

ARTIGO ORIGINAL

NT-proBNP na estratificação de risco no tromboembolismo pulmonar

Hélder Dores^{a,*}, Cândida Fonseca^{a,b}, Sílvio Leal^a, Ingrid Rosário^a, João Abecasis^a, José Monge^a, Maria João Correia^a, Luís Bronze^a, Ana Leitão^b, Isabel Arroja^a, Ana Aleixo^a, Aniceto Silva^a

^a UNICARD, Serviço de Cardiologia, Hospital de São Francisco Xavier - Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

^b Serviço de Medicina III, Hospital de São Francisco Xavier - Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

Recebido a 4 de março de 2011; aceite a 24 de junho de 2011

Disponível na Internet a 17 de novembro de 2011

PALAVRAS-CHAVE

Tromboembolismo pulmonar;
Estratificação de risco;
NT-proBNP;
Prognóstico e mortalidade

Resumo

Introdução: O tromboembolismo pulmonar (TEP) é uma entidade responsável por elevada morbi-mortalidade, na qual a estratificação de risco assume um papel fulcral. A porção N-terminal do péptido natriurético tipo B (NT-proBNP), marcador de disfunção ventricular direita, poderá ser um biomarcador útil na avaliação prognóstica a curto prazo dos doentes com TEP.

Objetivos: 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.

Metodologia: 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, subdividimos os doentes em dois grupos (Grupo 1: NT-proBNP < mediana e Grupo 2: NT-proBNP ≥ mediana). Comparámos os dois grupos 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. Construímos uma curva *Receiver Operating Characteristic Curve* (ROC) 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.

Resultados: Foram analisados 91 doentes, $m = 69 \pm 16,4$ anos ($51,6\% \geq 75$ 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 2440 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

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: heldores@hotmail.com (H. Dores).

(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.

Conclusão: 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.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

KEYWORDS

Pulmonary embolism;
Risk stratification;
NT-proBNP;
Prognosis
and mortality

NT-proBNP for risk stratification of pulmonary embolism

Abstract

Introduction: Pulmonary embolism (PE) is an entity with high mortality and morbidity, in which risk stratification for adverse events is essential. N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP), a right ventricular dysfunction marker, may be useful in assessing the short-term prognosis of patients with PE.

Aims: To characterize a sample of patients hospitalized with PE according to NT-proBNP level at hospital admission and to assess the impact of this biomarker on short-term evolution.

Methods: We performed a retrospective analysis of consecutive patients admitted with PE over a period of 3.5 years. Based on the median NT-proBNP at hospital admission, patients were divided into two groups (Group 1: NT-proBNP < median and Group 2: NT-proBNP \geq median). The two groups were compared in terms of demographic characteristics, personal history, clinical presentation, laboratory, electrocardiographic and echocardiographic data, drug therapy, in-hospital course (catecholamine support, invasive ventilation and in-hospital death and the combined endpoint of these events) and 30-day all-cause mortality. A receiver operating characteristic (ROC) curve was constructed to determine the discriminatory power and cut-off value of NT-proBNP for 30-day all-cause mortality.

Results: Ninety-one patients, mean age 69 ± 16.4 years (51.6% aged ≥ 75 years), 53.8% male, were analyzed. Of the total sample, 41.8% had no etiological or predisposing factors for PE and most (84.6%) were stratified as intermediate-risk PE. Median NT-proBNP was 2440 pg/ml. Patients in Group 2 were significantly older (74.8 ± 13.2 vs. 62.8 ± 17.2 years, $p=0.003$) and more had a history of heart failure (35.5% vs. 3.3%, $p=0.002$) and chronic kidney disease (32.3% vs. 6.7%, $p=0.012$). They had more tachypnea on initial clinical evaluation (74.2% vs. 44.8%, $p=0.02$), less chest pain (16.1% vs. 46.7%, $p=0.01$) and higher creatinemia (1.7 ± 0.9 vs. 1.1 ± 0.5 mg/dl, $p=0.004$). Group 2 also more frequently had right chamber dilatation (85.7% vs. 56.7%, $p=0.015$) and lower left ventricular ejection fraction ($56.4 \pm 17.6\%$ vs. $66.2 \pm 13.5\%$, $p=0.036$) on echocardiography. There were no significant differences in drug therapy between the two groups. Regarding the studied endpoints, Group 2 patients needed more catecholamine support (25.8% vs. 6.7%, $p=0.044$), had higher in-hospital mortality (16.1% vs. 0.0%, $p=0.022$) and more frequently had the combined endpoint (32.3% vs. 10.0%, $p=0.034$). All-cause mortality at 30 days was seen only in Group 2 patients (24.1% vs. 0.0%, $p=0.034$). By ROC curve analysis, NT-proBNP had excellent discriminatory power for this event, with an area under the curve of 0.848. The best NT-proBNP cut-off value was 4740 pg/ml.

Conclusion: Elevated NT-proBNP levels identified PE patients with worse short-term prognosis, and showed excellent power to predict 30-day all-cause mortality. The results of this study may have important clinical implications. The inclusion of NT-proBNP measurement in the initial evaluation of patients with PE can add valuable prognostic information.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

O diagnóstico de tromboembolismo pulmonar (TEP) constitui um desafio, baseando-se na suspeição ou probabilidade clínica. Estima-se uma incidência anual de 1/1000 doentes, crescente com a idade (idade média de 62 anos) em ambos os géneros¹.

O TEP é responsável por uma elevada morbi-mortalidade, tanto precoce quanto tardia. A mortalidade global dos doentes com TEP é cerca de 7-11%, ocorrendo 10% dos óbitos na primeira hora após a admissão hospitalar. Aos três meses a mortalidade alcança os 15%, sendo aproximadamente 50% quando o doente se apresenta em choque na admissão hospitalar¹⁻⁴. Factores que poderão contribuir para estes dados alarmantes são uma prevenção primária e secundária deficiente, o largo espectro da apresentação clínica e a elevada taxa de recorrência dos eventos tromboembólicos.

Assim, o diagnóstico e a estratificação de risco precoces tornam-se cruciais para a adequação da terapêutica ao risco individual de cada doente. A Sociedade Europeia de Cardiologia (SEC) recomenda a estratificação dos doentes com TEP em três classes de risco (baixo, intermédio ou elevado), baseada em critérios clínicos (presença ou ausência de choque ou hipotensão), biomarcadores de lesão miocárdica (troponina) e sinais ecocardiográficos de disfunção ventricular direita (VD) (Figura 1).

Os doentes com risco elevado de TEP apresentam uma mortalidade superior a 15% aos 30 dias, tendo indicação, baseada na evidência, para trombólise⁵. Os doentes com risco intermédio (hemodinamicamente estáveis, com elevação da troponina e/ou disfunção VD) constituem uma ampla faixa de doentes, heterogénios na forma de apresentação clínica e no prognóstico, cuja mortalidade precoce varia entre os 3 e os 15%⁵. Neste grupo, frequentemente apelidado de «zona cinzenta» do TEP, a trombólise não demonstrou benefício na mortalidade, ainda que pareça melhorar a morbilidade e o tempo de internamento, pelo que as opções terapêuticas são muito variadas⁵. Torna-se, assim, óbvia a necessidade de uma estratificação de risco mais precisa, baseada em factores clínicos e/ou laboratoriais com maior capacidade discriminatória, melhores preditores do prognóstico (Figura 2).

Nos últimos anos, vários biomarcadores têm sido estudados, tanto no diagnóstico quanto na estratificação do risco

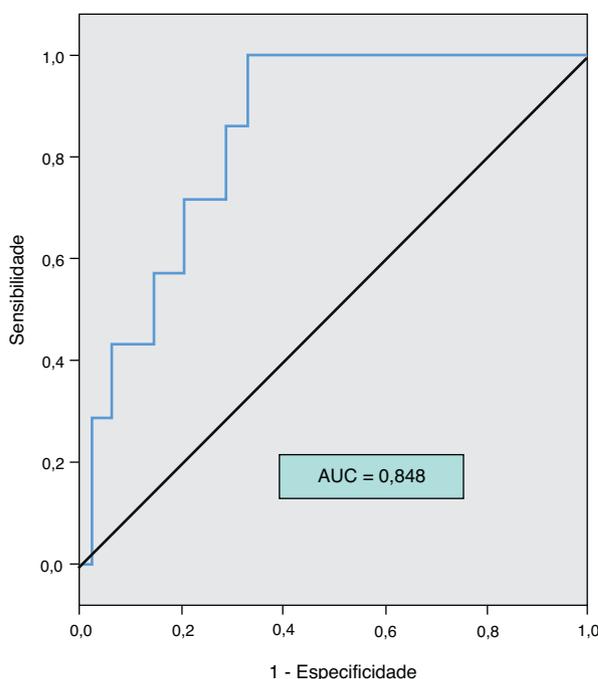


Figura 2 Curva ROC para a relação do NT-proBNP com a mortalidade por todas as causas aos 30 dias.

e prognóstico dos doentes com TEP. Entre estes, destacam-se os peptídeos natriuréticos, como a porção N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP), moléculas com um papel central na homeostasia cardiovascular, endócrina e renal⁶.

Inicialmente associado à sobrecarga ventricular esquerda e ao stress da parede ventricular, sobretudo em doentes com insuficiência cardíaca e disfunção ventricular esquerda, comprovou-se a libertação de NT-proBNP em situações de disfunção VD⁷. No TEP, a elevação deste biomarcador correlaciona-se com a gravidade da disfunção VD, com o compromisso hemodinâmico e o prognóstico dos doentes^{5,8-10}. Contudo, o papel do NT-proBNP na abordagem dos doentes com TEP permanece controverso e mal definido.

Foram objectivos deste trabalho caracterizar uma amostra de doentes com TEP agudo de acordo com o valor do NT-proBNP à admissão hospitalar e avaliar o impacto deste biomarcador na evolução a curto prazo.

Classe de risco	Marcadores de risco			
	Clínicos (choque, hipotensão)	Disfunção ventricular direita	Lesão miocárdica	Potenciais implicações terapêuticas
Elevado (> 15%)	+	+	+	Trombólise ou embolectomia
Intermédio (3-15%)	-	+	+	Internamento
		-	-	
Baixo (< 1%)	-	-	-	Altaprecoce tratamento em ambulatório

Figura 1 Estratificação do risco de morte precoce, aos 30 dias, dos doentes com TEP (adaptado das Recomendações da SEC⁵).

Material e métodos

Analisámos de forma retrospectiva os doentes admitidos consecutivamente na Unidade Coronária, entre Julho de 2005 e Dezembro de 2008, com o diagnóstico de TEP agudo (estabelecido de acordo com os algoritmos de diagnóstico propostos pela SEC)⁵. Estudámos características demográficas, antecedentes pessoais, factores de risco cardiovascular, factores etiológicos/predisponentes para TEP, forma de apresentação clínica, níveis séricos de NT-proBNP, troponina I e creatinina à admissão hospitalar, alterações electrocardiográficas - bloqueio completo/incompleto de ramo direito, inversão da onda T em V1-V4 e padrão S1Q3T3 -, ecocardiográficas (ecocardiografia transtorácica) - fracção de ejeção ventricular esquerda (FEVE), dilatação das cavidades direitas, pressão sistólica na artéria pulmonar (PSAP), presença de trombos nas cavidades direitas -, *scores de Geneva e Wells* e a terapêutica instituída.

De acordo com o valor da mediana do NT-proBNP (pg/ml), definimos dois grupos de doentes: Grupo 1 com doseamento de NT-proBNP inferior à mediana e Grupo 2 superior ou igual à mediana. Comparámos quanto às variáveis registadas e ainda à evolução intra-hospitalar - necessidade de ventilação invasiva, de suporte catecolaminérgico, mortalidade intra-hospitalar -, o *endpoint* conjunto: evolução e mortalidade intra-hospitalar, bem como a mortalidade por todas as causas aos 30 dias após a alta hospitalar. Por fim, construímos uma curva *Receiver Operating Characteristic Curve* (ROC) para a determinação do poder e limiar discriminatório (valor de corte) do NT-proBNP para a ocorrência de morte por todas as causas aos 30 dias.

Os dados recolhidos foram analisados através do *software Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) para Windows, versão 17.0. As variáveis categóricas foram expressas em percentagem e comparadas pelo teste do qui-quadrado, enquanto que as contínuas foram expressas sob a forma de média \pm desvio padrão, sendo comparadas pelo teste *t* de *Student* quando verificadas as condições de aplicabilidade (normalidade e homocistecidade). Considerámos estatisticamente significativos os resultados com *p-value* < 0,05.

Resultados

Foram analisados 91 doentes, com idade média de $69 \pm 16,4$ anos ($51,6\% \geq 75$ anos), $53,8\%$ do género masculino. Da totalidade da amostra, $41,8\%$ dos doentes não apresentavam factores etiológicos/predisponentes para TEP, $38,5\%$ apresentavam factores transitórios e $19,8\%$ eram portadores de doença neoplásica. A maioria dos doentes à data da admissão hospitalar tinha uma probabilidade diagnóstica intermédia para TEP, tanto pelo *score* de *Geneva* revisto, como pelo *score* de *Wells* ($65,9\%$ e $72,5\%$ respectivamente). Segundo as Recomendações da SEC para o diagnóstico de TEP⁵, também a maioria dos doentes se estratificou em TEP de risco intermédio ($84,6\%$). Apenas $9,9\%$ apresentavam risco elevado (choque ou hipotensão) e $5,5\%$ risco baixo.

A média do doseamento sérico da troponina I foi de $0,3 \mu\text{g/L}$ [$0,02-1,73$] e a mediana de $0,06 \mu\text{g/L}$; a creatinemia média foi de $1,3 \text{mg/dl}$ [$0,5-5,2$] e a mediana de $1,1 \text{mg/dl}$. A média do NT-proBNP foi de $7.429,9 \text{pg/ml}$ [$23-57.893$] e a mediana de 2.440pg/ml .

Tabela 1 Características basais da população estudada*

Características (%)	Grupo 1	Grupo 2	p value
Género masculino	56,7	54,8	ns
Idade, anos (m \pm DP)	62,8 \pm 17,2	74,8 \pm 13,2	0,003
Hipertensão arterial	73,3	58,1	ns
Dislipidemia	23,3	29,0	ns
Diabetes <i>mellitus</i>	3,3	12,9	ns
Tabagismo activo	16,7	16,1	ns
Doença coronária	16,7	22,6	ns
FA	26,7	35,5	ns
IC	3,3	35,5	0,002
AVC	13,3	10,0	ns
DPOC	13,8	16,1	ns
DRC	6,7	32,3	0,012
Factor transitório	26,7	32,3	ns
Fractura óssea	13,3	6,5	ns
Cirurgia <i>major</i>	3,3	0	ns
Trauma <i>major</i>	0	3,3	ns
IVP	26,7	19,4	ns
Trombofilia	3,3	3,2	ns
Leito > 3 dias	16,7	29,0	ns
ACO	0	3,2	ns
Neoplasia	13,3	25,8	ns
Sem factor evidente	60,0	41,9	ns

ACO: anticoncepcional oral; AVC: acidente vascular cerebral; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crónica; DRC: doença renal crónica; FA: fibrilhação auricular; IC: insuficiência cardíaca; IVP: insuficiência venosa profunda.

* Percentagem relativa.

De acordo com o valor da mediana de NT-proBNP nos doentes com doseamento à admissão hospitalar e antes da instituição terapêutica (61 doentes), os do Grupo 2 eram significativamente mais idosos e tinham mais frequentemente história de insuficiência cardíaca e doença renal crónica (Tabela 1). Na avaliação clínica inicial, os doentes do Grupo 2 apresentaram mais frequentemente polipneia, menos toracalgia e valores mais elevados de creatinemia. Na avaliação ecocardiográfica os doentes do Grupo 2 tiveram menor FEVE, mais frequentemente evidência de dilatação das cavidades direitas e tendência para PSAP superior ou igual a 60mmHg (Tabela 2).

As opções terapêuticas não foram significativamente diferentes entre os dois grupos.

Relativamente aos *endpoints* estudados, os doentes do Grupo 2 necessitaram mais frequentemente de suporte catecolaminérgico, tiveram mais ocorrência do *endpoint* conjunto e maior taxa de mortalidade intra-hospitalar, bem como aos 30 dias (Tabela 3).

Discussão

Neste estudo, níveis séricos elevados de NT-proBNP à data da admissão hospitalar em doentes com TEP correlacionaram-se de forma estatisticamente significativa com pior evolução intra-hospitalar e aos três meses após o evento agudo.

Estes resultados corroboram os apresentados em outros estudos previamente publicados, nos quais foi demonstrada uma menor taxa de complicações intra-hospitalares e uma

Tabela 2 Avaliação clínica e exames complementares de diagnóstico*

Características (%)	Grupo 1	Grupo 2	p
Sintomas/Sinais			
Dispneia	83,3	87,1	ns
Dor torácica	46,7	16,1	0,01
Síncope	13,3	6,5	ns
TVP	16,7	12,9	ns
Tosse	6,7	6,5	ns
Polipneia	44,8	74,2	0,02
NYHA = II	26,7	35,5	ns
Choque	0	6,5	ns
FC (m ± DP) bpm	96,9 ± 32,9	98,4 ± 32,4	ns
FC > 100 bpm	43,3	51,6	ns
PAS (m ± DP) mmHg	132 ± 25	130,7 ± 26,7	ns
PAS = 140 mmHg	44,4	48,4	ns
PAS < 90 mmHg	0	9,7	ns
Análises			
Creatinina (m ± DP)	1,1 ± 0,5	1,7 ± 0,9	0,004
Troponina (m ± DP)	0,3 ± 0,4	0,3 ± 0,4	ns
D dímeros ng/ml	2,5 ± 1,7	3,1 ± 1,7	ns
Electrocardiograma			
T invertidas VI-V4	35,7	29,0	ns
S1 Q3T3	17,9	12,9	ns
BRD	10,7	16,1	ns
Ecocardiograma			
Dilatação das CD	56,7	85,7	0,015
PSAP (m ± DP) mmHg	50,0 ± 22,0	56,4 ± 17,2	ns
PSAP = 60 mmHg	24,1	46,2	0,086
Trambos nas CD	3,3	3,6	ns
FEVE (m ± DP)	66,2 ± 13,5	56,4 ± 17,6	0,036
Outros exames			
Angio-TC torácico	86,2	83,3	ns
Eco Doppler MI	66,7	48,4	ns

BRD: bloqueio de ramo direito; CD: cavidades direitas; FEVE: fracção de ejeção ventricular esquerda; FC: frequência cardíaca; MI: membros inferiores; NYHA: New York Heart Association; PAS: pressão arterial sistólica; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; TC: tomografia computadorizada; TVP: trombose venosa profunda.

* Percentagem relativa.

Tabela 3 Opções terapêuticas e endpoints estudados*

Variáveis (%)	Grupo 1	Grupo 2	p value
Terapêutica			
Trombólise	13,3	12,9	ns
HNF	26,7	12,9	ns
HBPM	90	93,5	ns
Endpoints			
Ventilação invasiva	10,0	12,9	ns
Catecolaminas	6,7	25,8	0,044
Mortalidade	0	16,1	0,022
Endpoint conjunto	10,0	32,3	0,034
Mortalidade 30 dias	0,0	24,1	0,006

HBPM: heparina de baixo peso molecular; HNF: heparina não fraccionada; PCR: paragem cardiopulmonar.

Na análise da curva ROC o NT-proBNP teve um poder discriminatório excelente para a ocorrência de morte por todas as causas aos 30 dias - área sob a curva (AUC) 0,848, p = 0,003 - sendo o valor de corte do NT-proBNP 4.740 pg/ml (Figura 2).

* Percentagens relativas.

critérios ecocardiográficos de sobrecarga e disfunção VD e parâmetros clínicos¹³.

De salientar, neste estudo, o facto de os doentes do Grupo 2, com NT-proBNP superior ou igual à mediana, também terem significativamente mais insuficiência cardíaca, doença renal crónica e idade mais avançada, variáveis já comprovadamente correlacionadas com a elevação de NT-proBNP. Associada a este grupo está ainda uma maior incidência de polipneia e níveis mais elevados de creatininemia na avaliação inicial.

A controvérsia existe também relativamente aos biomarcadores que deverão ser doseados. Num estudo prévio, no qual foram comparados vários biomarcadores (NT-proBNP, troponina I, mioglobina, D-dímeros e a *heart-type fatty acid-binding protein*) em doentes ainda categorizados como TEP não maciço, o NT-proBNP foi o melhor preditor da ocorrência de eventos adversos aos três meses¹⁴.

Uma meta-análise recentemente publicada, composta por 32 estudos (1127 doentes com TEP), além de evidenciar, mais uma vez, a capacidade do NT-proBNP na predição de eventos adversos, concluiu também que, nos doentes com níveis mais elevados de NT-proBNP, a elevação concomitante da troponina acrescenta valor prognóstico¹⁵.

A incorporação do NT-proBNP juntamente com outros parâmetros clínicos, analíticos e ecocardiográficos, já recomendados, na avaliação dos doentes com TEP, poderá constituir uma mais-valia para a estratificação de risco e seguimento destes doentes. Poderá melhorar a sensibilidade e o valor preditivo positivo para a avaliação da deterioração clínica e da evolução a curto bem como a longo prazo¹⁶. Agterof MJ et al. sugerem que os doentes com TEP, hemodinamicamente estáveis e com níveis baixos de NT-proBNP (<500 pg/ml) poderão mesmo ser tratados em regime de ambulatório, sem aumento de complicações ou eventos adversos, o que, a confirmar-se, representa uma mais-valia clínica e económica considerável¹⁷.

Para além da relevância do valor absoluto de NT-proBNP à admissão, Kostrubiec et al. demonstraram que

melhor evolução a curto prazo nos doentes com TEP e níveis baixos de NT-proBNP¹⁰⁻¹².

A grande maioria dos doentes estudados apresentava TEP de risco intermédio, a denominada «zona cinzenta» do TEP, na qual permanece alguma indefinição quanto à abordagem e agressividade terapêutica a adoptar. Será provavelmente nesta ampla faixa de doentes onde os biomarcadores como o NT-proBNP poderão ter maior utilidade e permitir uma estratificação de risco mais rigorosa com eventual projecção terapêutica.

O prognóstico a curto prazo dos doentes com TEP depende principalmente do estado hemodinâmico à entrada e das patologias subjacentes. São inúmeros os factores que demonstraram ter valor prognóstico a curto prazo, realçando-se, para além dos peptídeos natriuréticos,

a persistência de níveis elevados de NT-proBNP, 24h após o diagnóstico (redução < 50% dos valores iniciais), prediz maior mortalidade aos 30 dias¹². O doseamento seriado do NT-proBNP poderá assim acrescentar valor prognóstico ao doseamento isolado do NT-proBNP na admissão, bem como constituir um indicador da eficácia terapêutica. Nesse mesmo estudo, a eficácia clínica nos doentes submetidos a trombólise esteve associada de forma significativa à redução do nível sérico deste biomarcador¹². De salientar que a semi-vida média do NT-proBNP é de 48 a 72 horas, pelo que o doseamento diário do NT-proBNP não está indicado.

Contudo, os resultados reportados nos estudos prévios demonstram alguma heterogeneidade, provavelmente pela pequena dimensão das amostras estudadas, valores de corte de NT-proBNP diversos, doseamentos em momentos diferentes da apresentação/evolução clínica e pelos diferentes *endpoints* estudados.

Apesar da relevância demonstrada para a avaliação prognóstica dos doentes com TEP, o doseamento do NT-proBNP ainda não constitui uma estratégia consensual e de rotina na avaliação dos doentes com esta patologia.

Limitações do estudo

A principal limitação deste estudo é o seu carácter retrospectivo. Os dados da avaliação dos doentes na admissão hospitalar são muitas vezes subjectivos e o registo nem sempre sistemático. A análise dos registos ecocardiográficos, em regime de urgência, reflectiu também alguma heterogeneidade. Outra limitação foi a dimensão reduzida da amostra. Apesar de o TEP ser uma patologia frequente, continua subdiagnosticada e constitui muitas vezes um diagnóstico de exclusão, o que poderá levar à não realização, durante a abordagem inicial do doente, de muitos dos exames complementares recomendados. Por outro lado, é importante realçar que não foram incluídos doentes com o diagnóstico de TEP estabelecido em regime de internamento, o que corresponderá a uma fatia relevante de doentes que foram excluídos do estudo.

Conclusões

Este trabalho corrobora os dados apresentados em estudos e meta-análises prévias que apontam para o papel potencialmente relevante do NT-proBNP como índice de prognóstico a curto prazo dos doentes com TEP. Torna-se imperiosa a realização de estudos prospectivos e multicêntricos para a avaliação definitiva do impacto prognóstico deste biomarcador nos doentes com TEP.

Em suma, podemos concluir que o doseamento de NT-proBNP na admissão hospitalar, em doentes com suspeita de TEP, poderá constituir um parâmetro útil para a monitorização da evolução intra-hospitalar e a avaliação do prognóstico a curto prazo.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Silverstein M, Heit J, Mohr D, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 1998;158:585-93.
2. The Worcester DVT study Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 1991;151:933-8.
3. Hansson PO, Welin L, Tibblin G, et al. Vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. 'The Study of Men Born in 1913'. *Arch Intern Med.* 1997;157:1665-70.
4. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107:22-30.
5. The Task Force for the Diagnosis, Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2008;29:2276-315.
6. 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.
7. Pruszczyk P. N-Terminal Pro-Brain Peptide as an Indicator of Right Ventricular Dysfunction. *J Cardiac Fail.* 2005;11:65-9.
8. Cavallazzi R, Nair A, Vasu T, et al. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2008;34:2147-56.
9. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, et al. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J.* 1997;134:479-87.
10. Coutance GF, Page O, Lo T, et al. Prognostic value of natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Critical Care.* 2008;12:109.
11. 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.
12. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Kaczynska A, et al. N. Persistent NT-proBNP elevation in acute pulmonary embolism predicts early death. *Clin Chim Acta.* 2007;382:124-8.
13. Sanchez O, Trinquart L, Caille V, et al. Prognostic factors for pulmonary embolism: The PREP study, a prospective multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:168-73.
14. Vuilleumier N, Gal G, Verschuren F, et al. Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study. *J Thromb Haemost.* 2009;7:391-8.
15. Lega JC, Lacasse Y, Lakhal L, et al. Natriuretic peptides and troponins in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thorax.* 2009;64:869-75.
16. Klok F, Mos I, Huisman M. Brain-Type Natriuretic Peptide Levels in the Prediction of Adverse Outcome in Patients with Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:425-30.
17. Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, et al. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1235-41.