja um desafio, já que esta substância é rapidamente removida da circulação.⁽¹⁵⁾ A *pro-ADM midregional* (pró-ADM MR) é um marcador biológico interessante, pois é um fragmento da região média do precursor ADM original que é mais estável, mais fácil de medir e estequiometricamente equivalente.⁽¹⁴⁾ São postulados dois mecanismos principais como responsáveis pelo aumento dos níveis circulantes de pró-ADM MR em infecções. Primeiro, como membro da família dos genes da calcitonina, a ADM é amplamente expressa e extensamente sinalizada durante infecções graves (traduzidas em sepse) de forma similar à de outros peptídeos da calcitonina, isto é, pró-calcitonina e peptídeos relacionados ao gene da calcitonina.⁽¹⁶⁾ As endotoxinas bacterianas e citocinas pró-inflamatórias fazem um *up-regulation* da expressão de genes da ADM em diversos tecidos, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, e tanto em roedores quanto em seres humanos.^(17,18) Além disto, uma menor depuração pelos rins pode ser parcialmente responsável pelo aumento dos níveis de pró-adrenomedulina (pró-ADM) nas infecções.⁽¹⁹⁾ Esta hipótese é também embasada pela correlação entre pró-ADM e os níveis de creatinina vista em pacientes incluídos em um estudo observacional.⁽¹⁵⁾

Estes autores investigaram os valores dos níveis de pró-ADM para avaliar a gravidade e prever o desfecho dos pacientes com PAC. Os níveis de pró-ADM, diferentemente dos níveis de PCR e da contagem de leucócitos, aumentaram paralelamente ao aumento da gravidade em casos de PAC sem indicação de internação na UTI, classificados conforme o escore PSI.⁽¹⁵⁾ Mais tarde Huang et al. realizaram um estudo multicêntrico, prospectivo de coorte para descrever o padrão de pró-ADM MR, confirmar seu papel no prognóstico e comparar seu desempenho com o da PCT para pacientes com PAC.⁽¹⁴⁾ Os níveis de pró-ADM MR no momento da admissão no Serviço de Emergência se correlacionaram com aumento da gravidade e da mortalidade, o que confirma o valor prognóstico deste biomarcador. Os valores de pró-ADM MR e PCT foram em geral concordantes, sendo a AUC para a curva ROC (AUROC) da mortalidade aos 30 dias para pró-ADM MR superior à para procalcitonin (PCT) (0,76 x 0,65, respectivamente, $p < 0,001$).⁽¹⁴⁾ Schuetz et al. validaram a utilidade de cinco hormônios para a prever complicações graves em pacientes admitidos no Serviço de Emergência com PAC e outras infecções do trato respiratório inferior (ITRI) inscritos no estudo multicêntrico ProHOSP.⁽²⁰⁾ O desfecho primário deste estudo foi a incidência de complicações graves definidas como morte por qualquer causa, admissão à UTI, ou complicações específicas da doença definidas como complicações locais ou sistêmicas de ITRI, inclusive persistência

ou desenvolvimento de pneumonia, abscesso pulmonar, empiema ou síndrome da angústia respiratória aguda dentro de 30 dias após a inscrição no estudo. O poder discriminatório dos biomarcadores em pacientes com PAC foi somente moderado, conforme avaliado pela AUROC, variando de 0.66 para pró-ANP a 0.72 para pró-ADM e pró-ET1. Entretanto, os biomarcadores tiveram um melhor desempenho, conforme demonstrado pela AUROC, do que o desempenho do CURB-65 (AUROC = 0.66) ou do PSI (AUROC = 0.69), assim como todas as covariáveis individuais incluídas nestes escores. Em um modelo de regressão logística, a combinação de pró-ADM com os escores de risco CURB-65 ou PSI para prever complicações graves proporcionou uma melhora significativa na capacidade preditiva da pró-ADM ($p < 0.001$).⁽²⁰⁾

Em uma publicação recente, Albrich et al. propuseram um algoritmo prático que combina o escore CURB-65 com os níveis de pró-ADM em pacientes com PAC e com ITRI diferente de PAC.⁽²¹⁾ O novo escore de risco CURB-65-A, que combina as classes de risco do CURB-65 com os valores de corte de pró-ADM, prevê de forma precisa a ocorrência de eventos adversos e de mortalidade em pacientes com PAC e com ITRI diferente de PAC. Pacientes nos grupos mais baixos do CURB-65 e com níveis de pró-ADM < 0.75 nmol/l tiveram riscos muito baixos de eventos adversos ou mortalidade (classe I de risco do CURB-65-A). Ao contrário, pacientes no grupo mais alto do CURB-65 e nos grupos mais elevados de pró-ADM (classe III de risco do CURB-65-A) tiveram risco elevado de eventos adversos e mortalidade. Finalmente, pacientes na classe 2 do CURB-65 com níveis de pró-ADM $< 1,5$ nmol/l ou nas classes CURB 0-1 e com níveis de pró-ADM entre 0,75 e 1,5 nmol/l tiveram risco intermediário (classe II do CURB-65-A).⁽²¹⁾

Novos estudos devem avaliar o desempenho deste biomarcador na monitorização da resposta ao tratamento e de resultados a longo prazo para estabelecer com clareza seu papel e sua utilidade na prática clínica.

Dímero D e parâmetros de coagulação

Até aqui, diversos estudos que utilizaram anticoagulantes naturais para tratar sepse demonstraram resultados conflitantes com relação à mortalidade.⁽²²⁾ Embora exista um forte embasamento biológico para o uso de anticoagulantes na sepse, talvez fosse necessária uma melhor seleção dos pacientes, incluindo um grupo mais homogêneo de pacientes com sepse.⁽²²⁾ Inicialmente, um estudo clínico controlado com placebo chamado PROWESS avaliou os efeitos de drotrecogina alfa na mortalidade aos 28 dias em pacientes com sepse grave. Quando a população do estudo foi dividida por sítio de infecção, o subgrupo de infecção pulmonar demonstrou maior redução da mortalidade aos 28 dias (33,6% x 25%).⁽²³⁾ No

estudo controlado com placebo OPTIMIST realizado com tifacogina em sepse grave, não se encontrou qualquer melhora na mortalidade geral quando ambos os grupos foram comparados.⁽²⁴⁾ Entretanto, uma análise de subgrupos demonstrou uma tendência a benefício em pacientes com níveis de pró-calcitonina de 2 ng/ml ou mais assim como em pacientes com níveis basais mais elevados de marcadores de ativação da coagulação.⁽²⁵⁾ Uma análise retrospectiva de subgrupos sugeriu que os pacientes que receberam heparina e/ou com evidências microbiológicas de pneumonia pareceram obter benefício com tifacogina.⁽²⁴⁾ Além destes estudos, o recente estudo CAPTIVATE não conseguiu demonstrar benefícios quanto à sobrevida para este tratamento, entretanto não foi aplicada qualquer estratificação baseada em biomarcadores.⁽²⁶⁾

Diversos marcadores da coagulação foram avaliados para PAC grave. Um dos mais estudados, o dímero D, resulta da degradação da fibrina após ativação do sistema fibrinolítico.⁽²⁷⁾ Os níveis circulantes de dímero D podem ser facilmente medidos, e foram detectados níveis elevados em pacientes com coagulação intravascular disseminada, sepse grave, eventos tromboembólicos, gravidez, doença hepática, cirurgia e trauma.⁽²⁸⁾ Em pacientes sem manifestações clínicas ou evidências claras de coagulopatia, níveis elevados de dímero D podem indicar trombose microvascular e portanto, doença grave.⁽²⁹⁾ Inicialmente, Shilon et al. avaliaram o valor de um ensaio quantitativo rápido de dímero D na admissão como marcador de gravidade e prognóstico da doença em pacientes com PAC.⁽³⁰⁾ Foi realizado um estudo prospectivo observacional avaliando 68 pacientes com PAC que se apresentaram ao Serviço de Emergência. Os níveis de dímero D se correlacionaram positivamente com o escore APACHE II ($r = 0,44$; $p = 0,0002$), com o escore PORT (*Pneumonia Patient Outcome Research Team*) ($r = 0,36$; $p = 0,002$) e com a duração da permanência no hospital ($r = 0,24$; $p = 0,046$), demonstrando que se associam com a gravidade da doença e com desfechos clinicamente relevantes. Os níveis médios de dímero D em pacientes hospitalizados foram significativamente mais altos do que os níveis em pacientes para os quais não foi recomendada hospitalização ($1,47 \pm 1,05$ $\mu\text{g/ml}$ e $0,71 \pm 0,79$ $\mu\text{g/ml}$, respectivamente; $p = 0,006$).⁽³⁰⁾

Querol-Ribelles et al. avaliaram a relação entre os níveis de dímero D e os desfechos clínicos em um estudo observacional prospectivo em pacientes com PAC.⁽²⁶⁾ Nos pacientes que não sobreviveram, o valor médio dos níveis plasmáticos de dímero D foi de 3,786 ng/ml, enquanto nos que sobreviveram foi de 1,609 ng/ml ($p < 0,0001$). Foi encontrada uma associação significativa entre a presença de níveis elevados de dímero D e os escores PSI e APACHE II.⁽²⁶⁾ Milbrandt et al. observaram em um recente grande estudo de coorte que as anormalidades da coagulação foram frequentes em pacientes

com PAC que necessitava de hospitalização, e os níveis de dímero D foram novamente correlacionados com a gravidade da doença e sobrevivência.⁽³¹⁾

Recentemente Salluh et al. avaliaram prospectivamente a frequência e o impacto nos desfechos clínicos de anomalias precoces da coagulação em 90 pacientes com PAC grave com necessidade de admissão à UTI.⁽³²⁾ Os níveis basais de dímero D foram significativamente mais altos nos que não sobreviveram do que nos que sobreviveram. Além disto, os níveis de dímero D quando da admissão à UTI foram bons preditores dos desfechos em comparação aos escores de gravidade comumente empregados (APACHE II e SOFA), e tiveram melhor desempenho do que marcadores laboratoriais como PCR. É interessante que o acréscimo do dímero D foi capaz de aumentar a capacidade preditiva dos sistemas de pontuação tradicionalmente utilizados, como os escores APACHE II e SOFA.⁽³²⁾

Embora tenham sido realizados diversos estudos, não está ainda totalmente esclarecido se os marcadores de coagulação devem ser incorporados ao dia a dia dos cuidados clínicos. Entretanto, a avaliação dos marcadores de coagulação é um campo promissor como ferramentas de estratificação de risco ou como critérios de inclusão para estudos clínicos.

Endotelina-1

A endotelina-1 (ET-1) é um potente agente vasoconstritor, sintetizado principalmente pelas células endoteliais. Em seres humanos, são encontrados níveis elevados de ET-1 madura durante infecções sistêmicas, e níveis plasmáticos elevados de ET-1 se correlacionam com o risco de mortalidade. A forma madura da ET-1 é instável em temperatura ambiente e é rapidamente depurada da circulação, limitando a sua avaliação na rotina clínica. No entanto, peptídeos precursores podem ser detectados na circulação por horas, de forma que estes peptídeos podem ser utilizados para medir indiretamente a liberação de ET-1 madura em condições fisiológicas e patológicas.⁽³³⁾ Schuetz et al. avaliaram o valor diagnóstico e prognóstico da pró-ET-1 em um estudo prospectivo de coorte em pacientes sépticos com PAC.⁽³³⁾ Nestes pacientes, os níveis de peptídeos precursores de ET-1 apresentaram uma boa correlação com a gravidade da PAC, conforme avaliação usando os escores PSI e CURB-65. Os níveis de pró-ET-1 diminuem durante a recuperação da doença e podem ajudar a prever a ocorrência de bacteremia em pacientes com PAC. Os níveis de pró-ET-1 quando da admissão foram preditores independentes de mortalidade a curto prazo e da necessidade de admissão à UTI, com uma precisão prognóstica moderada, porém superior em comparação aos parâmetros laboratoriais comumente avaliados. A capacidade discriminatória da pró-ET-1 de prever mortalidade e admissão à UTI

(AUROC 0,64 [IC95% 0,53-0,74] e AUROC 0,69 [IC95% 0,61-0,77]) foi significativamente melhor do que a da PCR (AUROC 0,51 [IC95% 0,41-0,61] e AUROC 0,58 [CI95% 0,51-0,66] e da contagem de leucócitos (AUROC 0,55 [IC95% 0,44-0,65] e AUROC 0,57 [IC95% 0,49-0,65]) e tendeu a ser melhor em comparação à PCT (AUROC 0,59 [IC95% 0,51-0,67] e AUROC 0,65 [IC95% 0,57-0,72]). É importante assinalar que os níveis de pró-ET-1 podem melhorar a precisão diagnóstica do escore CURB-65, comumente utilizado para prever desfechos adversos.⁽³³⁾ Apesar disto, devemos considerar que sua capacidade preditiva foi apenas modesta (AUROC<0,7) neste estudo, o que impede a sua incorporação nos atuais modelos de previsão de risco.

Pró-ANP e CT-pró-AVP

Os peptídeos natriuréticos, como o peptídeo atrial natriurético (ANP), desempenham um importante papel fisiopatológico nas doenças cardiovasculares.⁽³⁴⁾ Foi relatado que concentrações elevadas de ANP ou do fragmento pró-hormônio do ANP indicam disfunção cardiovascular em pacientes sépticos.⁽³⁵⁻³⁷⁾ Um estudo observacional prospectivo com 545 pacientes com ITRI e 50 controles saudáveis estudaram os níveis de pró-ANP em um Serviço de Emergência para avaliar sua capacidade de prever prognóstico, gravidade e evolução de doença. Houve um aumento gradual de MR-pró-ANP à medida que aumentou a gravidade da PAC, classificada segundo o escore PSI ($p < 0,001$). Para prever a sobrevivência de pacientes com PAC, a MR-pró-ANP foi comparável ao PSI (AUROCs 0,69 x 0,74, $p = 0,31$) e melhor do que outros biomarcadores como PCT (AUROC 0,57, $p = 0,008$), PCR (AUROC 0,52, $p = 0,02$) e contagem de leucócitos (AUROC 0,56, $p = 0,07$).⁽³⁸⁾ Entretanto, na sepse grave ou no choque séptico, a via de depuração de peptídeo natriurético denominada endopeptidase (NEP 24.11) está alterada. Em um estudo prospectivo observacional, a atividade de NEP 24.11 estava mais baixa em pacientes com choque séptico do que nos com sepse grave ($0,10 \pm 0,06$ nmol/ml/min x $0,50 \pm 0,22$ nmol/ml/min, $p < 0,0001$).⁽³⁹⁾ O papel do ANP na prática clínica ainda precisa ser investigado.

Arginina-vasopressina (AVP), um hormônio liberado da parte posterior da hipófise, tem propriedades vasoconstritoras e antidiuréticas e potência para restaurar o tônus vascular na hipotensão por vasodilatação.⁽⁴⁰⁾ A arginina-vasopressina é derivada de um precursor maior (pró-AVP) juntamente com dois outros peptídeos com função desconhecida, a neurofisina II e a copeptina, a porção carboxi-terminal do precursor.⁽⁴¹⁾

Kruger et al. investigaram o valor prognóstico do ANP e da AVP em comparação à PCR, PCT e CRB-65 em uma coorte bem definida de 589 pacientes com PAC.⁽⁴²⁾ Os níveis de MR-pró-ANP e CT-pró-AVP aumentaram com o aumento

da gravidade da PAC, classificada segundo o escore CRB-65 ($p < 0,0001$). A AUROC para prever a necessidade de hospitalização de pacientes com PAC para MR-pró-ANP foi de 0.80 (IC95% 0.76-0.83) e para CT-pró-AVP 0.80 (IC95% 0.77-0.84), demonstrando um bom poder discriminatório. As AUROC para o CURB-65 de 0.74 (IC95% 0.70-0.77) e para PCR de 0.70 (IC95% 0.66-0.73) foram significativamente mais baixas. Em análises de regressão dos riscos proporcionais de Cox, níveis de MR-pró-ANP e CT-pró-AVP superiores a 116 pmol/l e 28,8 pmol/l, respectivamente, foram os mais potentes preditores de mortalidade relacionada a PAC em 28 dias, independentemente da presença de insuficiência cardíaca congestiva, outras doenças coexistentes e escore CURB-65 > 1 .⁽⁴²⁾ Além disto, quando foram avaliados os desfechos a longo prazo, os níveis séricos de MR-pró-ANP e CT-pró-AVP foram bons preditores de mortalidade por pneumonia tanto após 28 dias quanto após 180 dias, e foram significativamente melhores como preditores da mortalidade de 28 dias, e especialmente da mortalidade após 180 dias, do que o escore CURB e PCT, PCR e contagem de leucócitos. As avaliações dos níveis plasmáticos de MR-pró-ANP e de CT-pró-AVP podem se tornar úteis marcadores prognósticos adicionais para avaliação da PAC a longo prazo e também úteis na decisão referente à alocação do paciente no Serviço de Emergência, definindo claramente os que necessitam de admissão à terapia intensiva.⁽⁴²⁾

Em outro estudo recente, Claessens et al.⁽⁴³⁾ investigaram o papel dos biomarcadores no Serviço de Emergência para identificar pacientes com PAC com maior risco ou que provavelmente se beneficiariam do tratamento com hospitalização. Neste estudo, foram prospectivamente medidos PCT, PCR e ANP em 12 hospitais franceses. No total, 549 pacientes tiveram avaliação dos níveis destes marcadores no Serviço de Emergência. O ANP teve um melhor desempenho para prever admissão do que PCT e PCR – AUROC 0.76 (IC95% 0.72-0.80), 0.65 (IC95% 0.61-0.70) e 0.59 (IC95% 0.54-0.64), respectivamente. Foi encontrado um ponto de corte de 135 pmol/l para ANP como o limite para distinguir os pacientes que necessitam de admissão ao hospital (razão de verossimilhança positiva 7.45 [IC95% 4.22-8.16]).⁽⁴³⁾

Papel dos biomarcadores na avaliação da resposta clínica e o futuro dos biomarcadores na PAC grave

Outro potencial marcador biológico para avaliar a resposta ao tratamento é a endotelina-1. Schuetz et al. investigaram peptídeos precursores de endotelina 1 (pró-ET-1) na admissão e no acompanhamento nos dias 3, 5 e 7, em um estudo prospectivo de coorte com 925 pacientes com PAC. Tanto os níveis de pró-ET-1 na admissão quanto as alterações relativas entre o basal e o dia 3 forneceram informações prognósticas

significantes em relação à mortalidade e necessidade de admissão à UTI, e melhoraram a classificação do escore PSI, enquanto avaliações adicionais de pró-ET-1 nos dias 5 e 7 não acrescentaram qualquer outra informação prognóstica.⁽⁴⁴⁾

Considerando-se o futuro uso de biomarcadores na PAC, nós acreditamos na utilidade do conceito de teragnóstico. Teragnóstico é uma estratégia de tratamento para pacientes individuais, que associa tanto um teste diagnóstico que identifica os pacientes com maior possibilidade de se beneficiar ou não com uma nova medicação, quanto direciona uma terapia medicamentosa adequada com base nos resultados dos exames.⁽⁴⁵⁾ O teragnóstico tem três principais aplicações:

- identificação de subgrupos de pacientes que apresentaram um perfil com probabilidade de responderem bem a um dado tratamento: tratamentos direcionados
- identificação de subgrupos de pacientes em risco de agravamento de efeitos colaterais durante o tratamento: farmacogenômica
- monitoramento da resposta ao tratamento

O conhecimento baseado em genômica visa abordar cada paciente como um único ser biológico, modificando assim completamente os nossos paradigmas e melhorando a eficácia dos tratamentos empregados.⁽⁴⁵⁾

Neste sentido, exames teragnósticos moleculares para doenças infecciosas são um conceito emergente, no qual as ferramentas de biologia molecular são utilizadas para proporcionar o surgimento de ensaios diagnósticos microbiológicos mais rápidos, precisos, e informativos, assim permitindo melhores intervenções terapêuticas.⁽⁴⁵⁾ Como exemplo interessante, foram descritos recentemente diversos métodos moleculares para rápida detecção de methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), como o teste *Infection Diagnostic Inc-MRSA*,⁽⁴⁶⁾ o IDI-MRSA⁽⁴⁷⁾ e a Reação de Cadeia de Polimerase (PCR).⁽⁴⁸⁾ Foi demonstrável que este último é viável na prática clínica de rotina e que proporciona resultados mais rápidos do que a pesquisa baseada em cultura, levando a melhor controle tanto de pacientes colonizados quanto infectados, permitindo uma redução significativa da transmissão subsequente do MRSA.⁽⁴⁹⁾

Os perfis de expressão genética em pacientes com síndrome de resposta inflamatória sistêmica originada por infecção e subsequentemente levando a sepse foram comparados com os de pacientes cuja síndrome de resposta inflamatória sistêmica era devida a outras causas. No teste Affymetrix microarray, a supra ou infra-regulação de diversas centenas de genes distinguiu entre pacientes cujas condições inflamatórias eram causadas por infecção e os pacientes cuja síndrome respiratória era de origem não infecciosa.⁽⁵⁰⁾ Entretanto, a validação clínica deste conceito ainda não foi realizada.

Estudos transcricionais de genoma emergiram recente-

mente como uma potente ferramenta de investigação para avaliar doenças complexas. Tang et al. realizaram uma revisão sistemática dos dados genômicos de estudos recentes de microarranjos em que alterações transcricionais de leucócitos circulantes foram examinadas tanto em modelos experimentais de sepse quanto em sepse de seres humanos. Não foi possível observar durante a sepse qualquer aspecto distintivo pró ou anti-inflamatório nem uma clara transição de uma fase pró-inflamatória para uma fase anti-inflamatória.⁽⁵¹⁾

Fatores genéticos relacionados à expressão de citocinas também podem influenciar a evolução.⁽⁵⁰⁾ A IL-10 é uma importante citocina inflamatória que desempenha um papel chave na sepse e, particularmente, na modulação da resposta inflamatória pulmonar. O polimorfismo de um único nucleotídeo (SNP) do alelo de uma região promotora de IL-10 – 1082 A/G se associa a diminuição da produção de IL-10 pelos leucócitos mononucleares do sangue periférico. Wattanathum et al. realizaram um estudo de associação genética para avaliar a hipótese de que haplótipos do gene IL-10 se associam à evolução clínica em pacientes criticamente enfermos com pneumonia, mas não em pacientes com sepse extra-pulmonar. Dentre 550 pacientes brancos com sepse, 158 tinham pneumonia como causa principal de sua sepse e 392 tinham uma fonte extra-pulmonar para a sepse. Pacientes com pneumonia que tinham uma ou duas cópias do haplótipo CGG tiveram uma mortalidade maior após 28 dias (51,4%) do que os pacientes que não tinham este haplótipo (29,1%; $p = 0,007$). Portadores de CGG tiveram significativamente mais disfunções cardiovasculares, renais, hepáticas e hematológicas ($p < 0,005$ para cada um dos casos). Portanto, polimorfismos do gene da IL-10 podem ser preditivos da evolução em pacientes com sepse causada por pneumonia.⁽⁵²⁾ Entretanto, a tradução deste conhecimento para intervenções clínicas que venham a melhorar os resultados continua sendo um grande desafio para o futuro.

Um exemplo recente desta tradução foi um tratamento imuno-estimulante da sepse guiado por controle de marcador biológico. Meisel et al. testaram se o fator estimulante de colônias de macrófagos (GCSF) reverte a desativação de monócitos, um marco da imuno-supressão associada à sepse

(desfecho primário) e melhora a evolução imunológica e clínica dos pacientes com sepse. O GCSF foi uma medida segura e eficaz para restaurar a expressão de mHLA-DR e liberação de citocinas em pacientes com sepse e imunossupressão associada a sepse. Mais ainda, o GCSF encurtou o tempo sob ventilação mecânica, assim como a duração da permanência no hospital e na UTI.⁽⁵³⁾

CONCLUSÕES

Parâmetros de coagulação e outros novos marcadores biológicos como pró-ANP e endotelina são promissores, mas ainda demandam resultados consistentes antes que sejam plenamente incorporados à prática clínica na tomada de decisão em pacientes com PAC grave.

Como uma promessa para um futuro próximo, o terag-nóstico surge como uma janela para uma abordagem individualizada para estadiamento e tratamento das doenças. Isto poderá resultar na capacidade de prescrever medicamentos antimicrobianos e agentes imunomodulatórios com base nos perfis genético e de expressão protéica, assim como nos perfis de resposta imune e citocinas.

ABSTRACT

Community-acquired pneumonia (CAP) is the most common infectious disease requiring admission to intensive care units (ICUs), and achieving an early and precise diagnosis of CAP remains a challenge. Biomarkers play an important role in improving clinical judgment in the emergency room and are adjuvant in evaluating treatment responses. Novel biomarkers, such as cortisol, pro-adrenomedullin and endothelin-1, have been shown to be associated with disease severity and short-term outcomes. This review article focuses on the clinical use of novel biomarkers, severity prediction and treatment monitoring as well as future directions of the field.

Keywords: Biological makers; Pneumonia/drug therapy; Community-acquired infections/drug therapy; Community-acquired infections/prevention & control

REFERÊNCIAS

1. Niederman MS. Recent advances in community-acquired pneumonia: inpatient and outpatient. *Chest*. 2007;131(4):1205-15.
2. Rello J, Rodriguez A. Severity of illness assessment for managing community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2007;33(12):2043-4.
3. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336(4):243-50.
4. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*.

- 2003;58(5):377-82.
5. Buising KL, Thursky KA, Black JF, MacGregor L, Street AC, Kennedy MP, Brown GV. A prospective comparison of severity scores for identifying patients with severe community acquired pneumonia: reconsidering what is meant by severe pneumonia. *Thorax*. 2006;61(5):419-24.
 6. Christ-Crain M, Schuetz P, Müller B. Biomarkers in the management of pneumonia. *Expert Rev Respir Med*. 2008;2(5):565-72.
 7. Schuetz P, Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections -- hope for hype? *Swiss Med Wkly*. 2009;139(23-24):318-26.
 8. Salluh JI, Shinotsuka CR, Soares M, Bozza FA, Lapa e Silva JR, Tura BR, et al. Cortisol levels and adrenal response in severe community-acquired pneumonia : a systematic review of literature. *J Crit Care*. 2010;25(3):541.e1-8.
 9. Japiassú AM, Salluh JI, Bozza PT, Bozza FA, Castro-Faria-Neto HC. Revisiting steroid treatment for septic shock: molecular actions and clinical effects-- a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(4):531-48.
 10. Christ-Crain M, Stolz D, Jutla S, Couppis O, Müller C, Bingisser R, et al. Free and total cortisol levels as predictors of severity and outcome in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(9):913-20.
 11. Salluh J, Bozza FA, Soares M, Verdeal JC, Castro-Faria-Neto HC, Lapa e Silva JR, Bozza PT. Adrenal response in severe community-acquired pneumonia: impact on outcomes and disease severity. *Chest*. 2008;134(5):947-54.
 12. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, Weiss YG, Benbenishty J, Kalenka A, Forst H, Laterre PF, Reinhart K, Cuthbertson BH, Payen D, Briegel J; CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358(2):111-24.
 13. Beale R, Janes JM, Brunkhorst FM, Dobb G, Levy MM, Martin GS, et al. Global utilization of low-dose corticosteroids in severe sepsis and septic shock: a report from the PROGRESS registry. *Crit Care*. 2010;14(3):R102.
 14. Huang DT, Angus DC, Kellum JA, Pugh NA, Weissfeld LA, Struck J, et al. Midregional proadrenomedullin as a prognostic tool in community-acquired pneumonia. *Chest*. 2009;136(3):823-31.
 15. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, Müller C, Bingisser R, Harbarth S, et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [ISRCTN04176397]. *Crit Care*. 2006;10(3):96
 16. Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH Jr. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(4):1512-25.
 17. Sugo S, Minamino M, Shoji H, Kangawa K, Kitamura K, Eto T, Matsuo H. Interleukin-1, tumor necrosis factor lipopolysaccharide additively stimulate production of adrenomedullin in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;207(1): 25-32.
 18. Linscheid P, Seboek D, Zulewski H, Keller U, Müller B. Autocrine/paracrine role of inflammation-mediated calcitonin gene-related peptide and adrenamedullin expression in human adipose tissue. *Endocrinology*. 2005;146(6):2699-708.
 19. Hirata Y, Mitaka C, Sato K, Nagura T, Tsonuda Y, Amaha K, Marumo F. Increased circulating adrenomedullin, a novel vasodilatory peptide, in sepsis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(4):1449-53.
 20. Schuetz P, Wolbers M, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Widmer I, Neidert S, Fricker T, Blum C, Schild U, Morgenthaler NG, Schoenenberger R, Henzen C, Bregenzer T, Hoess C, Krause M, Bucher HC, Zimmerli W, Mueller B; ProHOSP Study Group. Prohormones for prediction of adverse medical outcome in community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections. *Crit Care*. 2010;14(3):R106.
 21. Albrich WC, Dusemund F, Rüggeger K, Christ-Crain M, Zimmerli W, Bregenzer T, et al. Enhancement of CURB65 score with proadrenomedullin (CURB65-A) for outcome prediction in lower respiratory tract infections: derivation of a clinical algorithm. *BMC Infect Dis*. 2011;11:112.
 22. Abraham E, Reinhart K, Opal S, Demeyer I, Doig C, Rodriguez AL, Beale R, Svoboda P, Laterre PF, Simon S, Light B, Spapen H, Stone J, Seibert A, Peckelsen C, De Deyne C, Postier R, Pettilá V, Artigas A, Percell SR, Shu V, Zwingelstein C, Tobias J, Poole L, Stolzenbach JC, Creasey AA; OPTIMIST Trial Study Group. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(2):238-47.
 23. Ely EW, Laterre PF, Angus DC, Helterbrand JD, Levy H, Dhainaut JF, Vincent JL, Macias WL, Bernard GR; PROWESS Investigators. Drotrecogin alfa (activated) administration across clinically important subgroups of patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2003;31(1):12-9.
 24. Laterre PF. Beyond antibiotics in severe community-acquired pneumonia: the role and rationale for tissue factor pathway inhibition. *Crit Care*. 2008;12 Suppl 6:S4.
 25. Laterre PF, Opal SM, Abraham E, LaRosa SP, Creasey AA, Xie F, et al. A clinical evaluation committee assessment of recombinant human tissue pathway inhibitor factor (tifacogin) in patients with severe community-acquired pneumonia. *Crit Care*. 2009;13(2):R36.
 26. Wunderink RG, Waterer GW. Update in pulmonary infections 2010. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(2):186-90.
 27. Querol-Ribelles JM, Tenias JM, Grau E, Querol-Borras JM, Climent JL, Gomez E, Martinez I. Plasma d-dimer levels correlate with outcomes in patients with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2004;126(4):1087-92.
 28. Wada H, Sakuragawa N, Mori Y, Takagi M, Nakasaki T,

- Shimura M, et al. Hemostatic molecular markers before the onset of disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol.* 1999;60(4):273-8.
29. Rowbotham BJ, Carroll P, Whiteaker AN, Bunce IH, Cobcroft RG, Elms MJ, et al. Measurement of crosslinked fibrin derivatives--use in the diagnosis of venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 1987;57(1): 59-61.
 30. Shilon Y, Shitrit AB, Rudensky B, Yinnon AN, Margalit M, Sulkes J, Shitrit D. A rapid quantitative D-dimer assay at admission correlates with the severity of community acquired pneumonia. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2003;14(8):745-8.
 31. Milbrandt EB, Reade MC, Lee M, Shook SL, Angus DC, Kong L, Carter M, Yealy DM, Kellum JA; GenIMS Investigators. Prevalence and significance of coagulation abnormalities in community-acquired pneumonia. *Mol Med.* 2009;15(11-12): 438-45.
 32. Salluh JI, Rabello LS, Rosolem MM, Soares M, Bozza FA, Verdeal JC, et al. The impact of coagulation parameters on the outcomes of patients with severe community-acquired pneumonia requiring intensive care unit admission. *J Crit Care.* 2011;26(5):496-501.
 33. Schuetz P, Stolz D, Mueller B, Morgenthaler NG, Struck J, Mueller C, et al. Endothelin-1 precursor peptides correlate with severity of disease and outcome in patients with community acquired pneumonia. *BMC Infect Dis.* 2008;8:22.
 34. Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev.* 2006;27(1):47-72.
 35. Hoffmann U, Brueckmann M, Bertsch T, Wiessner M, Liebetau C, Lang S, et al. Increased plasma levels of NT-proANP and NT-proBNP as markers of cardiac dysfunction in septic patients. *Clin Lab.* 2005;51(7-8):373-9.
 36. Brueckmann M, Huhle G, Lang S, Haase KK, Bertsch T, Weiss C, et al. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with severe sepsis. *Circulation.* 2005;112(4):527-34.
 37. Morgenthaler NG, Struck J, Christ-Crain M, Bergmann A, Müller B. Pro-atrial natriuretic peptide is a prognostic marker in sepsis, similar to the APACHE II score: an observational study. *Crit Care.* 2005;9(1): R37-45. Erratum in *Crit Care.* 2005;9(2):169.
 38. Müller B, Süess E, Schuetz P, Müller C, Bingisser R, Bergmann A, et al. Circulating levels of pro-atrial natriuretic peptide in lower respiratory tract infections. *J Intern Med.* 2006;260(6):568-76.
 39. Pirracchio R, Deye N, Lukaszewicz AC, Mebazaa A, Cholley B, Matéo J, et al. Impaired plasma B-type natriuretic peptide clearance in human septic shock. *Crit Care Med.* 2008;36(9):2542-6.
 40. Asfar P, Hauser B, Radermacher P, Matejovic M. Catecholamines and vasopressin during critical illness. *Crit Care Clin.* 2006; 22(1):131-49, vii-viii.
 41. de Bree FM, Burbach JP. Structure-function relationships of the vasopressin prohormone domains. *Cell Mol Neurobiol.* 1998;18(2):173-91.
 42. Krüger S, Ewig S, Kunde J, Hartmann O, Suttorp N, Welte T; CAPNETZ Study Group. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin for predict short-term and long-term survival in community-acquired pneumonia: results from the German Competence Network CAPNETZ. *Thorax.* 2010;65(3):208-14.
 43. Claessens YE, Mathevon T, Kierzek G, Grabar S, Jegou D, Batard E, et al. Accuracy of C-reactive protein, procalcitonin, and mid-regional pro-atrial natriuretic peptide to guide site-of-care of community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2010; 36(5):799-809.
 44. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations of clinical algorithms. *Arch Intern Med.* 2011;171(15):1322-31.
 45. Pene F, Courtine E, Cariou A, Mira JP. Toward theragnostics. *Crit Care Med.* 2009;37(1 Suppl):S50-8.
 46. Huletsky A, Lebel P, Picard FJ, Bernier M, Gagnon M, Boucher N, Bergeron MG. Identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in less than 1 hour during a hospital surveillance program. *Clin Infect Dis.* 2005;40(7):976-81.
 47. Desjardins M, Guibord C, Lalonde B, Toye B, Ramotar K. Evaluation of the IDI-MRSA assay for detection of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* from nasal and rectal specimens pooled in a selective broth. *J Clin Microbiol.* 2006;44(4):1219-23. Erratum in *J Clin Microbiol.* 2006;44(8):3052.
 48. Warren DK, Liao RS, Mers LR, Eveland M, Dunne WM Jr. Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* directly from nasal swab specimens by a real-time PCR assay. *J Clin Microbiol.* 2004;42(12):5578-81.
 49. Cunningham R, Jenks P, Northwood J, Wallis M, Ferguson S, Hunt S. Effect on MRSA transmission of rapid PCR testing of patients admitted to critical care. *J Hosp Infect.* 2007;65(1):24-8.
 50. Christ-Crain M, Opal SM. Clinical review: the role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Crit Care.* 2010;14(1):203. Review.
 51. Tang BM, Huang SJ, McLean AS. Genome-wide transcription profiling of human sepsis: a systematic review. *Crit Care.* 2010;14(6):R237.
 52. Wattanathum A, Manocha S, Groshaus H, Russell JA, Walley KR. Interleukin-10 haplotype associated with increased mortality in critically ill patients with sepsis from pneumonia but not in patients with extrapulmonary sepsis. *Chest.* 2005;128(3):1690-8.
 53. Meisel C, Schefold JC, Pschowski R, Baumann T, Hetzger K, Gregor J, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(7):640-8.