

O Colesterol HDL enquanto Fator de Prognóstico no Doente Crítico

HDL Cholesterol as Prognosis Factor in the Critically Ill Patient

Vera Pinto Ferreira, Cristina Coxo, Dinis Cunha Leal

Resumo

Introdução: Níveis séricos baixos de colesterol total (CT) e HDL (c-HDL) são indicadores de mau prognóstico em várias patologias.

Material e Métodos: Foram analisados retrospectivamente 112 doentes internados numa Unidade de Cuidados Intensivos polivalente num período de seis meses. Consideraram-se valores críticos de c-HDL 40 mg/dL e 46 mg/dL para o género masculino e feminino, respetivamente. Os doentes foram divididos em 2 grupos: grupo A (c-HDL \geq 40/46 mg/dL) e grupo B (c-HDL < 40/46 mg/dL). Foi testada a associação entre os níveis de colesterol HDL e a incidência de sépsis grave/choque séptico e sobrevida.

Resultados: Os níveis de CT foram superiores no grupo A ($p = 0,016$), a diferença nos níveis de c-LDL não foi significativa ($p = 0,537$) e os níveis de triglicédeos foram significativamente superiores no grupo B ($p < 0,001$). Os quadros de sépsis grave/choque séptico foram mais prevalentes no grupo B ($p = 0,003$). No que concerne à mortalidade intra-hospitalar, verificou-se uma diferença considerável entre os dois grupos (5,6% no grupo A vs 21,1% no grupo B), no limiar da significância estatística ($p = 0,052$).

Discussão: Durante a resposta de fase aguda desencadeada na sépsis ocorre uma drástica modificação do perfil lipídico. Na sépsis grave, a estrutura da partícula HDL sofre diversas alterações, transformando-se na chamada HDL de fase aguda. Nas formas graves de sépsis/choque séptico, as proteínas negativas de fase aguda podem ser usadas como preditores independentes de sobrevivência.

Conclusão: A hipocolesterolemia HDL constitui um fator de mau prognóstico no doente crítico, associando-se a maior incidência de sépsis grave/choque séptico e maior mortalidade.

Palavras-chave: Biomarcadores; Colesterol HDL; Doença Crítica; Prognóstico

Introdução

São atribuídas ao colesterol HDL (c-HDL) múltiplas propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias, tais como a capacidade de ligação e neutralização do lipopolissacarídeo (LPS), a modulação da expressão de moléculas de adesão e a supra-regulação da sintetase do óxido nítrico (NOS), contrariando assim o stress oxidativo.¹

Níveis séricos baixos de colesterol total (CT) e, em particular de colesterol HDL (c-HDL) são considerados indicadores de mau prognóstico em várias patologias, tais como na lesão renal aguda, na doença cardíaca e em doenças infecciosas.

Unidade de Cuidados Intensivos, Centro Hospitalar da Cova da Beira, Covilhã, Portugal

Abstract

Introduction: Low seric levels of total cholesterol (TC) and HDL-cholesterol (HDL-c) are markers of poor outcome in several diseases.

Material and Methods: Retrospective analysis of 112 patients admitted in an Intensive Care Unit during a six month period. We considered 40 mg/dL and 46 mg/dL as critical HDL-c values for male and female patients. Patients were later divided into 2 groups: group A (HDL-c \geq 40/46 mg/dL) and group B (HDL-c < 40/46 mg/dL). The association between HDL-c levels and the incidence of severe sepsis/septic shock and mortality was tested.

Results: TC levels were higher in group A ($p = 0.016$), LDL-c levels did not differ ($p = 0.537$) and triglyceride levels were significantly higher in group B ($p < 0,001$). Severe sepsis/septic shock was more prevalent in group B ($p = 0.003$). There was a considerable difference in intra-hospitalary mortality between groups (5.6% in group A vs. 21.1% no group B), very close to statistical significance ($p = 0,052$).

Discussion: During the acute phase response triggered in sepsis occurs a drastic modification in lipid profile. In severe sepsis, the HDL particle undergoes several modifications, becoming the so-called acute-phase HDL. In severe forms of sepsis/septic shock, negative acute phase proteins can be used as independent predictors of survival.

Conclusion: HDL hypocholesterolemia is a marker of poor outcome in critically ill patients and is associated with a higher incidence of severe sepsis/septic shock and increased mortality.

Keywords: Biomarkers; Cholesterol, HDL; Critical Illness; Prognosis

Material e Métodos

Foram analisados retrospectivamente os processos clínicos de 112 doentes internados na Unidade de Cuidados Intensivos do Centro Hospitalar da Cova da Beira, no período compreendido entre 1 de Janeiro e 30 de Junho de 2011, relativamente à sua ficha lipídica, obtida após a admissão, ao fim de um período de jejum não inferior a 12 horas. Consideraram-se valores críticos de c-HDL 40 mg/dL e 46 mg/dL, para o género masculino e feminino, respetivamente. Os doentes foram divididos em 2 grupos: grupo A (c-HDL \geq 40/46 mg/dL) e grupo B (c-HDL < 40/46 mg/dL).

A informação resultante dos dados recolhidos foi sumarizada atra-

Tabela 1: Características da amostra

Variáveis	Valores
Género masculino	73 (65,2%)
Género feminino	39 (34,8%)
Idade (anos)	26-94
Idade média (anos) +/- DP	67,7 +/- 14,3

vés de medidas de estatística descritiva, com definição da média e desvio padrão. As frequências relativas foram apresentadas sob a forma de percentagem. A análise dos resultados foi feita com recurso ao programa SPSS, versão 17.0 para Windows. Foi efectuada uma análise de variância (ANOVA) para testar a significância estatística entre as médias dos grupos da amostra em estudo. Foi utilizado o teste exato de Fisher para testar a associação entre os níveis de colesterol HDL e a incidência de síndromes coronárias agudas, sépsis grave/choque séptico e sobrevida. Todos os resultados com p -value inferior a 0,05 (5%) foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

As características da amostra em estudo estão sumarizadas na Tabela 1. A média e desvio padrão de idades foram de 68 anos \pm 14 (26-94 anos), 65% (73) eram homens e 35% (39) eram mulheres. A Tabela 2 sumariza as características de cada um dos grupos, de acordo com os valores de c-HDL.

No grupo A (c-HDL \geq 40/46 mg/dL), com 36 doentes, com média e desvio padrão de idades de 67 anos \pm 16 (26-91 anos), 58,3% (21) eram homens e 41,7% (15) eram mulheres. Os valores de colesterol total sérico variaram entre 116 e 338 mg/dL com uma média de 173 mg/dL. Os valores de colesterol LDL variaram entre 43 e 220 mg/dL com uma média de 96 mg/dL. Os valores de triglicédeos variaram entre 44 e 301 mg/dL com uma média de 101 mg/dL. A taxa de mortalidade intra-hospitalar no grupo A foi de 5,6% (2 doentes). Relativamente às patologias, a prevalência de síndromes coronárias agudas foi de 36,1% (13 doentes) e a prevalência de quadros de sépsis grave/choque séptico foi de 8,3% (3 doentes).

No grupo B (c-HDL < 40/46 mg/dL), com 76 doentes, com média

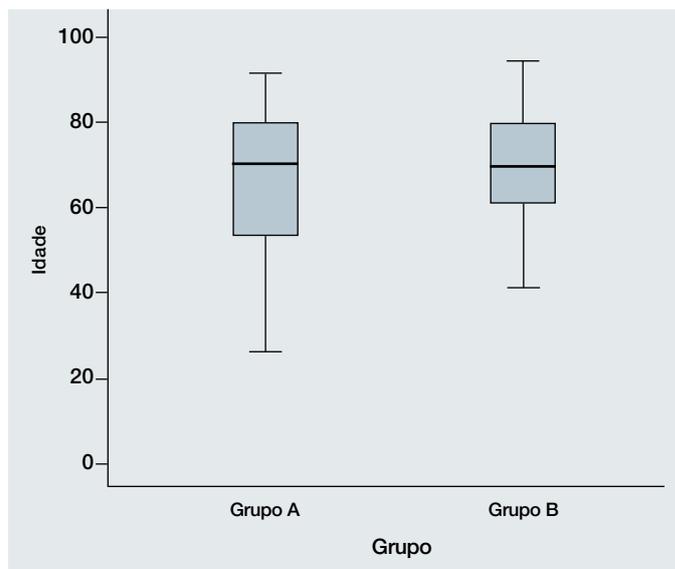


Figura 1: Distribuição por idades. Grupo A: $n = 36$, média 66,86, DP 16,399, min 26, max 91. Grupo B: $n = 76$, média 68,13, DP 13,22, min 41, max 94. $p = 0,903$, teste de Mann-Whitney

e desvio padrão de idades de 68 anos \pm 13 (41-94 anos); 68,4% (52) eram homens e 31,6% (24) eram mulheres. Os valores de colesterol total sérico variaram entre 33 e 334 mg/dL com uma média de 148 mg/dL. Os valores de colesterol LDL variaram entre 6 e 220 mg/dL com uma média de 87 mg/dL. Os valores de triglicédeos variaram entre 42 e 2297 mg/dL com uma média de 179 mg/dL. A taxa de mortalidade intra-hospitalar no grupo B foi de 21,1% (16 doentes). Relativamente às patologias, a prevalência de síndromes coronárias agudas foi de 32,9% (25 doentes) e a prevalência de quadros de sépsis grave/choque séptico foi de 35,5% (27 doentes).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos no que concerne ao género ($p = 0,396$, teste exato de Fisher) e idade ($p = 0,903$, teste de Mann-Whitney) (Fig. 1).

No que respeita a outros parâmetros lipídicos, os níveis de colesterol total foram superiores no grupo A ($p = 0,016$, teste de Mann-Whitney) (Fig. 2), a diferença nos níveis de c-LDL não foi significativa ($p = 0,537$, teste de Mann-Whitney) e os níveis de

Tabela 2: Divisão por grupos de acordo com os valores de c-HDL

	Grupo A n (%)	Grupo B n (%)	p
Género masculino	21 (58,3%)	52 (68,4%)	0,396
Género feminino	15 (41,7%)	24 (31,6%)	
Idade (anos)*	70,5 (53,0 – 79,0)	69,0 (60,5 – 79,0)	0,903
CT (mg/dL)*	156,5 (134,5 – 196,0)	143,0 (114,0 – 179,0)	0,016
C-LDL (mg/dL)*	85,0 (65,0 – 115,5)	85,5 (59,0 – 107,5)	0,537
Triglicédeos (mg/dL)*	84,0 (134,5 – 196,0)	124,0 (134,5 – 196,0)	<0,001
Mortalidade intra-hospitalar	2 (5,6%)	16 (21,1%)	0,052
SCA	13 (36,1%)	25 (32,9%)	0,831
Sépsis grave/choque séptico	3 (8,3%)	27 (35,5%)	0,030

* Mediana (intervalo interquartil)

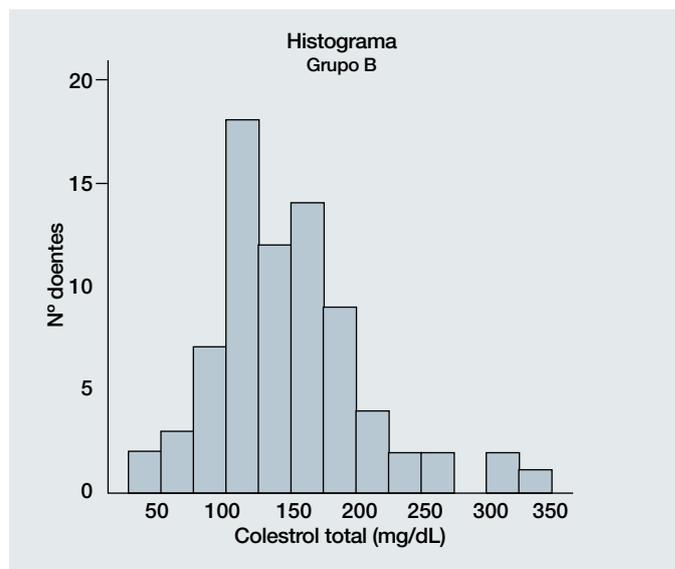
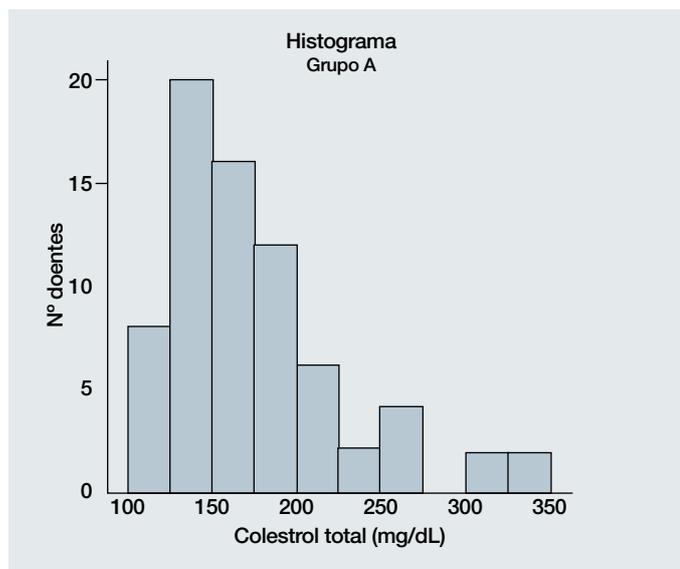


Figura 2: Valores de colesterol total em cada um dos grupos

triglicédeos foram significativamente muito superiores no grupo B ($p < 0,001$, teste de Mann-Whitney) (Fig. 3).

A diferença na prevalência de síndromes coronárias agudas não foi significativa entre os dois grupos ($p = 0,831$, teste exato de Fisher). Os quadros de sépsis grave/choque séptico foram mais prevalentes no grupo B ($p = 0,003$, teste exato de Fisher).

No que concerne à mortalidade intra-hospitalar, verificou-se uma diferença considerável entre os dois grupos (5,6% vs 21,1%, para os grupos A e B, respetivamente), no limiar da significância estatística ($p = 0,052$, teste exato de Fisher).

Discussão

A resposta de fase aguda (RFA) desencadeada em doenças infecciosas (assim como em situações de trauma, necrose tecidual e neoplasias, entre outras) caracteriza-se, por um lado, pelo aumento da concentração de determinadas proteínas plasmáticas, tais como a proteína amiloide A sérica (PAAS), a proteína C reativa

(PCR), a $\alpha 1$ -antitripsina e o fibrinogénio e, por outro lado, pela diminuição da concentração de outras proteínas, chamadas proteínas negativas de fase aguda, tais como a albumina e a transferrina. Estas alterações devem-se à ação de citocinas inflamatórias sobre os fatores de transcrição que regulam a taxa de síntese proteica.²

O perfil lipídico e lipoproteico altera-se drasticamente durante a RFA,^{1,4} observando-se uma diminuição da concentração plasmática de colesterol total, HDL e LDL e um aumento nos níveis de triglicédeos e VLDL. Em doentes com sépsis grave, observa-se uma redução abrupta dos níveis de lipoproteínas que pode atingir os 50%, um declínio que é mais marcado na fração c-HDL. Verifica-se igualmente uma lenta recuperação de ambas as frações (HDL e LDL).

Durante a sépsis grave, a partícula HDL transforma-se na chamada HDL de fase aguda, rica em PASS (o componente proteico dominante desta lipoproteína) e depletada de colesterol e apo-

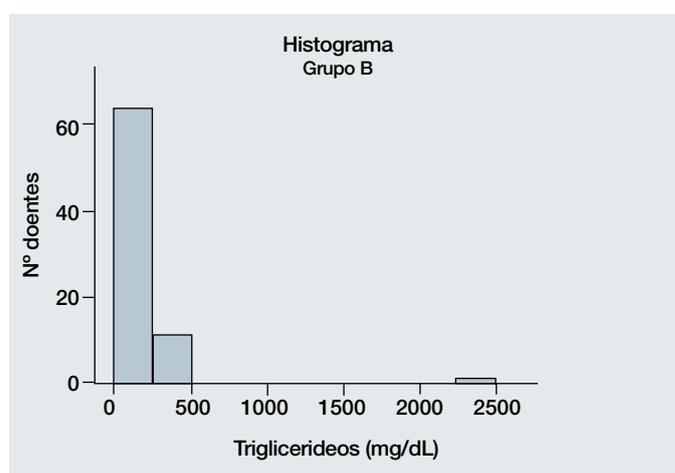
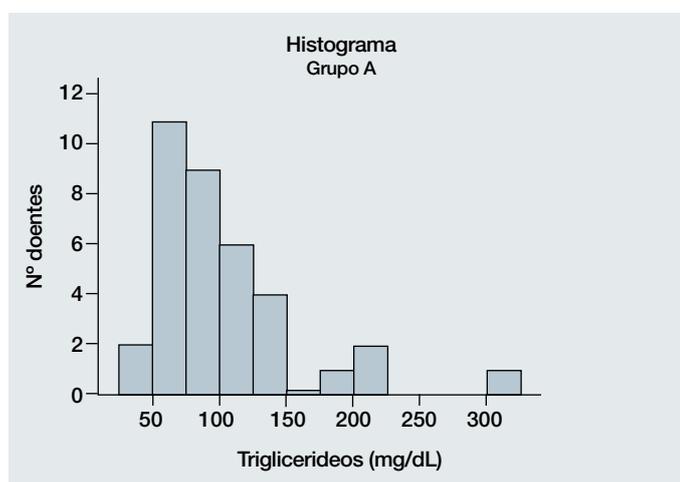


Figura 3: Valores de triglicédeos em cada um dos grupos

lipoproteína A.^{1,3} O HDL faz parte do sistema imunitário inato pela sua capacidade de ligação e neutralização do lipopolissacarídeo (LPS). Ora, durante a RFA, aumentam os níveis da proteína de ligação ao LPS (LPS-binding protein, LBP), aumentando assim a capacidade de ligação das lipoproteínas ao LPS.^{4,5} A taxa de eliminação deste HDL rico em PAAS é superior à do HDL “normal”, acelerando a eliminação do LPS da circulação.

Durante a RFA ocorrem outras alterações importantes na partícula de HDL: diminuição dos níveis de lecitina-colesterol acetil-transferase (LCAT), de proteína de transferência colesterol-éster (CETP) e da enzima antioxidante para-oxigenase 1 (PON-1) e aumento dos níveis da proteína de transferência dos fosfolípidos (PLTP) e do fator ativador das plaquetas acetil-hidrolase (PAF-AH). Estas alterações conduzem a uma diminuição da capacidade de transporte reverso do colesterol e levam à perda das propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias do HDL.⁶

As proteínas de fase aguda são frequentemente utilizadas como marcadores de severidade e como fatores de prognóstico na sépsis.⁷ As proteínas negativas de fase aguda podem ser utilizadas da mesma forma. Vários estudos têm demonstrado que a magnitude da redução dos níveis de lípidos e apolipoproteínas tem valor prognóstico preditivo na sépsis. Assim, baixos níveis de c-HDL, c-LDL, colesterol total, apoA-1, apoC-1, apoM e CETP estão associados a pior prognóstico e menor sobrevivência.⁸⁻¹⁰

Conclusão

No nosso estudo verificou-se que níveis reduzidos de colesterol HDL à admissão se associaram a pior prognóstico, observando-se uma maior incidência de sépsis grave/choque séptico nestes doentes. Também no que concerne à mortalidade intra-hospitalar, observou-se uma tendência desfavorável neste grupo. À semelhança do que tem sido publicado na literatura,⁷⁻¹⁰ o nosso estudo também sugere que o c-HDL pode ser utilizado como fator preditivo de prognóstico no doente crítico. ■

Proteção de Seres Humanos e Animais: Os autores declaram que não foram realizadas experiências em seres humanos ou animais.

Direito à Privacidade e Consentimento Informado: Os autores declaram que nenhum dado que permita a identificação do doente aparece neste artigo.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo

*Correspondência: Vera Pinto Ferreira - vpferreira@gmail.com
Rua General Humberto Delgado, 275 – 4º
3030-327 Coimbra*

Recebido: 23.07.2015

Aceite: 01.11.2015

Referências

1. Murch O, Collin M, Hinds CJ, Thiemermann C. Lipoproteins in inflammation and sepsis. *Intensive Care Med.* 2007;33:13-24.

2. Van Leeuwen H, Heezius E, Dallinga G, van Strijp J, Verhoef J. Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis. *Crit Care Med.* 2003;31:1359-66.
3. Kumaraswamy SB, Linder A, Åkesson P, Dahlbäck B. Decreased plasma concentrations of apolipoprotein M in sepsis and systemic inflammatory response syndromes. *Critical Care.* 2012;16:R60.
4. Kitchens RL, Thompson PA, Munford RS, O'Keefe GE. Acute inflammation and infection maintain circulating phospholipid levels and enhance lipopolysaccharide binding to plasma lipoproteins. *J Lipid Res.* 2003, 44:2339-48.
5. Levels JH, Lemaire LC, van den Ende AE, van Deventer SJ, van Lanschot JJ. Lipid composition and lipopolysaccharide binding capacity of lipoproteins in plasma and lymph of patients with systemic inflammatory response syndrome and multiple organ failure. *Crit Care Med.* 2003, 31:1647-53.
6. Navab M, Reddy ST, Van Lenten BJ, Fogelman AM. HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms. *Nat Rev Cardiol.* 2011, 8:222-32.
7. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature.* 2002, 420:885-91.
8. Barlage S, Gnewuch C, Liebisch G, Wolf Z, Audebert FX, et al. Changes in HDL-associated apolipoproteins relate to mortality in human sepsis and correlate to monocyte and platelet activation. *Intensive Care Med.* 2009, 35:1877-85.
9. Berbee JF, van der Hoogt CC, de Haas CJ, van Kessel KP, Dallinga-Thie GM, et al. Plasma apolipoprotein CI correlates with increased survival in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2008, 34:907-11.
10. Chien JY, Jerng JS, Yu CJ, Yang PC. Low serum level of high-density lipoprotein cholesterol is a poor prognostic factor for severe sepsis. *Crit Care Med.* 2005, 33:1688-93.