



COMENTÁRIO EDITORIAL

Potencialidades de novos e velhos biomarcadores na estratificação de risco no tromboembolismo pulmonar

The potential of new and old biomarkers for risk stratification in pulmonary embolism

Susana Robalo Martins

Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Maria, CHLN, Lisboa, Portugal

Disponível na Internet a 16 de novembro de 2011

O tromboembolismo pulmonar (TEP) é uma emergência cardiovascular comum, com apresentação clínica inespecífica e de difícil diagnóstico. A estratificação da gravidade do TEP deve ser analisada precocemente e estimada de forma individualizada, baseada no risco de morte hospitalar e a curto prazo (30 dias) com recurso a marcadores de risco.

A estratificação rápida e com acuidade no TEP tem-se focado na dimensão anatômica e localização do trombo, tal como nos seus efeitos fisiopatológicos na pressão arterial (PA) sistémica, frequência cardíaca (FC) e evidência imagiológica de dilatação e/ou disfunção ventricular direita (VD). O TEP pode contudo induzir uma miríade de consequências bioquímicas, libertação de factores neuro-humorais como a serotonina, que podem, pelo menos em parte, justificar o aumento das pressões na artéria pulmonar. De facto, os mesmos biomarcadores cardíacos utilizados para avaliação de necrose miocárdica no contexto das síndromes coronárias agudas podem ser úteis na estratificação de risco nos doentes com TEP. Para a quantificação da micro-necrose e micro-enfarte do VD, a determinação das troponinas séricas está incluída no algoritmo de estratificação de risco¹. Também, para a quantificação da sobrecarga aguda do VD, a utilização quer do péptido natriurético tipo B (BNP) quer da sua fracção N-terminal (NT-proBNP) pode ser muito importante, embora as decisões clínicas baseadas nos seus resultados ainda não estejam claramente tipificadas^{2,3}.

Obviamente, nenhum biomarcador deve ser utilizado fora do contexto clínico. Embora os custos dos biomarcadores

possam não ser excessivos, não nos poderemos dar ao luxo de os utilizar indiscriminadamente se queremos contextualizar a sua utilização de uma forma racional e com benefícios claros para a abordagem dos doentes.

O TEP pode ser estratificado com base em marcadores clínicos (choque e hipotensão arterial sistémica), marcadores de disfunção VD e marcadores de lesão miocárdica (troponina cardíaca T ou I positiva)

O TEP de alto risco é uma emergência com mortalidade precoce superior a 15% requerendo diagnóstico muito precoce e tratamento agressivo^{4,5}. O TEP classificado como sendo de não alto risco pode ser estratificado de acordo com a presença de marcadores de disfunção ventricular direita e/ou marcadores de lesão miocárdica em dois subgrupos: TEP de risco intermédio ou baixo. Nas circunstâncias de risco intermédio, estão contempladas a presença de pelo menos um dos marcadores de risco positivos: disfunção VD ou evidência laboratorial de lesão miocárdica. Nas circunstâncias de baixo risco ambos são negativas.

A avaliação de prognóstico assenta, em primeiro lugar, na análise do estágio hemodinâmico, sendo a presença de hipotensão arterial ou choque por si só reveladores de alto risco de mortalidade com óbvias implicações terapêuticas.

A ecocardiografia pode sugerir disfunção ventricular direita em pelo menos ¼ dos doentes com TEP e a sua presença acarreta por si só o dobro do risco de mortalidade⁶. Em vários estudos, os doentes com achados ecocardiográficos normais revelaram bom prognóstico, com mortalidade a curto prazo inferior a 1%. Todavia, os critérios de disfunção ventricular direita são diferentes de acordo com os estudos publicados e podem incluir dilatação ou hipocinesia do

Correio eletrónico: la63@sapo.pt (S. Robalo Martins)

ventrículo direito, aumento da relação dos diâmetros ventrículo direito/ventrículo esquerdo e aumento da velocidade do jacto de regurgitação tricúspide. Assim, uma vez que não há uma definição universal de disfunção ventricular direita, do ponto de vista ecocardiográfico, apenas um exame completamente normal pode ser considerado critério de TEP de baixo risco⁷⁻⁹.

A disfunção ventricular direita associada ao aumento da carga e estiramento miocárdico que precipita ao aumento da produção do BNP e NT-proBNP. Nos últimos anos, tem surgido evidência crescente da sua relevância como marcadores da gravidade da disfunção ventricular direita, compromisso hemodinâmico e importância prognóstica, fornecendo informação complementar à obtida pela ecocardiografia¹⁰⁻¹². Embora valores elevados das concentrações de BNP ou NT-proBNP estejam relacionados com pior prognóstico o seu valor preditivo positivo tem sido reportado como baixo (12-26%). A importância da sua determinação assenta no facto de, se uma situação de TEP se associar a valores baixos de BNP ou NT-proBNP, estes valores podem ser usados como marcadores fidedignos de bom prognóstico com valor preditivo negativo acima de 94%¹³.

As troponinas (T ou I) são outros marcadores analíticos com grande importância no TEP. Embora o miocárdio ventricular direito possa não ser necessariamente a única fonte, vários estudos têm repetidamente e de forma consistente reportado uma associação entre a sua elevação e o aumento da mortalidade¹⁴.

A determinação simultânea da troponina e do NT-proBNP demonstrou estratificar doentes normotensos com TEP. A mortalidade ao fim de 40 dias de doentes com elevação de ambos pode exceder os 30%, enquanto doentes com elevação isolada do NT-proBNP têm uma taxa de mortalidade intermédia (3,7%) e doentes com níveis baixos dos dois apresentaram bom prognóstico¹⁵.

Outra abordagem alternativa passa pela determinação da troponina combinada com análise ecocardiográfica. A associação entre troponina I > 0,1 ng/L e razão entre dimensão ventrículo direito/ventrículo esquerdo > 0,9 identificou um subgrupo de doentes com mortalidade total aos 30 dias de 38%, enquanto a ausência de sinais ecocardiográficos de disfunção ventricular direita e bioquímicos de injúria miocárdica revelou excelente prognóstico¹⁶.

Alguns estudos têm reportado a vantagem prognóstica de novos biomarcadores no TEP como *Heart-type fatty acid binding proteins* (hFABPs) que se tem revelado muito sensível para a detecção de necrose miocárdica. Após danos miocárdicos isquémicos o hFABP é libertado dos miócitos danificados entre uma a três horas e normaliza ao fim de 12 a 24 horas¹⁷.

A potencial vantagem do hFABP comparativamente com a troponina é a sua libertação mais precoce e o facto de se elevar na isquemia miocárdica quer na presença ou ausência de necrose. Do ponto de vista de acuidade prognóstica, é similar à troponina no contexto de SCA. Recentemente, alguns estudos sugerem que hFABP poderá mesmo ser superior à troponina para a estratificação de risco de TEP na admissão. Um valor de hFABP > 6 ng/mL tem um valor preditivo positivo de 23-37% e um valor preditivo negativo de 96-100%^{18,19}.

Actualmente, não existem dados disponíveis, consistentes e aplicados a populações suficientemente alargadas de

doentes que justifiquem decisões terapêuticas, uniformes, como trombólise em doentes com TEP de risco não elevado. Em resumo, múltiplas variáveis se podem relacionar com o prognóstico no TEP.

Neste sentido, o presente artigo NT-proBNP na Estratificação de Risco no Tromboembolismo Pulmonar reflecte uma reflexão e análise extremamente actual sobre a estratificação de risco no TEP²⁰.

O objectivo foi caracterizar uma amostra de doentes internados com TEP agudo de acordo com o valor sérico de NT-proBNP à data da admissão hospitalar e avaliar o impacto deste biomarcador na evolução a curto prazo. O estudo envolveu uma análise retrospectiva de doentes admitidos consecutivamente por TEP, durante 3,5 anos. De acordo com o valor da mediana do NT-proBNP doseado à data da admissão hospitalar, os doentes foram separados em dois grupos (Grupo 1: NT-proBNP < mediana e Grupo 2: NT-proBNP ≥ mediana). Os dois grupos foram comparados quanto às características demográficas, antecedentes pessoais, apresentação clínica, parâmetros analíticos, electrocardiográficos, ecocardiográficos, terapêutica instituída, evolução intra-hospitalar (suporte catecolaminérgico, ventilação invasiva, morte intra-hospitalar e o *endpoint* conjunto destes eventos), bem como a mortalidade por todas as causas aos 30 dias. Uma curva ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*) foi utilizada para determinar o poder e limiar discriminatório (valor de corte) do NT-proBNP para a ocorrência de morte por todas as causas aos 30 dias após o evento agudo.

Neste estudo, foram analisados 91 doentes, $m = 69 \pm 16,4$ anos (51,6% ≥ 75 anos), 53,8% do género masculino. Da totalidade da amostra, 41,8% não apresentava factores etiológicos/predisponentes para TEP e a maioria, 84,6% dos doentes, estratificava-se em TEP de risco intermédio. A mediana de NT-proBNP sérico foi 2.440 pg/ml. Os doentes do Grupo 2 eram significativamente mais velhos ($74,8 \pm 13,2$ versus $62,8 \pm 17,2$ anos, $p = 0,003$) e tinham mais frequentemente história de insuficiência cardíaca (35,5% versus 3,3%, $p = 0,002$) e de doença renal crónica (32,3% versus 6,7%, $p = 0,012$); na avaliação clínica inicial apresentaram mais polipneia (74,2% versus 44,8, $p = 0,02$), menos frequentemente dor torácica (16,1% versus 46,7%, $p = 0,01$) e valores mais elevados de creatinemia ($1,7 \pm 0,9$ versus $1,1 \pm 0,5$ mg/dl, $p = 0,004$). Quanto aos dados ecocardiográficos o Grupo 2 apresentou mais frequentemente dilatação das cavidades direitas (85,7% versus 56,7%, $p = 0,015$) e menor fracção de ejeção ventricular esquerda ($56,4 \pm 17,6\%$ versus $66,2 \pm 13,5\%$, $p = 0,036$). Os doentes do Grupo 2 necessitaram mais frequentemente de suporte catecolaminérgico (25,8% versus 6,7%, $p = 0,044$) e tiveram maior taxa de mortalidade intra-hospitalar (16,1% versus 0,0%, $p = 0,022$) e do *endpoint* conjunto (32,3% versus 10,0%, $p = 0,034$). O evento morte por todas as causas aos 30 dias ocorreu apenas no Grupo 2 (24,1% versus 0,0%, $p = 0,034$). Na análise por curva ROC, o NT-proBNP teve um poder discriminatório excelente para a ocorrência deste evento, com área sob a curva = 0,848; o valor de corte do NT-proBNP foi 4.740 pg/ml.

Dos resultados apresentados destacamos o facto de várias variáveis clínicas (dispneia, síncope, classe de NYHA, choque, FC na admissão, pressão arterial sistólica e diastólica) não terem demonstrado diferença nos dois grupos, o que levanta algumas questões para discussão. Também, do ponto

de vista analítico, não se encontraram diferenças para o valor da troponina, achado que beneficiará de uma maior reflexão e eventualmente apresentará diferentes resultados num estudo com uma população de maiores dimensões.

Os autores concluíram de forma adequada que níveis elevados de NT-proBNP identificaram os doentes com TEP e pior evolução a curto prazo, apresentando uma excelente acuidade para a predição da morte de qualquer causa aos 30 dias. Os resultados deste estudo poderão ter implicações clínicas importantes, porque a incorporação do doseamento do NT-proBNP na avaliação inicial dos doentes com TEP poderá fornecer informação prognóstica importante.

As principais limitações do estudo são apresentadas pelos próprios autores e passam pela natureza retrospectiva da análise, pela dimensão da amostra e pelo facto de se tratar de um estudo unicêntrico. Porventura, esta recorrente limitação poder-se-á, num futuro mais ou menos próximo, colmatar estimulando a realização de estudos multicêntricos em Portugal.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2007;116:427-33.
2. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, et al. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;107:1576-8.
3. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Kaczynska A, et al. Persistent NT-proBNP elevation in acute pulmonary embolism predicts early death. *Clin Chim Acta*. 2007;382:124-8.
4. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353:1386-9.
5. Kaster W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcomes in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1165-71.
6. Kreit. *Thromb Haemost*. 2001;86:1193-6.
7. Roy PM, Colombet I, Durieux P, et al. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ*. 2005;331:259.
8. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*. 2000;101:2817-22.
9. Perrier A, Tamm C, Unger PF, et al. Diagnostic accuracy of Doppler-echocardiography in unselected patients with suspected pulmonary embolism. *Int J Cardiol*. 1998;65:101-9.
10. Pruszczyk, Kostrubiec, Bochowicz, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur J Resp*. 2003;22:649-53.
11. Kruger S, Merx MW, Graf J. Utility of brain natriuretic peptide to predict right ventricular dysfunction and clinical outcome in patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;108:e94-5.
12. Tulevski II, Hirsch A, Sanson BJ, et al. Increased brain natriuretic peptide as a marker for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. Prognostic value of troponins in acute pulmonary thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2007;116:427-33.
13. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, et al. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;107:1576-8.
14. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest*. 2004;125:1539-45.
15. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2005;26:2166-72.
16. Scridon T, Scridon C, Skali H, et al. Prognostic significance of troponin elevation and right ventricular enlargement in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2005;96:303-55.
17. Kleine AH, Glatz JF, Van Nieuwenhoven FA, et al. Release of heart fatty acid-binding protein into plasma after acute myocardial infarction in man. *Mol Cell Biochem*. 1992;116:155-62.
18. Puls M, Dellas C, Lankeit M, et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of acute pulmonary embolism. *Eur Hear J*. 2007;28:224-9.
19. Kaczynska A, Pelsers MM, Bochowicz A, et al. Plasma heart-type fatty acid binding protein is superior to troponin and myoglobin for rapid risk stratification in acute pulmonary embolism. *Clin Chim Acta*. 2006;371:117-23.
20. Does H, Fonseca C, Leal S, et al. NT-proBNP na estratificação de risco no tromboembolismo pulmonar. *Rev Port Cardiol*. 2011;30:881-6.