

## Valor Prognóstico do Colesterol não HDL na Pneumonia por COVID-19

Prognostic Value of Non-HDL Cholesterol in COVID-19 Pneumonia

Fatih Sivri,<sup>1</sup> Mehtap Şencan,<sup>1</sup> Şerife Barçın Öztürk,<sup>2</sup> Ayşe Sema Maraşlı,<sup>1</sup> Yahya Kemal İçen,<sup>3</sup> Çağdaş Akgüllü<sup>2</sup>

Dörtüol State Hospital,<sup>1</sup> Hatay – Turquia

Adnan Menderes University,<sup>2</sup> Aydın – Turquia

Adana Health Practice and Research Center,<sup>3</sup> Adana – Turquia

### Resumo

**Fundamento:** Além da doença arterial coronariana, a lipoproteína de não alta densidade (não-HDL-C) fornece informações preditivas de curto e longo prazo para muitas doenças inflamatórias crônicas, como acidente vascular cerebral, hemodiálise, pós-transplante renal, hepatoesteatose não alcoólica e vírus da imunodeficiência humana.

**Objetivos:** Este estudo examinou o valor preditivo do não-HDL-C medido antes do SARS-CoV-2 para mortalidade na infecção por COVID-19.

**Métodos:** Este estudo incluiu retrospectivamente 1.435 pacientes diagnosticados com COVID-19 e tratados na enfermaria de doenças torácicas em um único centro entre janeiro de 2020 e junho de 2022. Todos os pacientes incluídos no estudo apresentavam características clínicas e radiológicas e sinais de pneumonia por COVID-19. O diagnóstico de COVID-19 de todos os pacientes foi confirmado por uma reação em cadeia da polimerase estudada a partir de um swab orofaríngeo. A significância estatística foi estabelecida em  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Os pacientes do estudo, incluindo 1.435 indivíduos, foram divididos em 712 pacientes no grupo de não sobreviventes e 723 no grupo de sobreviventes. Embora não tenha havido diferença entre os grupos em relação ao sexo, houve uma diferença de idade estatisticamente significativa. O grupo que não sobreviveu era mais velho. Idade, lactato desidrogenase (LDH), proteína C reativa (PCR), triglicérides, D-dímero e não-HDL-C foram fatores de risco independentes para mortalidade em análises de regressão. Na análise de correlação, idade, PCR e LDH foram positivamente correlacionados com não-HDL-C. Na análise ROC, a sensibilidade para não-HDL-C foi de 61,6% e a especificidade foi de 89,2%.

**Conclusão:** Acreditamos que o nível de não HDL-C estudado antes da infecção por COVID-19 pode ser usado como um biomarcador prognóstico para a doença.

**Palavras-chave:** Colesterol Não HDL/prognóstico; COVID-19; Pneumonia/fisiopatologia; Mortalidade.

### Abstract

**Background:** In addition to coronary artery disease, non-high-density lipoprotein(non-HDL-C) provides short and long-term predictive information for many chronic inflammatory diseases such as stroke, hemodialysis, post-renal transplant, non-alcoholic hepatosteatosis, and human immunodeficiency virus.

**Objectives:** This study examined the predictive value of non-HDL-C measured before SARS-CoV-2 for mortality in COVID-19 infection.

**Methods:** This study retrospectively included 1435 patients diagnosed with COVID-19 and treated in the thoracic diseases ward in a single center between January 2020 and June 2022. All patients included in the study had clinical and radiological features and signs of COVID-19 pneumonia. The COVID-19 diagnosis of all patients was confirmed by a polymerase chain reaction studied from an oropharyngeal swab. Statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

**Results:** The study patients, including 1435 subjects, were divided into 712 patients in the non-surviving group and 723 in the surviving group. While there was no difference between the groups regarding gender, there was a statistically significant age difference. The non-surviving group was older. Age, lactate dehydrogenase(LDH), C reactive protein(CRP), triglycerides, D-dimer, and non-HDL-C were independent risk factors for mortality in regression analyses. In correlation analysis, age, CRP, and LDH were positively correlated with non-HDL-C. In the ROC analysis, sensitivity for non-HDL-C was 61.6%, and specificity was 89.2%.

**Conclusion:** We believe that the non-HDL-C level studied before COVID-19 infection can be used as a prognostic biomarker for the disease.

**Keywords:** HDL-C/prognosis; COVID-19; Pneumonia/physiopathology; Mortality.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Correspondência: Fatih Sivri •

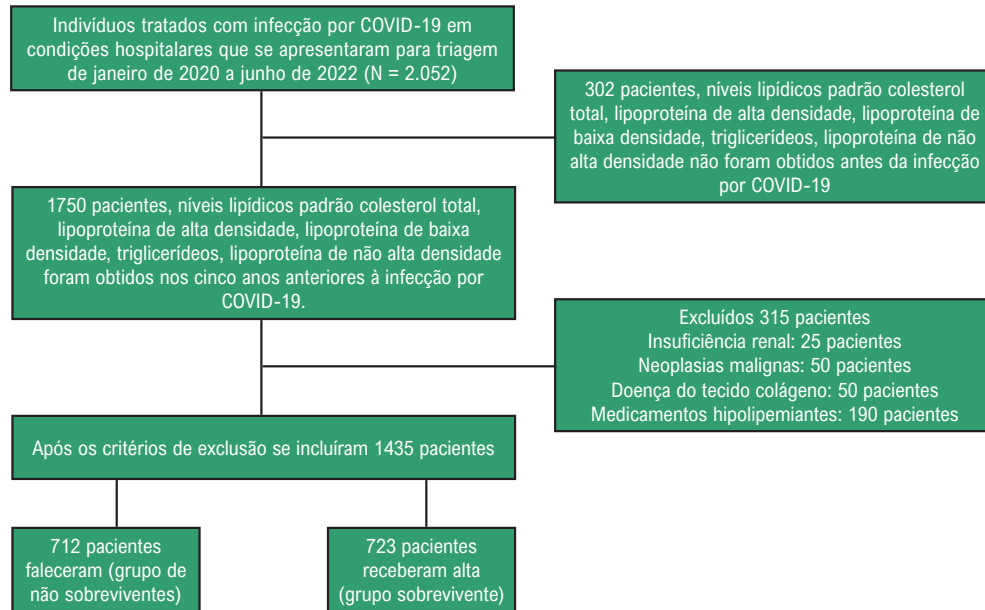
Hatay Dörtüol State Hospital, 31000, Hatay – Turquia

E-mail: fatih2014sivri@gmail.com

Artigo recebido em 24/09/2022, revisado em 05/02/2023, aceito em 05/04/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220671>

Figura Central: Valor Prognóstico do Colesterol não HDL na Pneumonia por COVID-19



Arq Bras Cardiol. 2023; 120(6):e20220671

Diagrama mostra a seleção dos grupos de estudo.

## Introdução

O COVID-19 tornou-se rapidamente uma pandemia global sem fim à vista. Apesar de numerosos estudos recentes para explicar os mecanismos celulares da doença, ainda existem questões não resolvidas. Pode levar à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), choque séptico, falência de múltiplos órgãos e até morte em pessoas com doença leve ou assintomática, especialmente em pacientes idosos com comorbidades. Além da idade, sexo, comorbidades e tratamentos médicos, vários biomarcadores demonstraram ter valor preditivo para prognóstico e mortalidade na doença de COVID-19.<sup>1</sup>

Embora os lipídios sejam os blocos básicos de construção das células e organelas, eles desempenham um papel na absorção, proliferação e transferência de materiais virais ou bacterianos para outras células.<sup>2,3</sup> Ainda que os lipídios desempenhem um papel importante na penetração e disseminação da SARS- A infecção por CoV-2 em células, estudos e meta-análises geralmente investigaram as alterações lipídicas que ocorrem durante a infecção grave e o impacto dessas alterações no prognóstico da doença e na mortalidade.<sup>4,5</sup>

O colesterol de lipoproteína não de alta densidade (não-HDL-C) representa uma carga total de várias lipoproteínas aterogênicas: LDL-C, VLDL-C, IDL-C, Lp(a), remanescente de VLDL e remanescente de quilomícron. É considerado um melhor indicador do LDL-C, o alvo primário da aterosclerose. A principal vantagem do colesterol não HDL

sobre o colesterol LDL é que ele contém remanescentes de VLDL e quilomírons. Como o LDL-C, esses remanescentes de colesterol podem passar pela íntima vascular e causar aterosclerose.<sup>6</sup> Meta-análises demonstraram que a carga ateroesclerótica do C não-HDL é melhor do que a do colesterol LDL, especialmente na hipertrigliceridemia leve a moderada.<sup>7</sup> Além disso, muitos estudos de prevenção primária e secundária mostraram que o não-HDL-C reflete melhor a aterosclerose do que o LDL-C, independentemente de fatores de risco, como idade, sexo e diabetes.<sup>8</sup>

Além de doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral, hemodiálise, transplante renal, hepatosteatose não alcoólica e síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), fornece informações preditivas de curto e longo prazo para muitas doenças inflamatórias crônicas.<sup>9-13</sup> Além disso, o não-HDL-C é conhecido por prever a gravidade, comorbidade e mortalidade de várias infecções virais. Um colesterol não HDL alto é um fator de risco independente para a rápida deterioração da função renal e aterosclerose subclínica em indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).<sup>14</sup> Um estudo multicêntrico, prospectivo e observacional de Levy et al. encontraram uma associação entre não-HDL-C alto, baixa contagem de CD4 e alta carga viral em idosos infectados pelo HIV.<sup>15</sup>

Este estudo examinou o valor preditivo do não-HDL-C medido antes do SARS-CoV-2 para mortalidade na infecção por COVID-19.

### Métodos

#### Desenho do estudo e pacientes

Este estudo avaliou 2.052 pacientes tratados com infecção por COVID-19 em condições hospitalares entre janeiro de 2020 e junho de 2022. Insuficiência renal, neoplasias, doença do tecido colágeno e pacientes recebendo estatina e/ou terapia hipolipemiante foram excluídos do estudo. Os níveis lipídicos padrão (colesterol total (TC), lipoproteína de alta densidade (HDL-C), LDL-C, triglicérides (TG), não-HDL-C) dos 1.435 dos 1.750 pacientes restantes após os critérios de exclusão, foram obtidos nos cinco anos (tempo médio: 3,1 anos) anteriores à infecção por COVID-19. O estudo foi um estudo observacional retrospectivo para o qual foi obtida a aprovação do comitê de ética local. A seleção do grupo de estudo está resumida na Figura Central.

Todos os pacientes incluídos no estudo apresentavam características clínicas e radiológicas e sinais de pneumonia por COVID-19. O diagnóstico de COVID-19 foi confirmado por reação em cadeia da polimerase (PCR) com swab orofaríngeo. Todos os pacientes foram minuciosamente avaliados para hipertensão (HT), diabetes mellitus (DM), tabagismo, infarto do miocárdio prévio, insuficiência renal crônica (IRC), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), evento cerebrovascular (ECV).

Primeiro segundo da expiração forçada (VEF1) / Capacidade vital forçada (FEVC) < 70% ou VEF1 < 70% após broncodilatador inalatório foram aceitos como critérios diagnósticos para DPOC. Fração de ejeção (FE) < 35% foi considerada ICC por causas isquêmicas ou não isquêmicas. Uma taxa de filtração glomerular inferior a 60 em três meses foi tomada como CRF. O diagnóstico de HT foi feito se os pacientes estivessem recebendo tratamento anti-hipertensivo ou tivessem pressão arterial sistólica superior a 140 mmHg e pressão arterial diastólica superior a 90 mmHg em pelo menos três medições. Pacientes em uso de medicação antidiabética ou com pelo menos duas medições de glicemia de jejum superiores a 126 mg/dl foram classificados como DM.

#### Exame ecocardiográfico

O exame ecocardiográfico de todos os pacientes incluídos no estudo foi realizado com o sistema de ultrassom cardíaco iE33 (Phillips Healthcare, Best, Holanda) e um sistema de sonda de 2,5-5 MHz. A FE foi medida com o método de Simpson modificado.

#### Análise laboratorial

Os valores basais hematológicos e bioquímicos de todos os pacientes incluídos no estudo foram recuperados do sistema eletrônico e registrados. Além disso, os biomarcadores séricos (D-dímero, lactato desidrogenase (LDH)) associados ao prognóstico da infecção por COVID-19 foram determinados na hospitalização inicial. Antes da infecção por COVID-19, os níveis lipídicos padrão dos pacientes, LDL-C, HDL-C, TC, não-HDL-C e TG, foram escaneados e registrados. O não-HDL-C foi medido subtraindo-se o valor de HDL-C do TC. O valor do LDL-C foi calculado de acordo com a fórmula de Friedewald.

### Análise estatística

Os pacotes estatísticos IBM SPSS Statistics for Windows (versão 25.0) (NY, EUA) e Amos (versão 24.0) (WA, EUA) foram usados para analisar os dados. O teste de Kolmogorov-Smirnov avaliou se os dados tinham uma distribuição normal. Variáveis contínuas são apresentadas como média (desvio padrão) se a variável for paramétrica ou mediana (intervalo interquartil: Q1 a Q3) se a variável for distribuída como valores não paramétricos. As variáveis foram comparadas com valores independentes do teste t ou do teste de Mann-Whitney, dependendo do tipo de distribuição dos dados. Variáveis categóricas são apresentadas como números e porcentagens. Os testes qui-quadrado e exato de Fisher foram realizados para comparar variáveis categóricas. A relação entre as duas variáveis contínuas foi avaliada por meio do coeficiente de correlação de Pearson e, quando as condições para o teste paramétrico não foram atendidas, foi calculado o coeficiente de correlação de Spearman. Um nível de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. As variáveis para as quais o valor de  $p$  não ajustado foi  $< 0,05$  no modelo de regressão logística foram identificadas como potenciais marcadores de risco e incluídas no modelo multivariado completo. Foram utilizadas análises de regressão logística multivariada de eliminação retrógrada usando um teste de razão de verossimilhança para eliminar variáveis. A curva de características operacionais do receptor foi usada para determinar a sensibilidade e especificidade do não-HDL-C e o valor de corte ideal para prever a mortalidade por COVID-19.

### Resultados

Os dados sociodemográficos de 1.435 pacientes, incluindo aqueles que concordaram em participar do estudo, foram os seguintes: 712 pacientes foram a óbito (grupo não sobreviventes) e 723 pacientes receberam alta (grupo sobreviventes). Embora não tenha havido diferença entre os grupos sobreviventes e não sobreviventes em relação ao sexo, houve uma diferença de idade estatisticamente significativa. O grupo que não sobreviveu era mais velho. (Tabela 1-2)

Quando os grupos foram avaliados quanto aos fatores de risco e doenças adicionais, não foi encontrada diferença no grupo não sobrevivente em relação ao grupo sobrevivente. (Tabela 1)

Ao comparar os grupos quanto aos valores laboratoriais, as plaquetas e o HDL-C foram maiores no grupo sobrevivente do que no grupo não sobrevivente. LDH, proteína C reativa (PCR), glóbulo branco (WBC), dímero D, TG e não-HDL-C foram estatisticamente maiores no grupo não sobrevivente do que no grupo sobrevivente. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto aos valores de sódio. No entanto, hiponatremia foi observada em ambos os grupos (Tabela 2)

Idade, LDH, PCR, D-dímero, TG e não-HDL-C foram considerados fatores de risco independentes para mortalidade em análises de regressão univariadas e multivariadas. (Tabela 3) Na análise de correlação

Tabela 1 – Comparação das características clínicas dos pacientes não sobreviventes e sobreviventes

		Grupo				p
		Não sobreviventes (n=712)		Sobreviventes (n=723)		
		n	%	n	%	
Gênero	Masc.	437	61,4	432	59,8	0,529
	Fem.	275	38,6	291	40,2	
HT	Não	204	28,7	273	37,8	0,558
	Sim	508	71,3	450	62,2	
DM	Não	430	60,4	446	61,7	0,615
	Sim	282	39,6	277	38,3	
ECV	Não	620	87,1	654	90,5	0,122
	Sim	92	12,9	69	9,5	
ICC	Não	466	65,4	503	69,6	0,255
	Sim	246	34,6	220	30,4	
DPOC	Não	398	55,9	473	64,5	0,435
	Sim	314	44,1	250	35,5	

Os valores são mostrados em número e percentil. HT: hipertensão; DM: diabetes mellitus; ECV: evento cerebrovascular; ICC: insuficiência cardíaca crônica; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

Tabela 2 – Comparação dos parâmetros laboratoriais dos pacientes nos grupos não sobreviventes e sobreviventes

	Grupo		p
	Não sobreviventes (n=712)	Sobreviventes (n=723)	
Idade	64,25±35,2	50,14±47,4	0,000
Creatinina	1,0 (0,2-9,0)	1,0 (0,3-1,6)	0,271
LDH	527,0 (47,0-6500,0)	263,0 (42,0-2500,0)	0,000
Sódio	132,0 (116,0-143,0)	131,0 (125,0-141,0)	0,269
Potássio	4,0 (2,9-7,1)	4,0 (2,1-5,1)	0,276
PCR	126,0 (2,3-400,0)	51,0 (0,2-423,0)	0,000
Glóbulos brancos	11,8 (1,2-102,0)	9,5 (2,1-96,0)	0,001
HB	11,8 (5,8-17,8)	12,0 (3,5-18,6)	0,075
PLT	208,0 (7,9-600,0)	243,0 (18,0-890,0)	0,000
D-dímero	4,9 (0,1-136,0)	1,5 (0,1-29,1)	0,000
Troponina	83,0 (0,0-4000,0)	50,0 (0,1-3750,0)	0,095
CT	200,0 (51,0-389,0)	200,0 (1,0-485,0)	0,097
LDL-C	120 (9,0-231,0)	112,0 (18,0-293,0)	0,809
HDL-C	34,0 (3,0-120,0)	48,0 (10,0-144,0)	0,000
TG	156,0 (42,0-1222,0)	146,0 (90,0-2000,0)	0,007
Não HDL-C	155,0 (15,0-361,0)	146,0 (98,0-451,9)	0,000

Os valores são apresentados como média ± desvio padrão, mediana e intervalo interquartil. LDH: lactato desidrogenase; PCR: proteína C reativa; HB: hemoglobina PLT: plaquetas; CT: colesterol total; LDL-C: colesterol de baixa densidade; HDL-C: colesterol de alta densidade; TG: triacilglicerol; não HDL-C: colesterol não de alta densidade.

de Pearson e Spearman, idade, PCR e LDH foram positivamente correlacionados com não-HDL-C. (Tabela 4) Na análise ROC, a sensibilidade para não-HDL-C foi de 61,6% e a especificidade foi 89,2%. (Figura 1)

## Discussão

Nosso estudo é o primeiro a investigar a associação entre a infecção por SARS-COV-2 e o nível não-HDL-C estudado antes da doença COVID-19. A primeira descoberta deste

**Tabela 3 – Impacto de diferentes variáveis no grupo de não sobreviventes em análises de regressão logística univariada e multivariada**

	Univariado				Multivariada			
	OR	IC 95%		p	OR	IC 95%		p
Idade	1,655	1,256	2,122	0,000	1,588	1,352	1,755	0,000
LDH	1,004	1,004	1,005	0,000	1,002	1,002	1,003	0,000
PCR	1,010	1,009	1,012	0,000	1,004	1,002	1,006	0,000
Glóbulos brancos	1,057	1,039	1,076	0,000	0,965	0,928	1,003	0,072
TG	1,001	1,000	1,002	0,032	1,005	1,002	1,010	0,03
D-dímero	1,259	1,214	1,306	0,000	1,131	1,088	1,175	0,000
Não HDL-C	1,004	1,002	1,006	0,000	1,005	1,002	1,008	0,001

IC: intervalo de confiança; OR: razão de chances; p: valor p; LDH: lactatodesidrogenase; PCR: Proteína C reativa; TG: triglicerídeo; não HDL-C: colesterol não de alta densidade.

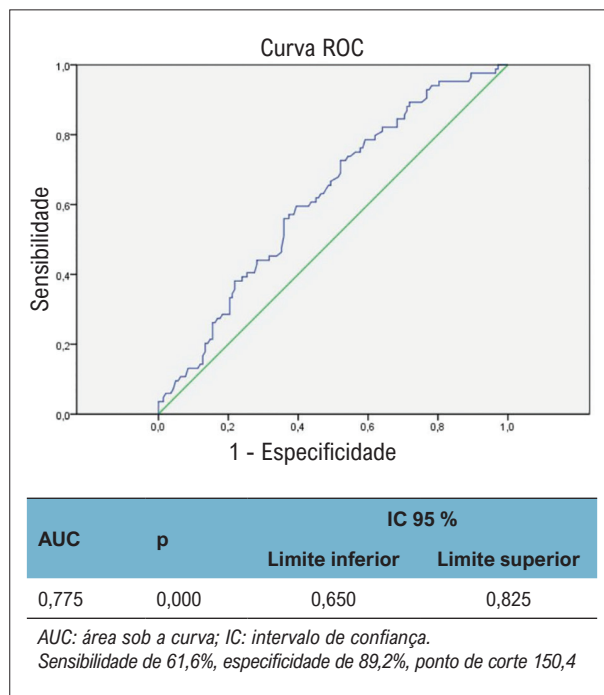
**Tabela 4 – Correlação entre não-HDL-C e biomarcadores séricos**

N:712		Não HDL-C
Idade	r	0,333
	p	0,001
LDH	r	0,222
	p	0,002
PCR	r	0,235
	p	0,025

LDH: lactato desidrogenase; PCR: Proteína C reativa.

estudo é que o nível de não-HDL-C estudado antes da doença COVID-19 é um fator de risco independente para mortalidade. O segundo achado importante é que o nível de não-HDL-C se correlaciona positivamente com a idade, PCR e LDH.

Semelhante a estudos anteriores, nosso estudo identificou idade, TG, LDH, PCR e D-dímero como fatores de risco independentes para infecção por COVID-19.<sup>16</sup> Aumento de comorbidade, fragilidade e distúrbios do sistema imunológico que aumentam com a idade são considerados fatores importantes para o prognóstico da infecção por COVID-19.<sup>17</sup> No estudo conduzido por Onder G et al.,<sup>18</sup> na Itália, a taxa de mortalidade em pacientes hospitalizados com infecção por COVID-19 foi de 0,4% nos menores de 40 anos, 0,4% nos 50 anos, 3,5% nos 60 anos, 12,8% nos 70 anos e 20,2% naqueles com 80 anos ou mais.<sup>18</sup> Embora nenhuma diferença de gênero tenha sido observada entre os grupos em nosso estudo, foi observado em estudos epidemiológicos que a gravidade e a mortalidade da infecção por COVID-19 são maiores, especialmente em homens mais velhos.<sup>19</sup> No estudo epidemiológico de Zou et al.,<sup>20</sup> a média de idade dos falecidos foi de 56 anos, sendo a maioria do sexo masculino (70%). aumento de mediadores oxidativos e inflamatórios (TNF-alfa, IL-1, IL-6) e disfunção do sistema imunológico. Além disso, estudos epidemiológicos constataram que o grupo de pacientes do sexo masculino tem menor conhecimento da doença e adesão ao tratamento. Quando consideradas as



**Figura 1 – Análise da curva ROC do colesterol não HDL.**

doenças concomitantes, verifica-se que o tabagismo é mais prevalente no sexo masculino, e as doenças cardiovasculares e respiratórias decorrentes causam alta mortalidade.<sup>21</sup>

A PCR resultante da liberação de IL-6 é um fator de risco independente tanto para o prognóstico quanto para a mortalidade da doença.<sup>22</sup> Smilowitz et al.,<sup>23</sup> em seu estudo com 2.872 pacientes, constataram que o risco de tromboembolismo venoso aumentou 2,33 vezes, o risco de insuficiência renal aguda 2,11 vezes e risco de mortalidade 2,59 vezes maior em pacientes com PCR elevada. A LDH é uma enzima intracelular encontrada em quase todos os sistemas de órgãos.<sup>23</sup> Níveis elevados de LDH foram observados em infecções por COVID-19, aumentando a gravidade da doença em 6 vezes e a mortalidade em



16 vezes.<sup>24</sup> O dímero D é um importante biomarcador da coagulação sanguínea e fibrinólise que aumenta significativamente na coagulação intravascular disseminada (CIVD). Estudos demonstram uma estreita associação entre D-dímeros e a gravidade e mortalidade da doença. No estudo de Zhang L. et al. em pacientes tratados no hospital, a mortalidade foi maior em pacientes com dímero D > 2 $\mu$ g/mL com sensibilidade de 92% e especificidade de 83,3%.<sup>25</sup> Embora não tenha havido diferença estatística nos valores de sódio entre os grupos em nosso estudo, leve hiponatremia foi detectada em ambos os grupos. Em uma metanálise de 23 estudos sobre infecções por COVID-19, a hiponatremia foi observada em 25,8% de 38.753 pacientes e foi mais comum em pacientes tratados em hospitais e unidades de terapia intensiva.<sup>26</sup> Habas et al.,<sup>27</sup> relataram que a hiponatremia é muito comum em pacientes com infiltração pulmonar radiológica e que a gravidade da doença é diretamente proporcional à profundidade da hiponatremia.<sup>27</sup> Acreditamos que a razão para a hiponatremia observada em ambos os grupos em nosso estudo seja a população de pacientes. Basicamente, assumiu-se que todos os pacientes incluídos no estudo apresentavam infiltração pulmonar radiológica e foram tratados em condições hospitalares.

Embora o não-HDL-C mostre uma carga aterogênica em estudos recentes, demonstrou ter valor preditivo e prognóstico para muitas doenças crônicas inflamatórias, como a doença arterial coronariana, a hepatosteatose não alcoólica, SAOS, HIV e hepatite B (HBV).<sup>9-13</sup> O processo inflamatório começa com a formação de macrófagos carregados de lipídios pró-inflamatórios (foam) passando pela camada endotelial vascular de não-HDL-C. Isso leva à peroxidação lipídica e à formação de radicais livres de oxigênio. Esses produtos formados ativam fatores de transcrição semelhantes ao fator nuclear (NF)  $\kappa$ B e causam a liberação de citocinas inflamatórias (TNF- $\alpha$  e IL-1B). Esses mecanismos causam o início e a progressão da inflamação vascular. Numerosos estudos relataram que a elevação lipídica aterosclerótica desencadeia inflamação sistêmica e local.<sup>28</sup> Em um estudo animal realizado por Busnelli et al.,<sup>29</sup> foi demonstrado que uma dieta hipercolesterolêmica desencadeia inflamação sistêmica vascular e crônica. Como resultado do estudo, além de aumento de leucócitos, monócitos e linfócitos plasmáticos em vários sistemas, como fígado e tecido adiposo branco, aumento de macrófagos e linfócitos de células T, bem como aumento de citocinas inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-1B, IL-6), foram observados.<sup>29</sup> Wang et al.,<sup>30</sup> relataram que o não-HDL-C é um marcador precoce de disfunção endotelial vascular em pacientes com DM tipo 2 e se correlaciona com a PCR.<sup>30</sup> Prado et al.,<sup>31</sup> mostraram em seu estudo que o não-HDL-C é um melhor indicador de progressão da doença e controle glicêmico do que a PCR em adolescentes e crianças com DM tipo 1.<sup>31</sup> No estudo animal conduzido por Poledne et al.,<sup>32</sup> foi encontrada uma correlação positiva entre o desenvolvimento de macrófagos pró-inflamatórios (CD14-16-36) no tecido adiposo visceral, que forma a base para o desenvolvimento da síndrome metabólica e aterosclerose, e não-HDL-C.<sup>32</sup> Cippollene et al.,<sup>33</sup> descobriram que o não-HDL-C era maior em pacientes que desenvolveram reestenose após angioplastia coronária

transluminal percutânea, e houve correlação positiva entre reestenose e IL-1B e PCR.<sup>33</sup> No estudo de Karasek et al.,<sup>34</sup> foi observada correlação positiva entre não HDL-C e os marcadores inflamatórios PCR, peptídeo C e PAI (inibidor da ativação do plasminogênio).<sup>34</sup> De acordo com os resultados de um estudo de acompanhamento de 4 anos em pacientes crônicos com HBV, Joo et al.,<sup>35</sup> relataram que não-HDL-C foi 0,69 vezes maior em pacientes HBsAg-positivos do que em pacientes negativos.<sup>35</sup>

Embora nenhum estudo direto examine a relação entre sepse e não-HDL-C, os níveis de PCSK-9, que formam a base do metabolismo de não-HDL-C, são considerados marcadores importantes de sepse. A PCSK-9 é uma serina protease sintetizada principalmente no fígado. Sua principal função é degradar os receptores de LDL na superfície do fígado. Além disso, destrói o receptor de LDL na superfície do fígado. Além disso, destrói o receptor de VLDL e proteína relacionada ao LDL-1 (LDLR1), o que pode levar a um aumento anormal na concentração plasmática de lipoproteínas e níveis de citocinas e trombose.<sup>36</sup> Muitos estudos têm encontrado um aumento significativo nos níveis de PCSK-9 em pacientes com sepse e/ou choque séptico.<sup>37</sup> Walley et al.,<sup>38</sup> investigaram o efeito da perda de função (LOF) e ganho de função de PCSK-9 na mortalidade em humanos e camundongos em choque séptico. Foi determinado que LOF no grupo humano reduziu a mortalidade no dia 28 (61% versus 71%). Além disso, quando avaliado após 72 horas no grupo de camundongos, verificou-se que a formação de citocinas inflamatórias e endotoxinas foi menor no grupo com LOF.<sup>38</sup> Boyd et al.,<sup>39</sup> mostraram níveis elevados de PCSK-9 durante a sepse e formação aumentada de endotoxina bacteriana fortemente correlacionada com falência de múltiplos órgãos.<sup>39</sup> Embora não haja informações claras entre pneumonia por COVID-19 e PCSK-9, previu-se que a inibição de PCSK-9 pode reduzir a infecciosidade viral, como demonstrado por várias hipóteses.<sup>40</sup>

No estudo de Mostaza et al.,<sup>41</sup> que examinou o efeito prognóstico dos níveis lipídicos antes da infecção por COVID-19, foi encontrada uma associação inversa entre um alto nível de HDL-C e mortalidade em indivíduos mais velhos antes da doença.<sup>41</sup> Este é um status semelhante ao nosso estudo. Em outro estudo de Masana et al., foram examinados os níveis de lipídios séricos de 1.305 pacientes. Ao final do estudo, embora a infecção por COVID-19 fosse mais grave em pacientes com TG alto e HDL-C baixo, nenhum efeito prognóstico do C-não-HDL foi observado.<sup>42</sup> Essa situação está em contradição com nosso estudo. Em nosso estudo, níveis elevados de não-HDL-C, juntamente com níveis elevados de TG e baixo nível de HDL-C, foram considerados um fator de risco independente para mortalidade. Suspeitamos que isso se deva às diferenças na população de pacientes e no método de estudo entre os estudos. Em seu estudo, Masana et al.,<sup>42</sup> indicaram que IRC, câncer e DM, considerados fatores de risco independentes para mortalidade na infecção por COVID-19, foram altos no grupo de infecção grave. Além disso, níveis não-HDL-C e uso de estatina, que têm valor preditivo para mortalidade na infecção por COVID-19, não foram investigados entre os grupos. No entanto, nosso estudo não incluiu pacientes

em uso de estatinas ou pacientes com câncer e IRC, que são fatores de risco independentes para mortalidade na infecção por COVID-19.

### Limitações

As principais limitações do estudo são as seguintes: é baseado em um único centro e desenho de estudo retrospectivo, o mecanismo exato dessa relação não pôde ser elucidado com precisão e pôde ter ocorrido viés na seleção de grupos de controle. Além disso, as alterações lipídicas durante a primeira internação dos pacientes e após o tratamento não puderam ser examinadas. Os tratamentos administrados para a infecção por COVID-19 não foram estudados. Os níveis de apolipoproteína B, que indicam carga aterogênica total em vez de não-HDL-C, não foram medidos. Outra limitação do estudo é que o acompanhamento de curto e longo prazos não foi realizado.

### Conclusão

Nosso estudo mostrou pela primeira vez que um nível mais alto de não-HDL-C antes da infecção por COVID-19 é um fator de risco independente para mortalidade. Acreditamos que o nível de não HDL-C estudado antes da infecção por COVID-19 pode ser usado como um biomarcador prognóstico para a doença. Além disso, acreditamos que pode nos ajudar a entender a fisiopatologia e desenvolver novas estratégias de tratamento. Mais estudos prospectivos com grandes amostras são necessários para entender melhor a patogênese do COVID-19 e o valor diagnóstico e terapêutico do não-HDL-C em pacientes com COVID-19.

### Referências

1. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 Aug 25;324(8):782-93. DOI: 10.1001/jama.2020.12839
2. Monson EA, Trenerry AM, Laws JL, Mackenzie JM, Helbig KJ. Lipid droplets and lipid mediators in viral infection and immunity. *Microbiol Rev*. 2021 Aug 17;45(4):fuaa066. DOI: 10.1093/femsre/fuaa066
3. Helkin A, Stein JJ, Lin S, Siddiqui S, Maier KC, Gahtan V. Dyslipidemia Part 1 Review of Lipid Metabolism and Vascular Cell Physiology. *Vasc Endovasc Surg*. 2016 Feb;50(2):107-18. DOI: 10.1177/1538574416628654
4. Wang H, Yuan Z, Pavel MA, Jablonski SM, Jablonski J, Hobson R, et al. The role of high cholesterol in age-related COVID 19 lethality. *BioRxiv*. 2020.05.09.086249. DOI: 10.1101/2020.05.09.086249
5. Sampedro-Núñez M, Aguirre-Moreno N, García-Fraile L, Jiménez-Blanco S, Knott-Torcal C, Sanz-Martin P, et al. Finding answers in lipid profile in COVID-19 patients. *Endocrine*. 2021 Dec;74(3):443-54. DOI: 10.1007/s12020-021-02881-0
6. Aggarwal DJ, Kathariya MG, Verma DPK. LDL-C, NON-HDL-C and APO-B for cardiovascular risk assessment: Looking for the ideal marker. *Indian Heart J*. 2021 Sep-Oct;73(5):544-8. DOI: 10.1016/j.ihj.2021.07.013
7. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, et al. A meta-analysis of low density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcome*. 2011; 4(3):337-45. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.959247

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Sivri F, Şencan M, Maraşlı AS, İçen YK, Akgüllü C; Obtenção de dados: Sivri F, Şencan M, Öztürk SB, Maraşlı AS; Análise e interpretação dos dados: Sivri F, Şencan M, Öztürk SB; Análise estatística: Sivri F, Öztürk SB; Obtenção de financiamento, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Sivri F.

### Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Adnan Menderes University sob o número de protocolo 2022/065. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

8. Di Angelantonio, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, et al. Lipid-Related Markers and Cardiovascular Disease Prediction. The Emerging Risk Factors Collaboration. *JAMA*. 2012 Jun 20; 307(23): 2499–506. DOI: 10.1001/jama.2012.6571
9. Wang G, Jing J, Wang A, Zhang X, Zhao X, Li Z, et al. Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Predicts Adverse Outcomes in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2021 Jun;52(6):2035-42. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030783
10. Shoji T, Masakane I, Watanabe Y, Iseki K, Tsubakihara Y, Committee of Renal Data Registry, et al. Elevated non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) predicts atherosclerotic cardiovascular events in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 May;6(5):1112-20. DOI: 10.2215/CJN.09961110
11. Karabulut U, Çakır Ü. Non-HDL cholesterol is an independent predictor of long-term cardiovascular events in patients with dyslipidemia after renal transplantation. *Int J Clin Pract*. 2021 Sep;75(9):e14465. DOI: 10.1111/ijcp.14465
12. Alkhouri N, Eng K, Lopez R, Nobili V. Non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) levels in children with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Springerplus*. 2014 Aug 5;3:407. DOI: 10.1186/2193-1801-3-407
13. Basoglu OK, Tasbakan MS, Kayikcioglu M. Could non-HDL-cholesterol be a better marker of atherogenic dyslipidemia in obstructive sleep apnea? *Sleep Med*. 2021 Dec;88:29-35. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.09.021

14. Hara M, Yanagisawa N, Ohta A, Momoki K, Tsuchiya K, Nitta K, et al. Increased non-HDL-C level linked with a rapid rate of renal function decline in HIV-infected patients *Clin Exp Nephrol*. 2017 Apr;21(2):275-82. DOI: 10.1007/s10157-016-1281-9
15. Levy ME, Greenberg AE, Magnus M, Younes N, Castel A; DC Cohort Executive Committee. A Immunosuppression and HIV Viremia Associated with More Atherogenic Lipid Profile in Older People with HIV/AIDS. *Res Hum Retroviruses*. 2019 Jan;35(1):81-91. DOI: 10.1089/AID.2018.0145
16. Gallo Marin B, Aghagholi G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol*. 2021 Jan;31(1):1-10. DOI: 10.1002/rmv.2146
17. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev*. 2021 Jan;65:101205. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101205
18. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020 May 12;323(18):1775-6. DOI: 10.1001/jama.2020.4683
19. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW; et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2052-9. DOI: 10.1001/jama.2020.6775
20. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
21. Giagulli VA, Guastamacchia E, Magrone T, Jirillo E, Lisco G, De Pergola G, et al. Worse progression of COVID-19 in men: Is testosterone a key factor? *Andrology*. 2021 Jan;9(1):53-64. DOI: 10.1111/andr.12836
22. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol*. 2021 Jan;93(1):250-6. DOI: 10.1002/jmv.26232
23. Smilowitz NR, Kunichoff D, Garshick M, Shah B, Pillinger M, Hochman JS, et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Eur Heart J*. 2021 Jun 14;42(23):2270-9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1103
24. Henry BM, Aggarwal G, Wong J, Benoit S, Vikse J, Plebani M, et al. drogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis *Am J Emerg Med*. 2020 Sep;38(9):1722-6. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.073.
25. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Jun;18(6):1324-9. DOI: 10.1111/jth.14859
26. Khidir RY, Ibrahim BAY, Adam MHM, Hassan RME, Fedail ASS, Abdulhamid RO, et al. Prevalence and outcomes of hyponatremia among COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2022 Sep-Oct;16(5):69-84. PMID: 36101848; PMCID: PMC9441642.
27. Habas E, Abugrara Said A, Faidh Ramzee A, Ghazouani H, Fino A, Abu Khattab MA, et al. Chest X-ray Findings and Hyponatremia in COVID-19 Pneumonia Patients. *Qatar Med J*. 2022 Aug 5;2022(3):34. DOI: 10.5339/qmj.2022.34
28. Liao F, Andalibi A, Qiao JH, Allayee H, Fogelman AM, Lusic AJ. Genetic evidence for a common pathway mediating oxidative stress, inflammatory gene induction, and aortic fatty streak formation in mice. *J Clin Invest*. 1994;94:877-84. DOI: 10.1172/JCI117409
29. Busnelli M, Manzini S, Froio A, Vargiolu A, Cerrito MG, Smolenski RT, et al. Diet induced mild hypercholesterolemia in pigs: local and systemic inflammation, effects on vascular injury - rescue by high-dose statin treatment. *PLoS One*. 2013 Nov 15;8(11):e80588. DOI: 10.1371/journal.pone.0080588
30. Wang CY, Chang TC. Non-HDL cholesterol level is reliable to be an early predictor for vascular inflammation in type 2 diabetes mellitus *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Sep;89(9):4762-7. DOI: 10.1210/jc.2004-0820
31. Prado MM, Carrizo T, Abregú AV, Meroño T. Non-HDL-cholesterol and C-reactive protein in children and adolescents with type 1 diabetes *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017 Mar 1;30(3):285-8. DOI: 10.1515/jpem-2016-0307
32. Poledne R, Kralova Lesna I, Kralova A, Fronck J, Cejkova S. The relationship between non-HDL cholesterol and macrophage phenotypes in human adipose tissue. *Lipid Res*. 2016;57(10):1899-905. DOI: 10.1194/jlr.P068015
33. Cipollone F, Fazio M, Iezzi A, Pini B, Costantini F, De Cesare D, et al. High preprocedural non-HDL cholesterol is associated with enhanced oxidative stress and monocyte activation after coronary angioplasty: possible implications in restenosis *Heart*. 2003 Jul;89(7):773-9. DOI: 10.1136/heart.89.7.773
34. Karasek D, Vaverkova H, Cibickova L, Gajdova J, Kubickova V, et al. Apolipoprotein B vs non-high-density lipoprotein cholesterol: Association with endothelial hemostatic marker and carotid intima-media thickness. *J Clin Lipidol*. 2017 Mar-Apr;11(2):442-9. DOI: 10.1016/j.jacl.2017.01.020
35. Joo EJ, Chang Y, Yeom JS, Cho YK, Ryu S. Chronic hepatitis B virus infection and risk of dyslipidaemia: A cohort study. *J Viral Hepat*. 2019 Jan;26(1):162-9. DOI: 10.1111/jvh.13014
36. Liu C, Chen J, Chen H, Zhang T, He D, Luo Q, et al. PCSK9 Inhibition: From Current Advances to Evolving Future. *Cells*. 2022 Sep 23;11(19):2972. DOI: 10.3390/cells11192972
37. Yuan Y, Wu W, Sun S, Zhang Y, Chen Z. PCSK9: A Potential Therapeutic Target for Sepsis. *J Immunol Res*. 2020 Oct 14;2020:2687692. DOI: 10.1155/2020/2687692
38. Walley KR, Thain KR, Russell JA, Reilly MP, Meyer NJ, Ferguson JF, et al. PCSK9 is a critical regulator of the innate immune response and septic shock outcome. *Sci Transl Med*. 2014 Oct 15;6(258):258ra143. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008782
39. Boyd JH, Fjell CD, Russell JA, Sirounis D, Cirstea MS, Walley KR, et al. Increased Plasma PCSK9 Levels Are Associated with Reduced Endotoxin Clearance and the Development of Acute Organ Failures during Sepsis. *J Innate Immun*. 2016;8(2):211-20. DOI: 10.1159/000442976
40. Barkas F, Milionis H, Anastasiou G, Liberopoulos E. Statins and PCSK9 inhibitors: What is their role in coronavirus disease 2019? *Med Hypotheses*. 2021 Jan;146:110452. DOI: 10.1159/000442976
41. Mostaza JM, Salinero-Fort MA, Cardenas-Valladolid J, Rodriguez-Artalejo F, Díaz-Almiron M, Vich-Pérez P, et al. Pre-infection HDL-cholesterol levels and mortality among elderly patients infected with SARS-CoV-2. *Atherosclerosis*. 2022 Jan;341:13-9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.12.009
42. Masana L, Correig E, Ibarretxe D, Anoro E, Arroyo JA, Jericó C, et al. Low HDL and high triglycerides predict COVID-19 severity. *Sci Rep*. 2021 Mar 30;11(1):7217. DOI: 10.1038/s41598-021-86747-5

