



## Perfil de biomarcadores inflamatórios dos pacientes com pneumonia de um hospital no alto sertão paraibano

*Kamilla Zenóbya Ferreira Nóbrega de Souza, Elisangela Vilar de Assis, Marcelo Rodrigues Bacci*

**Resumo:** Objetivo: Avaliar alterações no perfil de biomarcadores (proteína C reativa, fator de necrose tumoral, interleucina 6 e creatinina) em pacientes com pneumonia, durante o período de internação segundo a sobrevivência ou óbito, relacionando a gravidade do quadro de pneumonia ou indicativo de desenvolvimento de doença renal aguda em pacientes com pneumonia. Método: Foi realizado um estudo prospectivo com 47 pacientes que foram internados com pneumonia, no município de Cajazeiras, PB. Foram realizadas análises laboratoriais para quantificação sérica de creatinina, proteína C reativa, IL-6 e TNF- $\alpha$ . Resultados: Foram analisados segundo o teste de Mann-Whitney e o teste de correlação de Spearman. Foram consideradas diferenças significativas quando  $p < 0,05$ . Observou-se que os níveis de creatinina, proteína C reativa, IL-6 e TNF- $\alpha$  estavam mais elevados no grupo dos pacientes com pneumonia que vieram a óbito. Os pacientes com pneumonia e doença renal aguda, do grupo que foram a óbito apresentaram maiores níveis de creatinina e IL-6. Para esse o grupo, os níveis de creatinina, TNF- $\alpha$  e IL-6 apresentaram correlação diretamente proporcionais ao escore da escala de CURB-65. Conclusão: Sugere-se que biomarcadores inflamatórios podem ser utilizados no monitoramento de agravo no quadro clínico da doença.

**Palavras-chave:** Creatinina. Fator de Necrose Tumoral Alfa. Interleucina-6. Pneumonia. Proteína C-reativa.

---

<sup>1</sup> Fisioterapeuta. Mestre em Ciências da Saúde - FMABC/ Santo André – SP. Especialização em em Terapia Intensiva pela Sociedade Brasileira de Terapia Intensiva, Brasil. Docente da Faculdade Santa Maria – FSM. kamillazenoby@hotmail.com;

<sup>2</sup> Doutorado em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina do ABC, Santo André – SP. Professor Adjunto da Universidade Federal de Campina Grande, Brasil. ely.vilar@hotmail.com;

<sup>3</sup> Doutorado em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina do ABC, Santo André – SP. Médico Assistente de Ensino da Faculdade de Medicina da Fundação do ABC, Brasil. mrbacci@yahoo.com.

## **Profile of inflammatory biomarkers of patients with pneumonia in a hospital in the upper sertão of Paraíba**

**Abstract:** The aim of this study was to evaluate changes in the profile of biomarkers (C-reactive protein, tumor necrosis factor, interleukin 6 and creatinine) in patients with pneumonia, during the hospitalization period, according to survival or death, relating the severity of pneumonia or indicative of development of acute kidney disease in patients with pneumonia. A prospective study was carried out with 47 patients who were hospitalized with pneumonia in the city of Cajazeiras, Paraíba. Laboratory analyzes were performed to quantify serum creatinine, C-reactive protein, IL-6 and TNF- $\alpha$ . Results were analyzed using the Mann-Whitney test and the Spearman correlation test. Significant differences were considered when  $p < 0.05$ . It was observed that the levels of creatinine, C-reactive protein, IL-6 and TNF- $\alpha$  were higher in the group of patients with pneumonia who died. Patients with pneumonia and acute kidney disease from the group who died had higher levels of creatinine and IL-6. For this group, creatinine, TNF- $\alpha$  and IL-6 levels correlated directly proportional to the CURB-65 scale score. It is suggested that inflammatory biomarkers can be used to monitor the disease's clinical condition.

**Keywords:** Creatinine. Tumor Necrosis Factor Alpha. Interleukin-6. Pneumonia. C-reactive protein.

### **Introdução**

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a pneumonia pode ser ocasionada por infecções pulmonares de bactérias, fungos ou vírus, com desenvolvimento de secreção purulenta e líquido nos alvéolos e consequente respiração dolorosa com limitação de oxigênio (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014)<sup>1</sup>. É uma patologia que desencadeia em internação com risco de mortalidade, destacando as pneumonias do tipo: pneumonia adquirida na comunidade – PAC (VANONI NM, et al., 2019)<sup>2</sup>, pneumonia adquirida no hospital – PAH (REN X, et al., 2020)<sup>3</sup> e a pneumonia associada à ventilação mecânica – PAV (KÓZKA M, et al., 2020)<sup>4</sup>.

No Brasil, as taxas de mortalidade por pneumonia aumentaram a partir do ano 2000 sem sinais de diminuição ou estabilização, sendo que 58% de todas as mortes por pneumonia no país ocorreram na região sudeste no ano de 2012, com taxas de mortalidade de, aproximadamente, 40 por 100 mil habitantes, praticamente o dobro da taxa de mortalidade por pneumonia apresentada pela região nordeste no referido ano (FERRAZ RO, OLIVEIRA-FRIESTINO JK, FRANCISCO PMSB, 2017)<sup>5</sup>.

Na atualidade, o aumento da incidência de doenças respiratórias e de pneumonias representa um grave problema de Saúde Pública de ordem mundial, desde o surto inicial de

pneumonia de etiologia desconhecida ocorrido em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan na China. Posteriormente, o novo coronavírus (SARS-CoV-2) foi identificado como agente etiológico da doença denominada de COVID-19, que rapidamente se alastrou pelo mundo, gerando impactos socioeconômicos decorrentes das consequências da ação viral no trato respiratório humano (SHANMUGARAJ B, et al., 2020; SOHRABI C, et al., 2020)<sup>6,7</sup>. Além de sobrecargas nos sistemas de saúde, com superlotação dos hospitais e das unidades de terapia intensiva (Barranco R, Ventura F, 2020)<sup>8</sup>.

Nessa conjuntura, ferramentas que corroborem para caracterização da gravidade e predição do prognóstico do quadro de pneumonia do paciente são fundamentais para minimizar os impactos à saúde.

Ressalta-se que a infecção respiratória acompanhada da reposta inflamatória sistêmica pode ser vista como um estágio de gravidade, que pode evoluir de sepse para choque séptico. Essa inflamação ocasiona danos teciduais, é acompanhada de produção de citocinas e proteínas de fase aguda da inflamação, que podem ser utilizadas como marcadores inflamatórios. Assim, a incorporação de análises de biomarcadores adicionados aos procedimentos tradicionais representa uma ferramenta auxiliar ao tratamento de pacientes com pneumonia e identificação de agravos (NOBRE V, BORGES I, 2016)<sup>9</sup>.

Nesse sentido, a quantificação da Proteína C Reativa (PCR), da Interleucina 6 (IL-6), do Fator de Necrose Tumoral (BACCI MR, et al., 2015; KARAKIOULAKI M, STOLZ D, 2019)<sup>10,11</sup>, a dosagem sérica de Creatinina (OSTERMANN M, KASHANI K, FORNI LG, 2016)<sup>12</sup>, associados a procedimentos de rotina como a escala de CURB-65 (sigla proveniente do inglês que se refere a cada um dos fatores aferidos: confusão mental, ureia, frequência respiratória, pressão arterial e idade) que é de simples aplicação e amplamente utilizado para auxiliar na necessidade de internação de pacientes com pneumonia (NOBRE V, BORGES I, 2016)<sup>9</sup>, representam ferramentas utilizadas na prática clínica que podem corroborar para redução do tempo de hospitalização e mortalidade.

Entretanto, ainda são necessários estudos que investiguem as relações entre os componentes bioquímicos alterados nos quadros de pneumonia e suas repercussões na saúde dos pacientes. Por isso, o objetivo deste estudo foi avaliar alterações no perfil de biomarcadores (proteína C reativa, fator de necrose tumoral, interleucina 6 e creatinina) em pacientes com pneumonia, durante a internação segundo a sobrevivência ou óbito, relacionando a gravidade do quadro de pneumonia ou indicativo de desenvolvimento de doença renal aguda em pacientes com pneumonia.

## Métodos

Trata-se de estudo do tipo prospectivo longitudinal envolvendo coleta de dados e coleta de amostra sanguínea para análises laboratoriais e acompanhamento do prognóstico do paciente. O estudo foi desenvolvido no município de Cajazeiras, no Alto Sertão paraibano, no extremo Oeste do estado, em 47 pacientes internados com pneumonia, no Hospital Regional de Cajazeiras – HRC, durante o período de 2015 a 2018. Foram considerados critérios de inclusão do estudo: pacientes maiores de 18 anos, com diagnóstico confirmado para pneumonia. Foram considerados diagnóstico de pneumonia os pacientes que apresentavam sinais clínicos na admissão: tosse produtiva, febre vespertina, dor torácica; ao exame de imagem (radiografia) - infiltrados unilaterais ou bilaterais com ou sem derrame pleural; ao exame laboratorial-leucocitose. Todos os pacientes apresentaram pneumonia do tipo adquirida na comunidade. Foram excluídos do estudo indivíduos com antecedentes de tuberculose, síndrome da imunodeficiência adquirida e câncer.

As variáveis consideradas no estudo foram: idade, etnia, sexo, dias de internação, escore da escala de CURB 65 (escala aplicada na admissão para todos pacientes a partir da análise: confusão mental, ureia (> 50mg), frequência respiratória (> 30irpm), pressão arterial sistólica < 90mmHg ou diastólica <60mmHg e idade  $\geq$  65 anos), presença (sim) ou ausência (não) de tabagismo, hipertensão arterial (pressão arterial  $\geq$  140/90 mmHg), diabetes mellitus (glicemia sérica em jejum  $\geq$  110 mg/dL), insuficiência renal aguda (com base em alterações agudas na creatinina sérica - mulheres até 1,1 mg/dL e homens até 1,3 mg/dL), síndrome do desconforto respiratório agudo, intubação orotraqueal, internação em unidade terapia intensiva, óbito. Para a classificação das doenças/condições descritas acima foram adotadas as informações contidas no prontuário, que seguem os critérios de classificação preconizados pelo Ministério da Saúde do Brasil<sup>10</sup>. Os resultados do exame de imagem (radiografia) e os antibióticos utilizados durante o tratamento também foram descritos.

Os pacientes foram informados sobre o objetivo da pesquisa e consultados quanto à utilização de dados contidos no prontuário e a doação de uma amostra de sangue. Para os pacientes que concordaram em participar do estudo, foram coletados aproximadamente 5 mL de sangue no 1º dia de internação. O sangue foi coletado e centrifugado no laboratório do hospital da coleta, Hospital Regional de Cajazeiras, no município de Cajazeiras-PB, o plasma foi congelado e encaminhado para o laboratório de análises clínicas do Centro Universitário

Saúde ABC, no município de Santo André-SP, para a quantificação dos níveis de PCR, TNF- $\alpha$ , IL-6 e creatinina .

Os biomarcadores PCR, TNF- $\alpha$  e IL-6 foram quantificados utilizando a técnica de quimioluminescência, com kit comercial da marca Siemens® de acordo com a metodologia do fabricante, a leitura foi realizada pelo equipamento Immulite 1000®. A creatinina foi quantificada por colorimetria, através do método Jaffé modificado. Com valores de referências baseado no laboratório de análises clínicas do Centro Universitário Saúde ABC, no município de Santo André-SP, para a quantificação dos níveis de PCR, TNF- $\alpha$ , IL-6 e creatinina .

Os dados foram analisados utilizando-se o software estatístico BioEstat® versão 5.0 (Instituto Mamirauá, Belém, Brasil). Os resultados foram demonstrados em gráficos e tabelas. As variáveis categóricas foram descritas por frequência absoluta (n) e relativa (%) e as variáveis quantitativas pelo valor da mediana, seguido pelos valores mínimos e máximo encontrados. Foi utilizado o teste de normalidade Shapiro-Wilk. Para comparações entre os grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney e para o teste de correlação foi utilizado o teste de correlação de Spearman. Foram consideradas diferenças significativas quando o  $p < 0,05$ .

As considerações éticas foram baseadas no uso do material biológico para fins científicos, com sigilo da identidade do paciente, livre de coação ou conflito de interesses. As coletas respeitaram os protocolos técnicos do serviço envolvido. Os pacientes foram previamente informados sobre os objetivos de estudo e o material somente foi coletado, sob o consentimento em formulário específico (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE), conforme resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Esse trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Santa Maria sob o número de aprovação 129591/2016.

## RESULTADOS

Nesse estudo 65 pacientes foram elegíveis para participar do estudo, entretanto 47 indivíduos concordaram em participar do estudo, tendo uma perda de seguimento de 18 pacientes.

Os pacientes participantes do estudo tinham idade mediana de 72 anos, sendo que a idade mínima observada foi de 23 anos e a idade máxima de 96 anos. Os indivíduos ficaram internados por um tempo mediano de sete dias e a escala de CURB 65 teve um valor mediano de dois pontos, indicando risco intermediário.

A maioria dos pacientes foi de indivíduos do sexo masculino (53,19%), não caucasianos (65,96%), não tabagistas (57,45%). Em relação as doenças: 42,55% possuíam hipertensão arterial sistêmica; 17,02% tinham diabetes mellitus; 25,53% possuíam insuficiência renal aguda; 80,85% dos pacientes apresentavam a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Entre os pesquisados, em 61,70% houve a necessidade de intubação orotraqueal, 38,20% foram internados na UTI.

Em relação ao exame de imagem dos pacientes participantes da pesquisa, a maioria dos resultados das radiografias foi do tipo pneumonia unilateral sem derrame pleural (53,19%), seguido de unilateral com derrame pleural (21,28%). Em relação à medicação, a antibioticoterapia mais adotada para o tratamento dos pacientes pesquisados foi a combinação de Cefalosporina de 3ª geração + Macrolídeo (59,58%). Entre os pesquisados, 36,17% vieram a óbito durante o período de internação e 23,40 % dos pacientes internados tiveram óbito em menos de sete dias de internação, como o descrito na Tabela 1.

**Tabela 1** - Caracterização da população pesquisada, n=47. Cajazeiras – PB, 2020.

Variáveis	Pacientes internados n=47 (100,0%)
<b>Idade</b> (em anos)*	72 (23-96)
<b>Dias de Internação*</b>	7 (1-24)
<b>CURB-65*</b> (escala de 0 a 5 pontos)	2 (0-5)
<b>Sexo</b>	
Feminino	22 (46,81)
Masculino	25 (53,19)
<b>Etnia</b>	
Caucasiano	16 (34,04)
Não caucasiano	31 (65,96)
<b>Tabagismo</b>	
Sim	20 (42,55)
Não	27 (57,45)
<b>Hipertensão Arterial Sistêmica</b>	
Sim	20 (42,55)
Não	27 (57,45)
<b>Diabetes Mellitus</b>	
Sim	8 (17,02)
Não	39 (82,98)

<b>Insuficiência Renal Aguda</b>	
Sim	12 (25,53)
Não	35 (74,47)
<b>Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo</b>	
Sim	38 (80,85)
Não	9 (19,15)
<b>Intubação Orotraqueal</b>	
Sim	18 (38,20)
Não	29 (61,70)
<b>UTI</b>	
Sim	18 (38,20)
Não	29 (61,70)
<b>Raio X</b>	
Unilateral sem derrame pleural	25 (53,19)
Unilateral com derrame pleural	10 (21,28)
Bilateral sem derrame pleural	7 (14,89)
Bilateral com derrame pleural	5 (10,64)
<b>Antibiótico</b>	
Cefalo 3G +Macrolídeo	28 (59,58)
Cefalo 3G	3 (6,38)
Quinolona	3 (6,38)
Cefalo 3G+Clindamicina	6 (12,77)
Outros**	7 (14,89)
<b>Óbito</b>	
Sim	17 (36,17)
Não	30 (63,83)
<b>Óbito &lt; 7 dias</b>	
Sim	11 (23,40)
Não	36 (76,60)

**Fonte:** SOUZA KZFN, et al., 2020.

Legenda: Mediana (máximo-mínimo). \*\* Outras combinações medicamentosas com frequência < 3.

Destacou-se que os pacientes que foram a óbito apresentaram níveis mais elevados de creatinina, fator de necrose tumoral, proteína C reativa, interleucina 6, em relação ao grupo sem óbito, como pode ser observado na Tabela 2.



**Tabela 2** - Biomarcadores séricos da inflamação distribuídos segundo os pacientes que tiveram, ou não, óbito durante a internação, n=47. Cajazeiras – PB, 2020.

	Sem óbito (n=30)	Óbito (n=17)	p-valor
	Mediana (Min.- Máx.)	Mediana (Min.- Máx.)	
<b>Creatinina</b> (mg/dL)	1,0 (0,6 – 3,7)	1,7 (0,6 – 4,5) <sup>#</sup>	0.0068
<b>TNF-<math>\alpha</math></b> (pg/mL)	10,71 (4,4 – 28,50)	14,12 (5,4 – 220,0) <sup>#</sup>	0.0103
<b>PRC</b> (mg/L)	6,59 (1,4 – >100,00)	74,4 (1 – 100,0) <sup>#</sup>	0.0289
<b>IL6</b> (pg/mL)	6,4 (0,4 – 207,0)	24,2 (0,2 – >100) <sup>#</sup>	0.0074

Fonte: SOUZA KZFN, et al., 2020.

Legenda: Os resultados foram avaliados por teste de Mann-Whitney, os dados foram expressos em mediana (mínimo – máximo), indicado como a seguir: <sup>#</sup>Significa diferença estatística entre os grupos, p<0,05). Valores de referência para os marcadores de acordo com o local de análise: Creatinina= 0,3 a 1,7 mg/dL; TNF- $\alpha$ = 0 a 8,1 pg/mL; PCR= 0 a 3 mg/L; IL-6= 0 a 5,90 pg/mL.

A presença da doença renal aguda em pacientes com pneumonia também interferiu nos níveis séricos de alguns biomarcadores da inflamação (creatinina e IL-6), como descrito na Tabela 3.

Para a creatinina, considerando os indivíduos que não vieram a óbito durante a internação, os níveis de creatinina foram mais elevados nos pacientes com insuficiência renal aguda (p<0,05), ademais, no grupo com pacientes sem insuficiência renal aguda os níveis de creatinina foram mais elevados nos pacientes que vieram a óbito (p<0,05) (Tabela 3).

Em relação a interleucina 6, houve diferença significativa apenas para os pacientes que foram a óbito, nesses os níveis séricos de IL-6 estavam mais elevados nos indivíduos com insuficiência renal aguda (p<0,05) (Tabela 3).

**Tabela 3** - Níveis séricos de biomarcadores inflamatórios de pacientes com pneumonia, distribuídos segundo a presença ou ausência de insuficiência renal aguda, n=47. Cajazeiras – PB, 2020.

Biomarcadores	Sem Insuficiência Renal Aguda		Com Insuficiência Renal Aguda	
	Sem óbito (n=27) Mediana (Min.- Máx.)	Óbito (n=8) Mediana (Min.- Máx.)	Sem óbito (n=3) Mediana (Min.- Máx.)	Óbito (n=9) Mediana (Min.- Máx.)
<b>Creatinina</b> (mg/dL)	1,0 (0,6 – 1,4)	1,6 (0,8 – 2,6) <sup>#</sup>	3,0 (1,4 – 3,7) <sup>+</sup>	1,9 (0,6 – 4,5)
<b>TNF-<math>\alpha</math></b> (pg/mL)	10,8 (4,4 – 17,0)	11,6 (5,4 – 40,2)	10,6 (5,3 – 21,6)	18,6 (5,8 – 220,0)
<b>PRC</b> ( mg/L)	6,5 (1,4 – >100,0)	4,3 (1,0 – >100,0)	4,3 (1,7 – >100,0)	79,9 (2,4 – >100,0)
<b>IL-6</b> (pg/mL)	5,9 (0,4 – 190,0)	9,6 (0,2 – 27,6)	21,3 (2,41 – 207,0)	55,6 (10,6 – >1000) <sup><math>\beta</math></sup>

Fonte: SOUZA KZFN, et al., 2020.

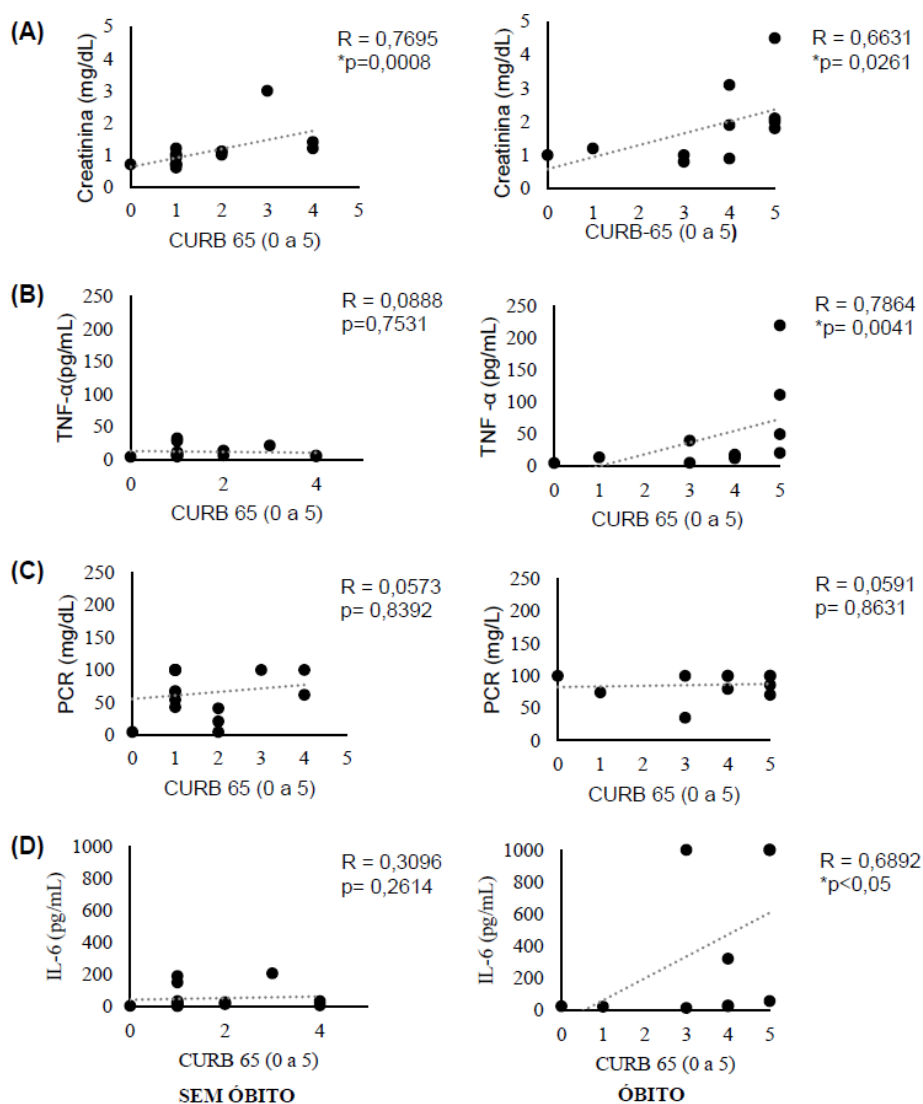
Legenda: Os resultados foram avaliados por teste de Mann-Whitney, os dados foram expressos em mediana (mínimo – máximo), indicado como a seguir:



#Diferença estatística para o grupo sem insuficiência renal com óbito versus sem óbito,  $p= 0,023$ . \*Diferença estatística entre os grupos sem e com insuficiência renal aguda, considerando os indivíduos sem óbitos ( $p= 0,0042$ ). ‡Diferença estatística entre os grupos sem e com insuficiência renal aguda, considerando os indivíduos com óbitos ( $p= 0.0171$ ).

Alguns biomarcadores apresentaram correlação positiva com os valores da escala de CURB-65 (Figura 1). Os níveis de creatinina, TNF- $\alpha$  e a IL-6 apresentaram correlação positiva com o resultado da escala de CURB-65 ( $p<0,05$ ). O PCR não apresentou correlação com o resultado da escala ( $p>0,05$ ), como pode ser observado na Figura 1.

**Figura 1** - Correlação entre a escala de CURB 65 e os níveis de biomarcadores inflamatórios distribuídos segundo a presença ou ausência de óbito



**Fonte:** SOUZA KZFN, et al., 2020.

Legenda: Correlação de Spearman entre os níveis de Creatinina (A), TNF- $\alpha$  (B), PCR (C) e IL-6 (D) de pacientes com pneumonia do grupo sem óbito (n=15 pares) e com óbito (11 pares).

## Discussão

Os pacientes com pneumonia, participantes desse estudo, possuíam idade mediana de 72 anos, ou seja, eram idosos. Característica importante, dado que a pneumonia tem um impacto significativo para os idosos, pois esses indivíduos são afetados com mais frequência e apresentam consequências mais graves do que os indivíduos jovens (STUPKA JE, et al., 2009)<sup>46</sup>. Isso acontece, pois nos pacientes idosos, o processo de envelhecimento está associado a prejuízos no sistema imunológico e na função pulmonar, além das doenças crônicas associadas que pode proporcionar efeitos sinérgicos junto à pneumonia, e ocasionar dificuldades no diagnóstico da doença (BRITO V, NIEDERMAN MS, 2010)<sup>47</sup>.

Enfatiza-se que a pneumonia do tipo adquirida na comunidade é responsável por um número expressivo de mortes no mundo. No Brasil, apesar da redução significativa das taxas de mortalidade por infecções do trato respiratório, esse tipo de pneumonia persiste como a de maior impacto e é a terceira causa de mortalidade. Instrumentos como a escala de CURB 65 (feita partir da análise dos parâmetros: confusão mental, ureia, frequência respiratória, pressão arterial e idade  $\geq 65$  anos), exames de imagem, como radiografia ou ultrassom do tórax, em associação com anamnese e exame físico, são indispensáveis para o diagnóstico (CORRÊA RA, et al., 2018)<sup>16</sup>. Geralmente, a maioria dos casos de pneumonia requer tratamento com antibióticos orais, a hospitalização é recomendada apenas em casos graves de pneumonia (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014)<sup>1</sup>.

Ressalta-se que existe um lapso temporal entre o início dos sintomas e o início da medicação para tratamento, devido a atrasos no diagnóstico. Por isso é fundamental buscar métodos que auxiliem no diagnóstico precoce e diferencial da pneumonia e de outras condições não infecciosas. Nesse sentido, biomarcadores inflamatórios podem contribuir para o rápido diagnóstico da pneumonia e melhor prognóstico da doença (SUMMAH H, QU J, 2009)<sup>48</sup>.

No presente estudo, observou-se que os níveis de creatinina, proteína C reativa, TNF- $\alpha$  e IL-6 estavam elevados nos pacientes com pneumonia do grupo que foram a óbito durante a internação. Por isso, sugere-se que essas substâncias podem ser utilizadas como biomarcadores e principalmente servir como indicativo de agravamento da pneumonia, quando elevados.

Em relação à creatinina, seus níveis apresentaram elevações no grupo de pacientes com pneumonia que evoluíram a óbito, por isso podem ser úteis como um parâmetro de gravidade do quadro desses pacientes, dado que os níveis de creatinina são correlacionados aos escores da escala de CURB 65, já que é um parâmetro considerado para o cálculo da referida escala.

Mas, ressalta-se que a elevação dos níveis séricos de creatinina, também foi um indicativo de doença renal aguda. Ou seja, a creatinina elevada pode ser um indicativo de gravidade do quadro de pneumonia para os indivíduos sem doença renal aguda, ou indicativo de desenvolvimento de doença renal aguda em pacientes com pneumonia.

Esses resultados estão de acordo com a literatura científica. Há estudo que relata significância estatística em relação ao nível de creatinina com o estado respiratório. Com a melhora do quadro respiratório foi registrado nos pacientes diminuição dos níveis de creatinina. Acredita-se que as alterações da creatinina inicial, podem não estar relacionadas somente à insuficiência renal, e sim como sinal de adaptação metabólica à situação hipoxêmica e hipóxica no corpo (PRNJAVORAC B, et al., 2001)<sup>49</sup>.

A presença de insuficiência renal aguda é comumente observada em pacientes com pneumonia e está associada a uma resposta imunológica mais elevada (MURUGAN R, et al, 2010)<sup>50</sup> e a um risco aumentado de morte (OSTERMANN M, KASHANI K, FORNILG, 2016; MURUGAN R, et al, 2010; ABREU KL, et al, 2013)<sup>12,50,51</sup>. Isso acontece, pois existem relação entre a atividade renal e pulmonar. Em casos de doenças renais, como a insuficiência renal aguda, é possível que alterações das atividades renais promovam elevações na permeabilidade vascular pulmonar e alteração nos canais iônicos essenciais para absorção de fluídos pulmonares, o que favorece a inflamação e edema (FLOEGE J, UHLIG S, 2010)<sup>52</sup>.

Quanto aos pacientes com pneumonia e insuficiência renal aguda, apesar dos níveis de creatinina se apresentarem inferiores nos indivíduos que foram a óbito, os valores verificados em ambos os grupos foram superiores aos valores de referência. Além do mais, na evolução do óbito é possível que a diversidade dos quadros apresentados por esses pacientes ocasionem maiores variações nos resultados dos exames.

Em relação à proteína C reativa, essa foi a primeira de uma série de proteínas reconhecidas como reagentes de fase aguda, que se caracterizam por ter suas concentrações plasmáticas elevadas em resposta a estímulos inflamatórios (COLLARES GB, PAULINO UHM, 2006)<sup>53</sup>.

Nesse estudo verificou-se que os níveis de PCR estiveram expressivamente mais elevados nos pacientes que evoluíram a óbito. Segundo a literatura científica, em pacientes com pneumonia, a elevação persistente dos níveis séricos da PCR pode estar associada ao desenvolvimento de pneumonia grave (WU J, et al., 2015)<sup>54</sup> e ao aumento no risco de morte<sup>55</sup>. Além do mais, seus níveis estão positivamente correlacionados ao diâmetro da lesão pulmonar e refletem na gravidade da doença (Wang L, 2020)<sup>56</sup>. Mas, apesar dos valores de PCR estarem

associados ao prognóstico do paciente, a análise desse exame em isolado podem apresentar baixa previsão de gravidade (WU J, et al., 2015; JAVANIAN M, et al., 2020)<sup>54,55</sup>, portanto outros parâmetros clínicos e laboratoriais devem ser considerados.

Ressalta-se que a produção da proteína C reativa e de outros mediadores inflamatórios são desencadeados a partir de estímulos produzidos por citocinas pró-inflamatórias como a IL-6 e o TNF- $\alpha$  (POPKO K, et al., 2010)<sup>57</sup>.

A IL-6 é uma citocina produzida rápida e transitoriamente durante a resposta a infecções e lesões teciduais. Contribui para a defesa do organismo através do estímulo de respostas de fase aguda, hematopoiese e reações imunológicas. Embora sua expressão seja estritamente controlada, quando sua síntese está desregulada, a IL-6 desempenha um efeito patológico na inflamação crônica e auto-imunidade (TANAKA T, NARAZAKI M, KISHIMOTO T, 2014)<sup>58</sup>. Essa citocina, desempenha um papel essencial na resposta imunológica de doenças pulmonares, sabe-se que a depleção de IL-6 pode levar o agravamento de infecção pulmonar, pois citocina estimula a produção de IL-27 que medeia a supressão das respostas imunes patogênicas e melhora a maturação local das populações de células T reguladoras, amenizando assim o processo inflamatório das vias pulmonares (PYLE CJ, et al., 2017)<sup>59</sup>.

Outra citocina envolvida na patogênese de uma série de processos fisiológicos que controlam a inflamação é o TNF- $\alpha$ . Esse é uma citocina pleiotrópica que está envolvido na ativação e proliferação de linfócitos T, na indução de apoptose de linfócitos T e ativação de células T regulatórias. Ou seja, o TNF- $\alpha$  possui tanto capacidade de suprimir ou ativar a atividade dos linfócitos T (MEHTA AK, GRACIAS DT, CROFT M, 2018)<sup>60</sup> que são fundamentais para o desenvolvimento da resposta imunológica frente ao desenvolvimento do processo inflamatório.

A inflamação também acontece nos tecidos pulmonares durante a pneumonia, tipicamente desenvolvida por um agente infeccioso. Durante a infecção, os patógenos ativam famílias de receptores do tipo *Toll-like* (TLRs), incluindo TLR2 e TLR4. A ativação desses receptores resulta em produção aumentada de TNF- $\alpha$  e IL-6 que, acredita-se ser responsável pela progressão da resposta imunológica para pneumonia (TANG L, et al., 2014)<sup>61</sup>. Esse fato pode estar relacionado a elevação nos níveis de IL-6 e TNF- $\alpha$  em pacientes com pneumonia descrito na literatura científica (BRITO RC, et al, 2016)<sup>62</sup>.

Nesse estudo os níveis séricos de IL-6 e TNF- $\alpha$  estavam mais elevados nos pacientes com pneumonia do grupo que foram a óbito. A presença de infecção renal aguda contribuiu para o aumento de IL-6 no grupo dos pacientes que foram a óbito. Tanto os níveis de IL-6,

como o do TNF- $\alpha$  apresentaram correlação positiva com o escore de CURB-65 em pacientes com pneumonia que foram a óbito.

Entretanto, ressalta-se que em pacientes com pneumonia os níveis de citocinas inflamatórias desempenhou um papel no agravamento do quadro clínico da pneumonia (BACCI MR, et al., 2015; BRITO RC, et al, 2016)<sup>10,62</sup>. Nesses pacientes altos níveis de IL-6 foram associados ao desenvolvimento de doença renal aguda, necessidade de ventilação, e aumento da mortalidade (BACCI MR, et al., 2015)<sup>10</sup>. Além do mais, os níveis de IL-6 foram associados a vômito, dispneia, alteração na contagem de leucócitos e as concentrações de TNF- $\alpha$  foram associadas à monocitose (BRITO RC, et al., 2016)<sup>62</sup>.

Na literatura científica outros resultados também são relatados. Em estudo com pacientes com pneumonia, o grupo que sobreviveu possuiu maiores níveis de IL-6 e TNF- $\alpha$  do que os pacientes do grupo que foram a óbito (TANG L, et al., 2014)<sup>61</sup>. A divergência nos resultados pode estar associada ao tipo de pneumonia e características da população estudada. Já que são escassos os estudos que avaliam tipos diferentes de pneumonia, segregando em grupos segundo a sobrevivência ao tratamento ou óbito.

Em suma, infere-se que os biomarcadores analisados no atual estudo podem ser utilizados como identificadores de agravos no quadro clínico do paciente internado com pneumonia. Entretanto, devem ser incentivados estudos de coorte prospectiva com baixa índice de recusa de participação do estudo e perda de segmento.

## Conclusão

Os níveis de Proteína C reativa, TNF- $\alpha$  e IL-6 estavam associados à gravidade do quadro do paciente, portanto, estavam elevados no grupo de pacientes com pneumonia que evoluíram a óbito, quando comparados aos indivíduos que sobreviveram durante a internação.

A creatinina e IL-6 estavam relacionadas com gravidade no quadro de pacientes com pneumonia e doença renal aguda, e seus níveis séricos estavam elevados no grupo que foram a óbito.

Os níveis de creatinina, TNF- $\alpha$  e IL-6 apresentaram correlação diretamente proporcionais ao escore da escala de CURB-65, para os pacientes que evoluíram a óbito. Por isso, sugere-se que esses biomarcadores inflamatórios sejam utilizados para a previsão de gravidade no prognóstico do paciente com pneumonias.

## Referências

01. WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2014. Pandemic and epidemic diseases. Infection prevention and control of epidemic and pandemic-prone acute respiratory infections. [internet]. Geneva; 2014 [acesso em 10 dez 2019]. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112656/1/9789241507134\\_eng.pdf?ua](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112656/1/9789241507134_eng.pdf?ua).
02. VANONI NM et al.. Management of acute respiratory failure due to community-acquired pneumonia: a systematic review. *Med Sci (Basel)*. 2019;7(1):1-10.
03. REN X et al. The distribution characteristics of intestinal microbiota in children with community-acquired pneumonia under five Years of age. *Microb Pathog*. 2020;142(1):1-10.
04. KÓZKA M et al. Risk Factors of Pneumonia Associated with Mechanical Ventilation. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(2):1-7.
05. FERRAZ RO, OLIVEIRA-FRIESTINO JK, FRANCISCO PMSB. Pneumonia mortality trends in all Brazilian geographical regions between 1996 and 2012. *J. Bras. Pneumol*. 2017;43(4):274-9
06. SHANMUGARAJ B et al. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020;38(1):10-18.
07. SOHRABI C et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg*. 2020;76(1):71-6.
08. BARRANCO R, VENTURA F. Covid-19 and infection in health-care workers: An emerging problem. *Med Leg J*. 2020;1-2.
09. NOBRE V, BORGES I. Valor prognóstico da procalcitonina em pacientes com infecções do trato respiratório inferior no ambiente hospitalar. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016;28:179-89.
10. BACCI MR et al. IL-6 and TNF- $\alpha$  serum levels are associated with early death in community-acquired pneumonia patients. *Braz J Med Biol Res*. 2015;48:427-32.
11. KARAKIOULAKI M, STOLZ D. Biomarkers in Pneumonia-Beyond Procalcitonin. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8):1-18.
12. OSTERMANN M, KASHANI K, FORNI LG. The two sides of creatinine: both as bad as each other? *J Thorac Dis*. 2016;8(7):E628-E630.
16. CORRÊA RA et al. Recomendações para o manejo da pneumonia adquirida na comunidade 2018. *J. Bras. Pneumol*. 2018;44(5):405-23.
46. STUPKA JE et al. Community-acquired pneumonia in elderly patients. *Aging health*. 2009;5(6):763-74.

47. BRITO V, NIEDERMAN MS. Predicting mortality in the elderly with community-acquired pneumonia: should we design a new car or set a new 'speed limit'? *Thorax*. 2010;65(11):944-55.
48. SUMMAH H, QU J. Biomarkers: a definite plus in pneumonia. mediators of inflammation, 2009;2009(1):1-10.
49. PRNJAVORAC B et al. Significance of serum creatinine levels in respiratory insufficiency conditions. *Med Arh*. 2001;55(4):197-8.
50. MURUGAN R et al.. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. *Kidney Int*. 2010;77(6):527-35.
51. ABREU KL et al. Acute kidney injury in critically ill patients with lung disease: kidney-lung crosstalk. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013;25(2):130-6.
52. FLOEGE J, UHLIG S. Kidney calling lung and call back: how organs talk to each other. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2010;25(1),32-4.
53. COLLARES GB, PAULINO UHM. Aplicações clínicas atuais da proteína C reativa. *Rev Med Minas Gerais*. 2006;16(4):227-33.
54. WU J et al. Evaluation and significance of C-reactive protein in the clinical diagnosis of severe pneumonia. *Exp Ther Med*. 2015;10(1):175-80.
55. JAVANIAN M et al. Clinical and laboratory findings from patients with COVID-19 pneumonia in Babol North of Iran: a retrospective cohort study. *Rom J Intern Med*. 2020;0(0):1-15.
56. WANG L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal Infect*. 2020 Jun;50(4):332-4.
57. POPKO K et al. Proinflammatory cytokines IL-6 and TNF- $\alpha$  and the development of inflammation in obese subjects. *Eur J Med Res*. 2010;15(Suppl 2):120-2.
58. TANAKA T, NARAZAKI M, KISHIMOTO T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(10):1-16.
59. PYLE CJ et al. Early IL-6 signalling promotes IL-27 dependent maturation of regulatory T cells in the lungs and resolution of viral immunopathology. *PLoS Pathog*. 2017;13(9):1-27.
60. MEHTA AK, GRACIAS DT, CROFT M. TNF activity and T cells. *Cytokine*. 2018;101(1):14-8.
61. TANG L et al. Severe pneumonia mortality in elderly patients is associated with downregulation of Toll-like receptors 2 and 4 on monocytes. *Am J Med Sci*. 2014;347(1):34-41.



62.BRITO RC et al. The balance between the serum levels of IL-6 and IL-10 cytokines discriminates mild and severe acute pneumonia. *BMC Pulm Med.* 2016;16(1):170.

10 Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Básica. Área Técnica de Diabetes e Hipertensão Arterial. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Básica. Área Técnica de Diabetes e Hipertensão Arterial



Como citar este artigo (Formato ABNT):

SOUZA, Kamilla Zenóbya Ferreira Nóbrega de; ASSIS, Elisangela Vilar de; BACCI, Marcelo Rodrigues. Perfil de biomarcadores inflamatórios dos pacientes com pneumonia de um hospital no alto sertão paraibano. **Id on Line Rev. Psic.**, Outubro/2021, vol.15, n.57, p. 391-406, ISSN: 1981-1179.

Recebido: 31/08/2021;  
Aceito 01/09/2021.