

# *Lipoproteína de Alta Densidade (HDL) como Biomarcador de Prognóstico de Mortalidade em Pacientes Sépticos em Hospital da Região Metropolitana de Porto Alegre/RS*

## *High-Density Lipoprotein (HDL) as a Prognostic Biomarker of Mortality in Septic Patients in a Hospital in the Metropolitan Region of Porto Alegre/RS*

Ana Laura Gehlen Walcher<sup>1</sup>, Rafaela Maria Klein dos Santos<sup>2</sup>, Victor Viecelli Villarinho<sup>3</sup>, Larissa Grazziotin Claudino<sup>4</sup>, Luanda de Oliveira Santos<sup>5</sup>, Thiago Nuernberg de Moraes<sup>6</sup>, Luiza Aguirre Susin<sup>7</sup>, Adele Lanziani Faé<sup>8</sup>, Vitor Leonetti Corrêa<sup>9</sup>, Camille Neves Cardoso<sup>10</sup>, Diego da Rosa Miltersteiner<sup>11</sup>

### RESUMO

**Introdução:** Pacientes com quadro de sepse ocupam 30% dos leitos das Unidades de Terapia Intensiva (UTI) no Brasil, com letalidade de 55%, impactando diretamente a saúde e economia brasileiras. A Lipoproteína de Alta Densidade (HDL) expressa funções imunomoduladoras, previne liberação de citocinas e neutraliza toxinas bacterianas. Dosagens de HDL abaixo de 20mg/dL em pacientes sépticos estão associadas a maior mortalidade. **Objetivos:** Analisar a correlação dos níveis séricos de HDL com o prognóstico de mortalidade em pacientes sépticos admitidos na UTI do Hospital Universitário de Canoas (HU). Objetivos específicos incluem a correlação dos níveis de HDL com marcadores clássicos de gravidade lactato, proteína C reativa (PCR), albumina e escore SOFA. **Métodos:** Estudo observacional analítico de coorte prospectiva, que incluiu 292 pacientes admitidos na UTI do HU diagnosticados com Sepse, conforme diretriz SEPSIS3:  $\geq 2$  pontos no SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment Score*) no período de 1º de agosto de 2019 a 30 de agosto de 2020. **Resultados:** Óbitos foram estatisticamente mais frequentes nos indivíduos que apresentaram HDL  $<20\text{mg/dL}$  (47,5%) do que naqueles com valores de HDL  $\geq 20\text{mg/dL}$  (32,80%). **Conclusão:** Embora não haja na literatura relação de causalidade entre baixos níveis de HDL e sepse, é verificado na literatura e corroborado neste estudo que pacientes sépticos com níveis baixos de HDL tiveram pior desfecho quando comparados a pacientes com níveis normais. Também foi encontrada associação significativa de maiores níveis séricos de PCR e lactato com baixos níveis de HDL, sendo esses marcadores de pior prognóstico na sepse.

PALAVRAS-CHAVE: HDL, Sepse, Mortalidade, Prognóstico, Biomarcador

<sup>1</sup> Residente de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - analaurawalcher@gmail.com

<sup>2</sup> Médica pela Universidade Luterana do Brasil (Ulbra)

<sup>3</sup> Acadêmico do curso de Medicina da Ulbra

<sup>4</sup> Acadêmica do curso de Medicina da Ulbra

<sup>5</sup> Acadêmica do curso de Medicina da Ulbra

<sup>6</sup> Acadêmico do curso de Medicina da Ulbra

<sup>7</sup> Acadêmica do curso de Medicina da Ulbra

<sup>8</sup> Acadêmica do curso de Medicina da Ulbra

<sup>9</sup> Acadêmico do curso de Medicina da Ulbra

<sup>10</sup> Acadêmica do curso de Medicina da Ulbra

<sup>11</sup> Mestre em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e Professor Adjunto da Ulbra

## ABSTRACT

**Introduction:** Septic patients occupy 30% of the beds in the Brazilian intensive care units (ICU), with a mortality rate of 55%, strongly impacting Brazilian health and the economy. High-density lipoprotein (HDL) has immunomodulatory functions, prevents cytokine release, and neutralizes bacterial toxins. HDL levels below 20mg/dL in septic patients are associated with higher mortality. **Objectives:** To analyze the correlation of serum HDL levels with mortality prognosis in septic patients admitted to the Canoas University Hospital (Hospital Universitário de Canoas [HU]) ICU. The specific objectives include the correlation of HDL levels with classic markers of severity - lactate, C-reactive protein (CRP), albumin, and SOFA score. **Methods:** an observational analytical prospective cohort study, which included 292 patients admitted to the HU ICU diagnosed with sepsis - as per SEPSIS-3 guideline:  $\geq 2$  points in SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score) - in the period from August 1, 2019, to August 30, 2020. Results: deaths were statistically more frequent in individuals who had HDL  $< 20\text{mg/dL}$  (47.5%) than in those with HDL values  $\geq 20\text{mg/dL}$  (32.80%). **Conclusion:** Although there is no causal relationship, in the literature, between low HDL levels and sepsis, it is verified in the literature and corroborated in this study that septic patients with low HDL levels had worse outcomes compared to patients with normal levels. It was also found a significant association of higher serum levels of CRP and lactate with low HDL levels, these being markers of worse prognosis in sepsis.

**KEYWORDS:** HDL, Sepsis, Mortality, Prognosis, Biomarker

## INTRODUÇÃO

A palavra sepse foi usada pela primeira vez nos poemas homéricos, sua origem etimológica vem do verbo grego “sepo” – putrefazer, apodrecer. Foi descrita nos escritos hipocráticos como “perigoso, odorífero comprometimento biológico que poderia ocorrer no organismo” (1). Embora a terminologia da sepse tenha se mantido inalterada por 2700 anos, sua definição sofreu inúmeras mudanças com o passar do tempo chegando à definição atual: “disfunção orgânica potencialmente fatal, causada por uma resposta imune desregulada do hospedeiro a uma infecção”, sendo a principal causa de morte de pacientes críticos (1,2).

Estima-se que haja cerca de 17 milhões de novos casos de sepse no mundo por ano e estimados 5 milhões vão a óbito (1). No Brasil, foi realizado um estudo multicêntrico em 638 Unidades de Terapia Intensiva (UTI), entre 2010 e 2016, o qual mostrou crescente aumento no número de internações por sepse. Em 2010, 19,4% do total de internações eram devido à sepse. Em 2016, esse número subiu para 25,2%. Foi constatado também queda na taxa de mortalidade de 39% para 30% no mesmo período (3).

Além das dramáticas repercussões clínicas, a sepse tem forte impacto em âmbito estrutural e econômico. Pacientes sépticos ocupam 30% dos leitos das UTIs brasileiras, 600 mil novos casos a cada ano (1). Em UTIs não cardiológicas, a sepse é a principal causa de morte, sendo responsável por 16,5% dos atestados de óbito emitidos (1). Mesmo sendo uma doença que caminha com a humanidade há quase três milênios, ela tende a ser diagnosticada tardiamente – sendo que o tempo de diagnóstico e início de tratamento são de suma importância para desfechos de morbimortalidade – e ainda que haja modernas antibioticoterapias e avanços no suporte de vida, a sepse continua sendo um dos maiores desafios de administração na saúde pública, com a alarmante taxa de letalidade absoluta de 55% (1).

Um dos obstáculos para o tratamento da sepse é a difi-

culdade de diagnóstico precoce e as muitas mudanças nas definições da doença, não havendo unanimidade na concordância de conceitos e protocolos (1,2). Até 2016, eram usados como método diagnóstico os critérios da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS), acrescido de uma suspeita de infecção. Eram quatro os parâmetros medidos, cada um representando 1 ponto, e sendo necessários, no mínimo, 2 de 4 pontos para o diagnóstico. Os parâmetros medidos eram: temperatura ( $> 38^{\circ}\text{C}$  ou  $< 36^{\circ}\text{C}$ ); frequência cardíaca ( $> 90$  bpm), frequência respiratória ( $> 20$  r/m ou  $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHG}$ ) e leucócitos totais ( $< 4000$  ou  $> 12000$ , ou  $> 10\%$  de bastões) (2). Com o melhor entendimento dos mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelas disfunções celulares e moleculares relacionados à sepse, em 2012, uma força-tarefa foi realizada pela *Society of Critical Care Medicine*, em parceria com a *European Society of Intensive Care Medicine* para atualizar as definições de sepse e seus critérios diagnósticos, abordando o impacto econômico da sepse na gestão hospitalar norte-americana (1,2,4). Consequente a esse estudo, um estudo multicêntrico envolvendo 177 hospitais norte-americanos e alemães foi feito, e os dados coletados foram usados para testar a validade preditiva dos novos critérios para sepse. Os resultados demonstraram que, em pacientes da UTI, a validade preditiva do escore SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment Score*) para mortalidade hospitalar (área sob a curva ROC [AUROC], 0,74 [95% CI, 0,73-0,76]) demonstrou ser superior ao critério SIRS (AUROC, 0,64 [95% CI, 0,62-0,66]) até então em uso (5). Com base nesses dados a partir de 2016, começou a ser usado como critério clínico para diagnóstico o uso do escore SOFA. Esse escore pontua lesão em diferentes sistemas do organismo e lança mão de exames laboratoriais. Para o sistema respiratório, é analisada a relação da pressão parcial de oxigênio e fração inalada de oxigênio ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) e o uso ou não de suporte respiratório. A análise de coagulopatias é feita através da contagem de plaquetas. Para o sistema hepático, é solicitado exame de

bilirrubinas totais. A escala de coma de Glasgow (CGS) é utilizada para avaliar o sistema nervoso central. O sistema cardiovascular é investigado através da pressão arterial média (PAM), bem como o uso ou não de vasopressores. Já para investigação do sistema renal, são mensuradas creatinina e ureia séricas do paciente (2,4).

Um estudo do tipo coorte prospectiva publicado em 2005 mostrou que baixos níveis séricos de colesterol HDL no primeiro dia de diagnóstico de sepse estão significativamente associados a pior prognóstico, como aumento nas taxas de mortalidade global, aumento na taxa de mortalidade atribuível à sepse, risco de internação prolongada na UTI e taxa de infecção hospitalar. Níveis de HDL inferiores a 20 mg/dL tiveram uma sensibilidade de 92%, uma especificidade de 80% e uma precisão de 83% para prever a taxa de mortalidade em 30 dias, apesar de não apresentarem bons resultados para estágios tardios associados a pacientes sobreviventes. Esses achados apoiam a observação de que o HDL contribui com efeitos benéficos para a sobrevivência apenas no estágio inicial, mas não tardio, da doença (6). Uma meta-análise realizada em 2020 com uma amostra de 791 pacientes não revelou associação significativa entre baixos níveis de HDL e aumento no risco de sepse, sendo controverso o efeito de causalidade e pontuando necessidade de mais trabalhos sobre o tema; contudo, o risco de mortalidade em pacientes sépticos com HDL abaixo dos valores de 20mg/dL e 30mg/dL foi constatado uma razão de chances (*odds ratio*) entre 1,23-3,24 com  $p < 0,05$ , ou seja, um risco de mortalidade até 2 vezes maior. Ou seja, embora os baixos níveis não tenham se associado a um maior risco de instaurar-se um quadro de sepse, seus baixos níveis correlacionaram-se a piores desfechos em pacientes sépticos (7).

Para compreender o papel desempenhado pelo HDL na sepse, bem como a lógica por trás dos biomarcadores prognósticos e critérios diagnósticos, é de suma importância compreender a fisiopatologia da sepse e como a doença interfere em cascatas bioquímicas. A sepse é uma doença complexa que depende de elementos do hospedeiro e do patógeno que, no transcorrer da doença, desencadeiam mecanismos de sinalização celular, os quais ativam vias inflamatórias, imunidade adaptativa e estado hipermetabólico. Concomitante a esse estado pró-inflamatório, também há respostas imunossupressoras – sendo essas mais prevalentes em estágios finais da doença. As alterações bioquímicas que ocorrem no processo da sepse são diversas, bem como as repercussões em biomarcadores (8,9).

Os componentes da parede bacteriana – endotoxinas – são os principais ativadores da resposta do hospedeiro e principais indutoras da cascata inflamatória. Os macrófagos ativados no processo induzem liberação de proteínas de fase aguda como fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) e as interleucinas (9,10). Entre as interleucinas (IL) e suas funções, temos: a interleucina 1 (IL1) responsável por aumentar a concentração de fatores estimulantes de colônias; a interleucina 6 (IL6), que está

relacionada com aumento de mortalidade, participa do processo de hipertermia, síntese proteica na fase aguda pelo fígado e evolução clínica (11). A IL6 aumenta os níveis séricos antes mesmo da proteína C reativa (PCR) e conjectura-se sobre a utilização desse biomarcador para preditor diagnóstico de sepse, mesmo antes que a cascata de citocinas inflamatórias inicie o processo inflamatório inato que danifica os órgãos e tecidos – e, por consequência, antes da sintomatologia da sepse (9); e a interleucina 8 (IL8), a qual aumenta a resposta inflamatória, liberando radicais livres e enzimas proteolíticas, contribuindo para a eliminação de micro-organismos, além de ser um ativador neutrofílico e fazer recrutamento de leucócitos para o sítio inflamado. O TNF $\alpha$  é liberado através da ativação de macrófagos e tem como função estimular o aumento da atividade fagocítica das células polimorfonucleares, estimular a adesão de neutrófilos às células endoteliais, aumentar a permeabilidade capilar e a ativação do sistema complemento, o que pode induzir à coagulação intravascular disseminada (CIVD) (11).

A PCR, bem como a velocidade de hemossedimentação (VHS) não são marcadores específicos. A PCR serve como um marcador generalizado de inflamação e pode estar presente como resultado de fatores não associados à infecção, como trauma ou cirurgia (embora ambos coloquem os pacientes em maior risco de infecção e possivelmente sepse) ou infecção aguda ou crônica preexistente. Por mais que ambos os marcadores sejam associados com sepse – principalmente nas sepse bacterianas –, a associação da PCR e da pró-calcitonina não aumenta a especificidade dos testes de diagnóstico para sepse (9).

Essas citocinas e proteínas de fase aguda estimulam a liberação de mediadores secundários, como o óxido nítrico, fator de agregação de plaquetas, espécies reativas de oxigênio e fatores quimiotáticos (9,10,11). Esses mediadores secundários reativam as células fagocíticas e a cascata inflamatória, gerando um ciclo (12).

Na sepse, os níveis de óxido nítrico aumentam drasticamente, e isso acaba por inibir a ação dos neutrófilos que deixam de expressar certos receptores que os tornam sensíveis à inflamação. A migração das células para o sítio inflamatório é interrompida – possibilitando a disseminação infecciosa –, e o endotélio também passa a apresentar resposta diminuída a estímulos de vasoconstrição e vasodilatação, instaurando-se a queda da resistência vascular periférica (13).

Tem-se então que, com esse desenvolvimento da resposta inflamatória exacerbada, ocorrem vasodilatação periférica e aumento da permeabilidade vascular, reduzindo o volume intravascular – característicos do choque séptico (13). Isso dá início a uma outra série de reações sistêmicas. A função sistólica é prejudicada, o que diminui o débito cardíaco e pode gerar arritmias e má perfusão tecidual. Não é incomum que mudanças endoteliais nos alvéolos pulmonares desencadeiem severa hipóxia devido à síndrome da angústia respiratória, que é caracterizada por edema pul-

monar – visto no raio x como infiltrado bilateral difuso de origem não cardiogênica –, micro-hemorragias, trombose e perda de surfactante (14). Com a hipotensão arterial, o fluxo hepático é diminuído e a metabolização hepática de toxinas fica prejudicada, fazendo com que essas toxinas se acumulem no sistema circulatório e piorem o estado inflamatório do paciente. Com a evolução clínica, essa ativação endotelial e migração de neutrófilos lesionam os tecidos até então saudáveis com citotoxinas precursoras da CIVD (14). Também ocorre deposição difusa de fibrina em virtude da ativação de fatores de coagulação e inibição da fibrinólise. A remoção da fibrina é deficiente na microcirculação, levando à formação de trombos, depleção dos fatores de coagulação e ativação das plaquetas (13,14).

A patogênese das alterações lipídicas na sepse é multifatorial, é observada uma hipocolesterolemia. A produção hepática de apoproteínas é inibida por citocinas inflamatórias, as quais também aumentam o extravasamento de lipoproteína de baixo peso molecular (LDL) para o terceiro espaço, devido a modificações inflamatórias. Entre as modificações inflamatórias, temos o aumento na proporção de partículas pequenas e densas de LDL, maior dano oxidativo, maior suscetibilidade à oxidação e menor desempenho dos sistemas antioxidantes (11,15).

As principais alterações lipídicas na sepse são níveis aumentados de triglicérides (TG) e níveis diminuídos de HDL, colesterol total (CT) e LDL (12). Sabe-se que os reagentes de fase aguda promovem o aumento do catabolismo de apolipoproteínas e ésteres de colesterol, reduzindo os níveis de HDL e alterando sua composição para o chamado HDL de fase aguda, e que esse HDL passa a agir como uma partícula pró-inflamatória (16). O nível de apolipoproteínas e enzimas associadas ao HDL normal diminui, enquanto há um aumento no nível de proteínas de fase aguda (proteína amiloide sérica A e proteína de ligação ao lipopolissacarídeo). O HDL de fase aguda se forma quando a proteína amiloide sérica A desloca a apolipoproteína A1 (APOA1) e toma seu lugar. HDLs de fase aguda têm menor atividade antioxidante, menor atividade de neutralização de exotoxinas e são catabolizados mais rapidamente, fazendo com que os níveis plasmáticos de HDL diminuam (10,17).

São conhecidos vários mecanismos imunomoduladores do HDL, não apenas na sepse, mas também em infecções bacterianas, fúngicas, parasitárias e virais (10). Seus níveis reduzidos acarretam na atenuação da expressão de moléculas de adesão (por exemplo, molécula de adesão intercelular 1 e E-selectina), impedindo a adesão de neutrófilos, migração dessas células e infiltração inflamatória. HDL também tem papel no aumento da expressão de óxido nítrico endotelial, que protege lipoproteínas contra a oxidação (18). Em infecções bacterianas, o HDL age (i) se ligando e neutralizando tanto lipossacarídeos da parede celular bacteriana (LPS) de gram negativos, quanto do ácido lipoteicoico bacteriano (LTA) de gram positivos; (ii) favorecendo a filtração de LPS e LTA; (iii) impedindo que esses fragmentos de pa-

rede celular LPS e LTA induzam resposta de citocinas; (iv) impedindo ativação de resposta celular por LPS e LTA e (v) incentivam resposta adequada de macrófagos à infecção. Em infecções virais, o HDL tem papel controverso e não bem definido, aparentemente há outras lipoproteínas envolvidas. Além desses, o HDL apresenta ainda atividades antiparasitárias (10).

Fica clara a importância que as lipoproteínas têm na regulação do desempenho do sistema imune e da resposta inflamatória, principalmente no controle da endotoxemia bacteriana (desencadeada por LPS e LTA), o que sugere que as alterações lipídicas, além de agirem como marcadores de gravidade e prognóstico, desempenham um ativo papel na fisiopatologia da sepse, e o HDL funciona como fator de proteção, principalmente em sepses bacterianas (6,10,12).

Com crescente incidência e elevados índices de mortalidade da sepse no cenário médico regional e global, vale a exploração de possíveis recursos prognósticos de gravidade. O presente trabalho teve como objetivo principal analisar a associação dos níveis de HDL com o prognóstico de mortalidade em pacientes admitidos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital Universitário de Canoas/RS, no período de agosto de 2019 a agosto de 2020, que preencheram critérios para sepse. Objetivos específicos incluíram a correlação dos níveis de HDL com marcadores clássicos de gravidade, como lactato, PCR, e escore SOFA.

## MÉTODOS

Realizou-se um estudo observacional, analítico, de coorte retrospectiva, analisando 1500 prontuários, selecionando uma amostra de 292 pacientes admitidos na UTI do Hospital Universitário de Canoas/RS com diagnóstico de Sepse – conforme diretriz SEPSIS-3;  $\geq 2$  pontos no SOFA (*Sequential Organ Failure Failure Assessment Score*) com valor de HDL sérico em prontuário – no período de 1º de agosto de 2019 até 1º de agosto de 2020. O cálculo amostral foi por conveniência.

Critérios de inclusão: a) escore SOFA  $\geq 2$ , b) HDL sérico coletado no momento da internação na UTI e c) sepse como diagnóstico principal para admissão. Critérios de exclusão: a) gravidez, b) distúrbios familiares ou genéticos do metabolismo lipídico, c) prontuários incompletos.

Os dados foram coletados através da análise de registros assistenciais e prontuários médicos eletrônicos da instituição. As variáveis analisadas foram: (a) idade; (b) sexo; (c) comorbidades; (d) exames para score SOFA, (e) perfil lipídico, (f) albumina, (g) PCR; (h) desfechos relacionados à alta – óbito, alta hospitalar ou transferência; (i) tempo de permanência hospitalar e na UTI; (j) ventilação mecânica no momento de internação; (k) uso de droga vasoativa; e (l) escores de *Glasgow Coma Scale* (GCS).

O processamento dos dados foi construído em planilha Excel e digitado em dupla conferência por duas pesquisadoras. As variáveis quantitativas foram classificadas e codi-

ficadas para posterior análise estatística. As identidades das pacientes foram codificadas e mantidas em sigilo.

Análises estatísticas: Os dados foram compilados e analisados através do software SPSS® (23.0 version, Chicago, IL *Statistical Package for the Social Sciences*). Os tipos de distribuições das variáveis quantitativas foram avaliados pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, com correção de Lilliefors. Além disso, as homogeneidades das variâncias foram verificadas pelo teste de Levene. As medianas e as amplitudes interquartis foram calculadas para essas variáveis. O teste de Mann-Whitney foi empregado para verificar possíveis diferenças estatísticas entre as variáveis quantitativas dos grupos avaliados no presente estudo. As frequências em percentuais foram calculadas para todas as variáveis qualitativas e comparadas entre os grupos pelo teste de qui-quadrado de Pearson. Todas as estimativas foram bilaterais com nível de significância preestabelecido para o erro alfa de 5% ( $p < 0,05$ ).

O trabalho teve participação na coleta dos acadêmicos de Medicina da Ulbra Victor Viecceli Villarinho, Larissa Grazziotin Claudino, Thiago Nuernberg de Moraes, Luanda de Oliveira dos Santos, Luiza Aguirre Susin, Adele Lanziani Faé, Vitor Leonetti Correa e Lara Vitória Haubert.

O presente estudo, coordenado pelo pesquisador Diego da Rosa Miltersteiner, foi aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa da Ulbra (CAEE: 89428817.2.0000.5349).

## RESULTADOS

O estudo investigou 292 pacientes sépticos na UTI do Hospital Universitário da Ulbra que respeitavam os critérios de inclusão e exclusão deste estudo.

Na amostra pesquisada, 36 (12,3%) pacientes sépticos tinham teste PCR Covid-19 positivo no momento de admissão na UTI, e 16 (5,4%) pacientes no momento da internação eram casos suspeitos de maior ou menor probabilidade para Covid-19. Dentro da amostra, 111 pacientes (38%) dos pacientes vieram a óbito.

Na Tabela 1, foi feita caracterização geral da amostra do presente estudo, bem como suas variáveis analisadas. Na Tabela 2, foi feita caracterização amostral de pacientes avaliados no estudo de acordo com desfecho óbito ou não óbito; os valores tiveram distribuição não gaussiana e, portanto, estão expressos em mediana, suas unidades entre parênteses e as respectivas amplitudes interquartis (IQR) na coluna ao lado na tabela. Os resultados que tiveram  $p < 0,05$ , que tiveram significância estatística, foram idade, nível sérico de lipoproteína de alta densidade (HDL), pressão arterial média, relação da pressão parcial de oxigênio na gasometria arterial por fração inspirada de oxigênio (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>), Escala de Coma Glasgow (GCS), níveis de albumina sérica, lactato sérico e pontuação no escore SOFA; as demais variáveis não tiveram significância. No momento de admissão na

**Tabela 1.** Caracterização geral da amostra avaliada no presente estudo

Variáveis	n (%)	mediana	IQR
Sexo feminino	147 (50,5)	-	-
Idade	-	65,0	20,0
PCR	-	129,9	167,0
Permanência na UTI	-	5,0	9,0
PAM	-	80,0	24,0
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	-	182,0	179,5
Creatinina	-	1,5	2,0
Bilirrubina	-	0,5	0,5
Plaquetas	-	221000,0	177000,0
Glasgow	-	14,0	5,0
Albumina	-	2,2	0,9
Lactato	-	1,6	1,9
SOFA	-	6,0	6,0
HDL	-	26,0	21,0
Covid	36 (12,3)	-	-
Óbito	111 (38)	-	-

IQR: Amplitude interquartil.

UTI, os pacientes sépticos que vieram a óbito tinham idade mediana de 68 anos no grupo com desfecho óbito e 61 anos no desfecho não óbito. O valor da pressão arterial média (PAM) em mediana foi de 73 mmHg no desfecho óbito contra 82,6 mmHg nos desfechos não óbito. A pontuação no *Glasgow Coma Scale* (GCS) teve mediana de 14 pontos no grupo óbito e 15 pontos no grupo não óbito; a mediana do valor sérico de lactato foi de 2,1 mg/dL no grupo óbito e 1,5 mg/dL no grupo não óbito. O valor da mediana de albumina foi de 2,1 mg/dL no grupo óbito e 2,3 mg/dL no grupo não óbito. O valor da mediana encontrado para o *Sequential Organ Failure Assessment Score* (escore SOFA) foi de 7 no grupo com desfecho óbito e 5,0 no desfecho não óbito.

A mediana do valor sérico de lipoproteína de alta densidade (HDL sérico), principal analisado neste estudo, no desfecho óbito foi de 23 mg/dL, enquanto no não óbito foi de 30 mg/dL, sendo considerado para este estudo nível crítico de 20mg/dL para pontuação de corte e sendo consenso valores normais de HDL sérico acima de 40mg/dL.

Na Tabela 3, foi feita caracterização amostral dos pacientes avaliados de acordo com índices de HDL séricos. Embora seja uma variável qualitativa para fins deste estudo, foi considerado HDL sérico <20 mg/dL como fator de pior prognóstico (mortalidade), sendo analisado, portanto, como variável quantitativa. Foi encontrada significância dos níveis de HDL com desfecho óbito, idade, nível de PCR, PAM, bilirrubina, albumina e SOFA.

**Tabela 2.** Caracterização amostral dos pacientes avaliados no presente estudo de acordo com desfecho de óbito

Variáveis	Óbito		Não óbito		valor de p
	Mediana ou %	IQR	Mediana ou %	IQR	
Sexo feminino	50,91%		51,41%		0,93
Idade (anos)	68,0	17,5	61,0	21,5	<b>&lt;0,01</b>
HDL sérico (mg/dL)	23,0	18,3	30,0	22,0	<b>&lt;0,01</b>
Permanência na UTI (dias)	5,0	11,3	5,0	8,0	0,27
PAM (mmHg)	73,0	20,5	82,6	29,0	<b>&lt;0,01</b>
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> (mmHg)	150,7	154,4	200,0	193,0	<b>&lt;0,01</b>
Creatinina (mg/dL)	2,0	2,3	1,3	1,6	0,09
Bilirrubina(mg/dL)	0,6	0,5	0,5	0,5	0,49
Plaquetas	210500,0	180500,0	225000,0	171750,0	0,27
Glasgow (pontos)	14,0	7,0	15,0	3,8	<b>&lt;0,01</b>
PCR (mg/dL)	150,0	191,2	114,2	154,6	0,47
Albumina (mg/dL)	2,1	1,0	2,3	1,0	<b>0,01</b>
Lactato (mg/dL)	2,1	3,8	1,5	1,1	<b>&lt;0,01</b>
SOFA (pontos)	7,0	5,0	5,0	5,0	<b>&lt;0,01</b>
Covid	56,25%		60,00%		0,41

IQR: Amplitude interquartil.

Em negrito, valores de p significativos (&lt;0,05).

Variáveis quantitativas foram expressas por mediana e IQR sendo comparadas pelo teste de Mann-Whitney.

Variáveis qualitativas foram expressas por percentuais e comparadas pelo teste do qui-quadrado de Pearson.

**Tabela 3.** Caracterização amostral dos pacientes avaliados no presente estudo de acordo com os índices de HDL (<20mg/dL e ≥20mg/dL)

Variáveis	HDL <20mg/dL		HDL ≥20mg/dL		valor de p
	Mediana ou %	IQR	Mediana ou %	IQR	
Sexo feminino	49%		52,10%		0,02
Idade	63,0	20,8	66,0	17,0	0,04
PCR	198,5	183,6	102,9	143,5	<b>&lt;0,01</b>
Permanência na UTI	4,0	11,0	5,0	8,0	0,33
PAM	74,5	22,3	80,0	30,0	<b>&lt;0,01</b>
FIO <sub>2</sub>	187,0	171,3	173,0	181,5	0,35
Creatinina	2,1	3,0	1,4	1,3	0,07
Bilirrubina	0,6	0,8	0,5	0,4	<b>&lt;0,01</b>
Plaquetas	221000,0	237000,0	221000,0	151250,0	0,66
Glasgow	14,0	6,8	14,0	4,0	0,31
Albumina	1,8	0,8	2,5	0,7	<b>&lt;0,01</b>
Lactato	1,8	2,7	1,5	1,5	0,40
SOFA	7,0	6,0	5,0	5,0	<b>&lt;0,01</b>
Covid	44,4%		63,6%		0,56
Óbito	47,50%		32,8%		<b>&lt;0,01</b>

IQR: Amplitude interquartil.

Em negrito, valores de p significativos (&lt;0,05).

Variáveis quantitativas foram expressas por mediana e IQR, sendo comparadas pelo teste de Mann-Whitney.

Variáveis qualitativas foram expressas por percentuais e comparadas pelo teste do qui-quadrado de Pearson.

## DISCUSSÃO

Foram estudados 111 (38%) pacientes sépticos que vieram a óbito. Embora na literatura a mortalidade seja de 55% entre os pacientes sépticos (1,3,11), o presente estudo teve menos pacientes sépticos incluídos, devido ao critério de exclusão por prontuário incompleto, o que explicaria a menor mortalidade na UTI do Hospital Universitário da Ulbra.

Verificou-se mediana de idade avançada (acima de 65 anos), o que condiz com a literatura, tanto pela característica imunodeficiência e fragilidade em idosos que instauram o quadro de sepse com maior facilidade, quanto a debilidade de resposta imunológica do idoso e maior número de comorbidades dessa população, que aumentaria o risco de morte em pacientes sépticos. (19)

No presente estudo, o escore SOFA dos pacientes que faleceram teve valores elevados, o que indica disfunção orgânica em diversos sítios, embora o valor de 7 pontos encontrado na mediana não tenha correlação com elevadas taxas de mortalidade. Segundo a literatura internacional, o SOFA é um escore que está independentemente associado à mortalidade em estudos de coorte, e mesmo que ainda não haja nenhum ensaio clínico randomizado associando diretamente os efeitos do tratamento na pontuação SOFA ao efeito do tratamento na mortalidade, essa associação já foi encontrada em meta-análise de ensaios clínicos randomizados. Contudo, a associação da pontuação no escore SOFA e mortalidade apenas foi significativa em ensaios que utilizaram o “delta SOFA”, em que o SOFA era recalculado conforme a evolução do paciente. Embora utilizemos o SOFA “fixo”, ou seja, efetuando o escore apenas uma vez para fechar o diagnóstico de sepse, esse SOFA fixo não apresentou associação significativa com desfecho de mortalidade nesta meta-análise de 2017 (20). Um estudo realizado em 2001 com 352 pacientes mostrou que um SOFA inicial isolado com mais de 9 pontos previa mortalidade de menos de 33% dos pacientes. Quando a pontuação inicialmente era maior do que 11, houve uma previsão na taxa de mortalidade de 95%. O escore analisado continuamente com intervalo de 48 horas teve mais sensibilidade preditiva de mortalidade do que uma única análise diagnóstica inicial, como é o corriqueiro nas práticas clínicas. Independentemente do valor inicial, quando houve aumento do SOFA em 48 horas, a taxa de mortalidade era de 50% ou mais. Quando não havia mudança na pontuação em 48 horas, a taxa de mortalidade ficava entre 37 e 35%, e uma mortalidade menor do que 27% quando o SOFA diminuía a pontuação em 48 horas (21). Neste estudo, o PCR teve significância estatística e se apresentou mais elevado no grupo com desfecho de óbito e também no grupo com HDL menor que 20mg/dL.

De acordo com os dados da Tabela 2, os óbitos foram estatisticamente mais frequentes nos indivíduos que apresentaram HDL <20mg/dL (47,5%) do que naqueles com valores de HDL ≥20mg/dL (32,80%). O valor da mediana

encontrado de HDL sérico, descrito na Tabela 2, no grupo com desfecho de óbito (23 mg/dL) está acima do descrito no estudo de Chyen *et al* de 2005, mas dentro do encontrado na meta-análise de 2020 feita pelo *World Journal of Emergency Medicine*, que achou aumento da mortalidade em níveis de HDL menores que 30mg/dL (7). Sobre possíveis tratamentos, a meta-análise mostra que a emulsão de fosfolipídios não reduziu a mortalidade por todas as causas em 28 dias de pacientes com sepse grave e que a infusão de HDL reconstituída em humanos pode inibir os efeitos de LPS em humanos (22). Sobre o uso de estatinas, um estudo com mais de 50 mil pacientes foi feito, verificou-se que atorvastatina e sinvastatina foram associadas à redução da mortalidade por sepse, em comparação com a rosuvastatina, mesmo que a rosuvastatina tenha maior efeito hipolipemiante, ou seja, as associações observadas das estatinas com mortalidade mais baixa não foram alinhadas com sua capacidade de redução de lipídios. Discutiu-se também o fato dessa associação com melhores resultados de sepse estar alinhada com a capacidade bactericida *in vitro* dos medicamentos. Ainda, deve ser levada em conta a questão de que os pacientes estudados estavam com uso prévio de estatinas há pelo menos 30 dias. (22)

Assim, o presente estudo verificou um perfil etário em pacientes que vieram a óbito condizente com a literatura. Constatou-se alta pontuação no escore SOFA, até então principal ferramenta preditiva e diagnóstica, indicando que quanto maior o número de sistemas acometidos, pior o prognóstico desses pacientes. E também se verificou a média de HDL diminuída em pacientes que vieram a óbito. A literatura não corrobora, talvez por falta de estudos, a teoria de que níveis baixos de HDL facilitem a sepse; contudo, os achados analisados e descritos neste estudo condizem com o encontrado em literatura de que baixos níveis plasmáticos de HDL são indicadores de pior prognóstico de mortalidade em pacientes sépticos.

## CONCLUSÃO

A sepse é uma doença extremamente prevalente em nosso cenário médico atual, dispendiosa e com altos índices de mortalidade. O conhecimento de sua fisiopatologia é de extrema importância, dada a extensa repercussão clínica dessa doença (1,2). A predição de desfechos com boa acurácia é tão importante para o manejo clínico e administrativo da UTI, quanto para a prática de uma medicina mais assertiva, além de poder exercer papel comparativo de desempenho individual ou entre diferentes UTIs. (21) Nesse contexto, o papel do HDL vai além do relevante papel de fator de proteção em quadros de infecções bacterianas, parasitárias e sepse. Baixos níveis de HDL foram associados a elevados níveis de mortalidade e piores desfechos clínicos.

Com os resultados deste estudo, evidencia-se o papel protetor do HDL e reforça a relevância do HDL sérico no prognóstico de mortalidade de pacientes sépticos em UTIs.

## REFERÊNCIAS

- Instituto Latino-Americano para Estudos da Sepse: um problema de saúde pública. Brasília: CFM [internet]. 2015 Dez. 90 p. ISBN 978-85-87077-40-0. Disponível em: [http://www.ilas.org.br/assets/arquivos/upload/LivroILAS\(Sepse-CFM-ILAS\).pdf](http://www.ilas.org.br/assets/arquivos/upload/LivroILAS(Sepse-CFM-ILAS).pdf). (acesso em 30 de setembro de 2020)
- Singer M., Deutschman C., Seymour C., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. Disponível em <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2492881> (acesso em 30 de setembro de 2020)
- Lobo SM, Rezende E, Mendes CL, Oliveira MC. Mortalidade por sepse no Brasil em um cenário real: projeto UTIs Brasileiras. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2019;31(1):1-4 Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbti/v31n1/0103-507X-rbti-20190008.pdf> (acesso em 30 de setembro de 2020)
- Lagu, T., Rothberg, M.B., Shieh, M.S., Pekow, P.S., Steingrub, J.S., Lindner, P.K.. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med*. 2012 Mar;40(3):754-61. Erratum in: *Crit Care Med*. 2012 Oct;40(10):2932. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21963582/> (acesso em 30 de setembro de 2020)
- Seymour, C.W., Liu, V.X., Iwashyna, T.J., Brunkhorst, F.M., Rea, T.D., Scherag, A., et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):762-74. Erratum in: *JAMA*. 2016 May 24-31;315(20):2237. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903335/> (acesso em 30 de setembro de 2020)
- Chien J.Y., Jerng J.S., Yu C.J., Yang P.C.. Low serum level of high-density lipoprotein cholesterol is a poor prognostic factor for severe sepsis. *Crit Care Med*. 2005 Aug;33(8):1688-93. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16096442/> (acesso em 30 de setembro de 2020)
- Liu SH, Liang HY, Li HY, Ding XF, Sun TW, Wang J. Effect of low high-density lipoprotein levels on mortality of septic patients: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *World J Emerg Med*. 2020;11(2):109-116. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32076477/> (acessado em 20 de outubro de 2020)
- Guirgis F.W., Donnelly J.P., Dodani S., Howard G., Safford M.M., Levitan E.B., Wang H.E.. Cholesterol levels and long-term rates of community-acquired sepsis. *Crit Care*. 2016 Dec 23;20(1):408. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28010729/> (acesso em 30 de setembro de 2020)
- Dolin H.H., Papadimos T.J., Stepkowski S., Chen X., Pan Z.K.. A Novel Combination of Biomarkers to Herald the Onset of Sepsis Prior to the Manifestation of Symptoms. *Shock*. 2018 Apr;49(4):364-370. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29016484/> (acesso em 15 de outubro de 2020)
- Pirillo, A., Catapano, A. L., & Norata, G. D. HDL in Infectious Diseases and Sepsis. In: Rosenthal, W., von Eckardstein, A., Kardassis, D., Handbook of Experimental Pharmacology, vol 224, Zurich: SPRINGER; 2015, 483-508.
- Bone R.C.. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med*. 1991 Sep 15;115(6):457-69. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1872494/> (acesso em 30 de setembro de 2020)
- Golucci A.P.B.S., Marson F.A.L., Ribeiro A.F., Nogueira R.J.N.. Lipid profile associated with the systemic inflammatory response syndrome and sepsis in critically ill patients. *Nutrition*. 2018 Nov;55-56:7-14. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29960160/> (acesso em 30 de setembro de 2020)
- Spiller F, Formiga R.O., Coimbra J. F.S., Alves-Filho J.C., Cunha T.M., Cunha F.Q.. Targeting nitric oxide as a key modulator of sepsis, arthritis and pain. *Nitric Oxide*. 2019 Aug 1;89:32-40. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31051258/> (acesso em 15 de outubro de 2020)
- Salomão R., Ferreira B.L., Salomão M.C., Santos S.S., Azevedo L.C.P., Brunialti M.K.C. Sepsis: evolving concepts and challenges. *Braz J Med Biol Res*. 2019;52(4):e8595. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30994733/> (acesso em 30 de setembro de 2020)
- Lee Y, Siddiqui W.J.. Cholesterol Levels. [Updated 2020 Jul 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542294/> (acesso em 30 de setembro de 2020)
- Murch, O., Collin, M., Hinds, C. J., & Thiemermann, C. (2006). Lipoproteins in inflammation and sepsis. I. Basic science. *Intensive Care Med*. 2007 Jan;33(1):13-24 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17093985/> (acesso em 30 de setembro de 2020)
- Khovidhunkit W, Kim M.S., Memon R.A., Shigenaga J.K., Moser A.H., Feingold K.R., et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res*. 2004 Jul;45(7):1169-96. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15102878/> (acesso em 30 de setembro de 2020)
- Lima, E.S., Couto, R.D. Estrutura, metabolismo e funções fisiológicas da lipoproteína de alta densidade. *Bras Patol Med Lab*, 2006 v. 42, n. 3 p. 169-178 Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/jbpm/v42n3/a05v42n3.pdf> (acesso em 30 de setembro de 2020)
- Barros, L. L. dos S., Maia, C. do S. F., et Monteiro, M. C. Fatores de risco associados ao agravamento de sepse em pacientes em Unidade de Terapia Intensiva. *Cadernos Saúde Coletiva*, (2016). 24(4), 388-396. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1414462X2016000400388&script=sci\\_abstract&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1414462X2016000400388&script=sci_abstract&tlng=pt) (acesso em 30 de setembro de 2020)
- de Grooth H.J., Geenen I.L., Girbes A.R., Vincent J.L., Parienti J.J., Oudemans-van Straaten H.M.. SOFA and mortality endpoints in randomized controlled trials: a systematic review and meta-regression analysis. *Crit Care*. 2017 Feb 24;21(1):38. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28231816/> (acesso em 20 de outubro de 2020)
- Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001 Oct 10;286(14):1754-8. doi: 10.1001/jama.286.14.1754. PMID: 11594901. Disponível em <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/194262> (acessado em 20 de outubro de 2020)
- Mermis JD, Simpson SQ. Statin Effect on Sepsis Mortality: Can We Close the Book? *Chest*. 2018 Apr;153(4):769-770. Disponível em [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(17\)33235-X/full-text](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(17)33235-X/full-text) (acessado em 20 de outubro de 2020)

✉ Endereço para correspondência

**Ana Laura Gehlen Walcher**

Rua dos Pescadores, 499

90.090-180 – Porto Alegre/RS – Brasil

☎ (51) 99604-1859

✉ [analaurawalcher@hotmail.com](mailto:analaurawalcher@hotmail.com)

Recebido: 25/11/2020 – Aprovado: 20/12/2020