

# Perfil lipídico e uso de estatina em terapia intensiva: implicações no desfecho renal

Lipid profile and statin use in critical care setting:  
implications for kidney outcome

Isabelle Malbouisson<sup>1,2</sup>, Beata Marie Quinto<sup>1</sup>, Marcelino de Souza Durão Junior<sup>1,2</sup>,  
Júlio Cesar Martins Monte<sup>1,2</sup>, Oscar Fernando Pavão dos Santos<sup>1,2</sup>,  
Roberto Camargo Narciso<sup>2</sup>, Maria Aparecida Dalboni<sup>1</sup>, Marcelo Costa Batista<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

**DOI:** 10.31744/einstein\_journal/2019A04399

## RESUMO

**Objetivo:** Determinar se o uso pré-admissão hospitalar de estatina está associado com menor necessidade de diálise e/ou óbito durante internação em unidade de terapia intensiva. **Métodos:** Análise de coorte prospectiva. Foram incluídos consecutivamente 670 pacientes admitidos na unidade de terapia intensiva de um hospital acadêmico de cuidados terciários. Os pacientes incluídos deveriam ter entre 18 e 80 anos e ter sido admitidos na unidade de terapia intensiva nas últimas 48 horas. **Resultados:** A média da idade dos pacientes foi de  $66 \pm 16,1$  anos. O índice de massa corporal foi de  $26,6 \pm 4,9 \text{ kg/m}^2$  e a circunferência abdominal média foi de  $97 \pm 22 \text{ cm}$ . O grupo que fez uso de estatina pré-admissão hospitalar (18,2% dos pacientes) necessitou menos de terapia de substituição renal e/ou evoluiu para óbito (OR: 0,41; IC95%: 0,18-0,93;  $p=0,03$ ). O grupo que fez uso de estatina também apresentou menor risco de evoluir com sepse durante a internação na unidade de terapia intensiva (OR: 0,42; IC95%: 0,22-0,77;  $p=0,006$ ) e teve menor duração da hospitalização ( $14,7 \pm 17,5$  dias *versus*  $22,3 \pm 48$  dias;  $p=0,006$ ). A terapia pré-admissão hospitalar com estatina foi associada a papel protetor no cenário da terapia intensiva independentemente de variáveis confundidoras, como sexo, idade, proteína C-reativa, necessidade de ventilação mecânica, uso de vasopressores e diagnóstico de diabetes e/ou coronariopatia. **Conclusão:** A terapia com estatina antes da admissão hospitalar foi associada a menor mortalidade, menor necessidade de terapia de substituição renal e taxa de ocorrência de sepse.

**Descritores:** Inibidores de hidroximetilglutaril-CoA redutases; Unidades de terapia intensiva; Terapia de substituição renal; Mortalidade; Proteína C-reativa

## ABSTRACT

**Objective:** To determine whether pre-hospital statin use is associated with lower renal replacement therapy requirement and/or death during intensive care unit stay. **Methods:** Prospective cohort analysis. We analyzed 670 patients consecutively admitted to the intensive care unit of an academic tertiary-care hospital. Patients with ages ranging from 18 to 80 years admitted to the intensive care unit within the last 48 hours were included in the study. **Results:** Mean age was  $66 \pm 16.1$  years old, mean body mass index  $26.6 \pm 4.9 \text{ kg/m}^2$  and mean abdominal circumference was of  $97 \pm 22 \text{ cm}$ . The statin group comprised 18.2% of patients and had lower renal replacement therapy requirement and/or mortality (OR: 0.41; 95%CI: 0.18-0.93;  $p=0.03$ ). The statin group also had lower risk of developing sepsis during intensive care unit stay (OR: 0.42; 95%CI: 0.22-0.77;  $p=0.006$ ) and had a reduction in hospital length-of-stay ( $14.7 \pm 17.5$  days *versus*  $22.3 \pm 48$  days;  $p=0.006$ ). Statin therapy was associated with a protective role in critical care setting independently of confounding variables, such as gender, age, C-reactive protein, need of mechanical ventilation, use of pressor agents and presence of diabetes and/or coronary

### Como citar este artigo:

Malbouisson I, Quinto BM, Durão Junior MS, Monte JC, Santos OF, Narciso RC, et al. Perfil lipídico e uso de estatina em terapia intensiva: implicações no desfecho renal. *einstein* (São Paulo). 2019;17(3):eAO4399. [http://dx.doi.org/10.31744/einstein\\_journal/2019A04399](http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2019A04399)

### Autor correspondente:

Isabelle Malbouisson  
Rua Pedro de Toledo, 720, 2º andar  
Vila Clementino  
CEP: 04038033 – São Paulo, SP, Brasil  
Tel.: (11) 99821-9070  
E-mail: isabellemalbouisson@gmail.com

### Data de submissão:

25/1/2018

### Data de aceite:

20/12/2018

### Conflitos de interesse:

não há.

### Copyright 2019



Esta obra está licenciada sob  
uma Licença *Creative Commons*  
Atribuição 4.0 Internacional.

disease. **Conclusion:** Statin therapy prior to hospital admission was associated with lower mortality, lower renal replacement therapy requirement and sepsis rates.

**Keywords:** Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors; Intensive care units; Renal replacement therapy; Mortality; C-reactive protein

## INTRODUÇÃO

Durante os processos inflamatórios agudos e crônicos, semelhantemente à aterosclerose, ocorrem alterações importantes no perfil lipídico e no metabolismo. As concentrações de lipoproteína de alta densidade (HDL) diminuem, e as partículas de lipoproteína de baixa densidade (LDL) tornam-se mais suscetíveis à oxidação, o que facilita sua infiltração nas paredes dos vasos. Durante a inflamação sistêmica, observa-se o aumento da resistência à insulina. Todas essas alterações são frequentemente vistas em pacientes críticos e reconhecidas como síndrome metabólica do paciente crítico.<sup>(1-5)</sup>

Em quadros crônicos, Ridker et al., demonstraram que a redução da proteína C-reativa (PCR) relacionada à terapia com estatinas levou a um menor risco de mortalidade cardiovascular, mesmo em pacientes com perfil lipídico normal. Esses achados foram atribuídos a efeitos hipolipemiantes independentes dos inibidores da 3-hidroxi-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase. Na verdade, os estudos clínicos sugerem que muitos dos benefícios observados com as estatinas são relacionados a propriedades pleiotrópicas, incluindo os efeitos anti-inflamatórios, a ação antitrombótica, a regulação da atividade endotelial, os efeitos antioxidantes e o aumento da 25-hidroxi-vitamina D – mas não os efeitos hipolipemiantes.<sup>(6-12)</sup>

Estudos observacionais destacaram o potencial das estatinas na prevenção de lesão renal aguda induzida por contraste (LRAIC), sugerindo que os efeitos pleiotrópicos desses fármacos podem exercer também ação nefroprotetora.<sup>(13)</sup> Esses achados foram corroborados pelo estudo prospectivo randomizado PRATO-ACS, em que Leoncini et al., demonstraram que a terapia de alta dose com rosuvastatina, administrada no momento da admissão do paciente, no cenário agudo, foi associada a menores taxas de eventos renais, como LRAIC, após angiografia coronariana. No entanto, poucos estudos encontraram relação direta entre o uso de estatinas, a mortalidade e a necessidade de terapia renal substitutiva (TRS),<sup>(14-18)</sup> no que consiste o principal objetivo deste estudo.

## OBJETIVO

Descrever as modificações do perfil lipídico em pacientes crítico, e sua relação com os desfechos durante a

internação na unidade de terapia intensiva; analisar o impacto do uso de estatinas antes da hospitalização no desfecho renal e na mortalidade: lesão renal aguda, necessidade de terapia renal substitutiva e taxa de mortalidade.

## MÉTODOS

### Tipo de estudo e participantes

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, que contou com 670 pacientes consecutivos, internados na unidade de terapia intensiva (UTI) de um hospital terciário de ensino. A terapia prévia com inibidores da HMG-CoA redutase foi definida com base na observação do prontuário dos pacientes no momento da admissão na UTI, já que consideramos o uso de qualquer estatina específica durante os 6 meses anteriores, no mínimo. Os critérios a seguir foram usados para a inclusão e exclusão de pacientes.

Pacientes com mais de 18 anos de idade e admitidos na UTI nas últimas 48 horas foram incluídos. Ficaram de fora do estudo pacientes com ordem de não reanimar, submetidos a transplante renal, em programa de diálise crônica e que já tinham recebido TRS.

### Análise laboratorial

Foi coletado de cada indivíduo o volume de 30mL de sangue em anticoagulante ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA), para análise da função renal (nitrogênio ureico sanguíneo e creatinina; Labtest®, Lagoa Santa, MG, Brasil, e método de Jaffe modificado, respectivamente), perfil lipídico (colesterol HDL e LDL; equipamentos com método automatizado, Cell-Dyn Ruby; Abbott Diagnostics, Lake Forest, IL, EUA), marcadores da síndrome da resposta inflamatória sistêmica, PCR, albumina (sistema Immunlite para 1.000 imunoensaios, Erlangen, Alemanha) e método colorimétrico em equipamentos automatizados.

Os gráficos de dados clínicos e epidemiológicos foram analisados, e os pacientes foram alocados no Grupo Estatina, em caso de uso prévio de estatinas durante os 6 meses anteriores, no mínimo. Os pacientes sem uso prévio de estatinas foram alocados no Grupo Não Estatina.

### Definição de lesão renal aguda e sepse

A lesão renal aguda (LRA) foi definida de acordo com os critérios da *Acute Kidney Injury Network* (AKIN).<sup>(16)</sup> Consideramos como LRA qualquer redução na função renal nas últimas 48 horas, caracterizada por aumento no valor absoluto da creatinina sérica (CrS) de, no mínimo,  $26,5\mu\text{mol/L}$  ( $0,3\text{mg/dL}$ ), aumento na CrS  $\geq 50\%$  (1,5 vez o valor basal), ou redução do débito urinário (DU) para  $<0,5\text{mL/kg/hora}$ , por mais de 6 horas.

Lesão renal aguda em estágio 1 corresponde à classe de risco, mas também considera aumento absoluto na CrS  $\geq 26,5\mu\text{mol/L}$  ( $0,3\text{mg/dL}$ ). Os estágios 2 e 3 correspondem às classes de lesão e insuficiência, respectivamente. O estágio 3 também inclui todos os pacientes que requeram TRS. A sepse foi definida com base nas diretrizes da campanha *Surviving Sepsis*.<sup>(19)</sup>

### Endpoints primários

Nossos endpoints primários foram ocorrência de LRA, necessidade TRS e mortalidade.

### Endpoints secundários

Nossos endpoints secundários foram ocorrência de sepse e determinação do perfil lipídico dos pacientes incluídos.

### Análise estatística

Os dados foram analisados no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, EUA). Os dados numéricos foram apresentados como média e desvio padrão (DP), ou mediana e variação. As variáveis categóricas foram expressas em número total e percentagem.

As comparações entre os dois grupos foram feitas usando o teste *t* de Student para variáveis paramétricas. As variáveis não paramétricas foram comparadas

usando o teste de análise de variância (ANOVA) simples, seguido do teste de Bonferroni como pós-teste.

A análise de regressão logística binária foi utilizada para variáveis do estudo associadas a sepse e TRS e/ou óbito. O nível de significância foi estabelecido em  $p < 0,05$ . Os grupos foram ajustados para idade, sexo, concentrações de PCR, necessidade de ventilação mecânica, uso de vasopressores e presença de diabetes e doença coronariana.

A curva ROC foi usada para demonstrar a precisão do teste de dosagem de HDL-colesterol, para determinação do risco de necessidade de TRS e/ou mortalidade.

Este estudo foi realizado de acordo com os padrões éticos determinados pela resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, sob parecer 1.290.566, CAAE: 23420414.9.0000.5505.

## RESULTADOS

### Variáveis demográficas

Dentre os pacientes, 64% eram homens. A média de idade dos pacientes incluídos neste estudo foi de  $66 \pm 16,1$  anos. O índice de massa corporal (IMC) médio foi de  $26,6 \pm 4,9\text{kg/m}^2$ , e a circunferência abdominal média foi de  $97 \pm 22\text{cm}$  (Tabela 1). Em relação ao uso de estatinas, 67 (54,5%) pacientes faziam uso de atorvastatina, 43 (35,5%) de sinvastatina, 11 (9,1%) de rosuvastatina, e 1 (0,9%) paciente usava pravastatina.

**Tabela 1.** Características iniciais dos pacientes internados na unidade de terapia intensiva e estratificados por uso ou não de estatinas

Parâmetros	Total (n=670)	Uso de estatina antes da hospitalização (n=122)	Sem uso de estatina (n=548)	Valor de p
Sexo masculino	431 (64,3)	89 (73)	343 (62,6)	0,010
Idade, anos	$66,0 \pm 16,1$	$69,4 \pm 12,4$	$65,2 \pm 16,8$	0,002
IMC, $\text{kg/m}^2$	$26,6 \pm 4,9$	$27,2 \pm 4,6$	$26,5 \pm 5,0$	0,166
Circunferência abdominal, cm	$97,0 \pm 22,0$	$96,7 \pm 24,1$	$97,7 \pm 20,3$	0,740
Escore APACHE II	$18,0 \pm 6,26$	$17,1 \pm 5,3$	$18,3 \pm 6,3$	0,040
Creatinina, mg/dL	$1,1 \pm 0,89$	$1,0 \pm 0,45$	$1,2 \pm 0,96$	0,003
TFGe, $\text{mL/min/1,73m}^2$	$73,05 \pm 16,2$	$76,5 \pm 18,3$	$69,6 \pm 14,1$	0,070
PCR, mg/dL	$8,5 \pm 12,9$	$6,1 \pm 7,1$	$8,7 \pm 12,3$	0,002
Colesterol (total), mg/dL	$123,0 \pm 52,6$	$132,0 \pm 54,0$	$121,3 \pm 51,8$	0,040
HDL-colesterol, mg/dL	$31,9 \pm 16,2$	$34,7 \pm 11,7$	$31,3 \pm 17,0$	0,008
LDL-colesterol, mg/dL	$69,6 \pm 40,6$	$70,3 \pm 45,0$	$69,3 \pm 39,4$	0,792
Triglicérides, mg/dl	$110,0 \pm 72,3$	$125,6 \pm 97,8$	$106,9 \pm 64,7$	0,040
Ventilação mecânica ao ser admitido na UTI	83,7 (12,5)	14 (12,3)	69 (12,6)	0,283
Diabetes mellitus	126 (19,1)	34 (27,9)	94 (17,2)	0,007
Coronariopatia	110 (16,7)	40 (32,8)	72 (13,2)	<0,001
Drogas nefrotóxicas	432 (65,0)	83 (68,0)	350 (64,0)	0,320
Antimicrobianos	228 (34,0)	46 (38,0)	175 (32,0)	0,090
Contraste iodado	146 (22,0)	26 (21,0)	132 (24,0)	0,480
Anti-inflamatórios não esteroidais	58 (8,6)	11 (9,0)	43 (8,0)	0,630

Resultados expressos como n (%) ou média  $\pm$  desvio padrão.

IMC: índice de massa corpórea; APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; TFGGe: taxa de filtração glomerular estimada; PCR: proteína C-reativa; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; UTI: unidade de terapia intensiva.

## Diagnóstico no momento da admissão na unidade de terapia intensiva

O motivo mais comum para admissão na UTI foi sepse decorrente de infecção respiratória, correspondendo a 34,7% dos casos. As doenças hepáticas/gastrointestinais corresponderam a 12,6% dos casos, e as cardiovasculares a 7,9% dos casos. As causas para internação na UTI estão resumidas na tabela 2.

**Tabela 2.** Principais causas de admissão de pacientes graves na unidade de terapia intensiva

Principal causa de admissão na UTI	Total (n=670)	Uso de estatina antes da admissão hospitalar (n=122)	Sem uso de estatina (n=548)	Valor de p
Cardiovascular	53 (7,9)	5 (4,3)	20 (3,6)	0,74
Respiratória	10 (1,4)	1 (0,6)	4 (0,8)	0,81
Gastrointestinal/hepática	85 (12,6)	5 (4,5)	44 (8,1)	0,01
Metabólica	10 (1,4)	1 (0,5)	5 (0,9)	0,71
Trauma	10 (1,4)	1 (0,7)	3 (0,7)	0,98
Cirúrgica	42 (6,2)	4 (3,4)	15 (2,8)	0,83
Sepse	454 (67,5)	206 (30,6)	258 (38,5)	0,07
Respiratória	233 (34,7)	104 (15,5)	128 (19,2)	0,63
Abdominal	95 (14,1)	35 (5,2)	60 (8,9)	0,08
Gastrointestinal	31 (4,6)	13 (2,0)	18 (2,6)	0,75
Urinária	21 (3,1)	7 (1,1)	14 (2,0)	0,02
Sem definição de foco	74 (11)	35 (6,8)	39 (5,8)	0,69

Resultados expressos como n (%).  
UTI: unidade de terapia intensiva.

## Desfechos

Cerca de 18% dos pacientes (122) recebiam terapia com estatinas por no mínimo 6 meses antes da internação. Pacientes tratados com estatinas antes da admissão tiveram concentração mais baixa de PCR quando comparados àqueles não tratados com inibidores da HMG redutase ( $6,1 \pm 7,1 \text{ mg/dL}$  versus  $8,7 \pm 12,3 \text{ mg/dL}$ ;  $p=0,002$ ). O Grupo Estatinas também apresentou concentrações mais altas de HDL-colesterol ( $34,7 \pm 11,7 \text{ mg/dL}$  versus  $31,3 \pm 17 \text{ mg/dL}$ ;  $p=0,008$ ), menor tempo de hospitalização ( $14,7 \pm 20,5$  dias versus  $22,3 \pm 48$  dias) e mais dias sem LRA, em comparação ao Grupo Controle ( $10,0 \pm 56$  dias versus  $2,8 \pm 25,2$  dias; Tabela 3).

O grupo que precisou de TRS (n=91) e/ou veio a óbito tinha menos pacientes tratados com estatinas antes da admissão hospitalar, quando comparado ao controle (9,0% versus 19,6%;  $p<0,008$ ) e também concentrações mais altas de PCR que as do Grupo Controle ( $14,8 \pm 22,8 \text{ mg/dL}$  versus  $7,6 \pm 10,3 \text{ mg/dL}$ ;  $p<0,001$ ) no momento da admissão na UTI (dados não mostrados). Os pacientes que necessitaram de TRS ou vieram a óbito tinham concentrações estatisticamente mais baixas de HDL-colesterol ( $p<0,05$ ) (Tabela 4).

**Tabela 3.** Principais desfechos de pacientes admitidos na unidade de terapia intensiva e estratificados por uso ou não de estatinas

Parâmetros	Total (n=670)	Uso de estatina antes da admissão hospitalar (n=122)	Sem uso de estatina (n=548)	Valor de p
Período de internação, dias	21,0±44,3	14,7±20,5	22,3±48	0,006
Internação na UTI, dias	4,6±9,5	4,7±17,5	4,5±6,5	0,828
Dias sem LRA	4,1±33,0	10,0±56,0	2,8±25,2	0,030
Uso de agentes vasopressores na UTI	56 (8,4)	9 (7,4)	47 (8,6)	0,683
Necessidade de diálise	61 (9,1)	11 (9,0)	5 (9,2)	0,062
Sepse	157 (23,4)	15 (12,3)	140 (25,7)	0,001
Mortalidade	49 (7,3)	5 (4,1)	44 (8,0)	0,089
Duração da lesão renal aguda, dias	5,3±4,6	3,7±4,0	6,8±5,3	0,020

Resultados expressos como média±desvio padrão ou n (%).  
UTI: unidade de terapia intensiva; LRA: lesão renal aguda.

**Tabela 4.** Estratificação de níveis plasmáticos de partículas de colesterol em três grupos de pacientes: sem diagnóstico de lesão renal aguda, com diagnóstico de lesão renal aguda, mas sem necessidade de diálise, e pacientes que necessitavam de diálise ou faleceram

	Grupo Controle (n=580)	Pacientes com LRA sem terapia renal substitutiva (n=40)	Terapia renal substitutiva ou óbito (n=36)	Valor de p
Colesterol (total), mg/dL	126,5±50,9	131,3±48,1	81,7±48,4*	<0,05
HDL-colesterol, mg/dL	33,3±15,9	34,6±14,5	18,7±14,8*	<0,05
LDL-colesterol, mg/dL	71,6±39,6	74,0±39,2	45,5±38,2*	<0,05
Triglicérides, mg/dL	108,7±72,6	111,5±67,2	114,6±82,2	NS

Resultados expressos como média±desvio padrão. \*  $p<0,05$ : terapia de substituição renal ou óbito versus Grupo Controle e terapia de substituição renal ou óbito versus pacientes com lesão renal aguda sem terapia de substituição renal.  
LRA: lesão renal aguda; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; NS: não significativo.

A terapia com estatinas antes da admissão hospitalar demonstrou papel protetor em nossa coorte de pacientes críticos, resultando em melhora dos desfechos renal e geral. Os pacientes em uso de estatinas antes da hospitalização tiveram menor probabilidade de necessitar de TRS ou vir a óbito (OR: 0,4; IC95%: 0,1-0,86;  $p=0,01$ ) (Tabela 5). Essa relação continuou significativa, mesmo quando controlada para os principais fatores de confusão (sexo, idade, PCR, necessidade de ventilação mecânica ou uso de vasopressores durante a internação na UTI, presença de diabetes e coronariopatia no momento da admissão na UTI) na análise de regressão logística múltipla binária (OR: 0,41; IC95%: 0,18-0,93;  $p=0,03$ ) (Tabela 5).

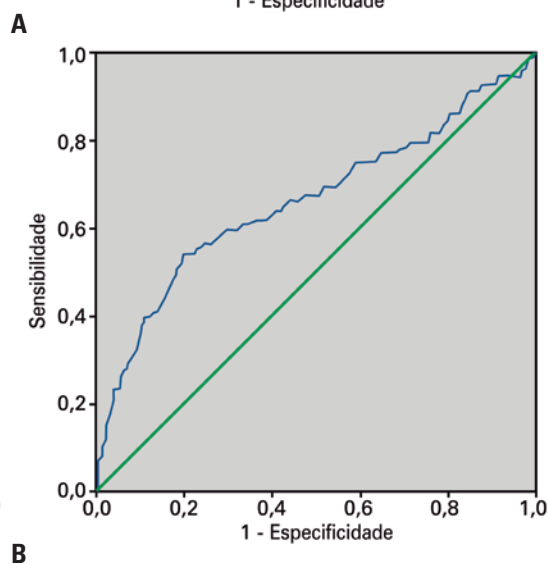
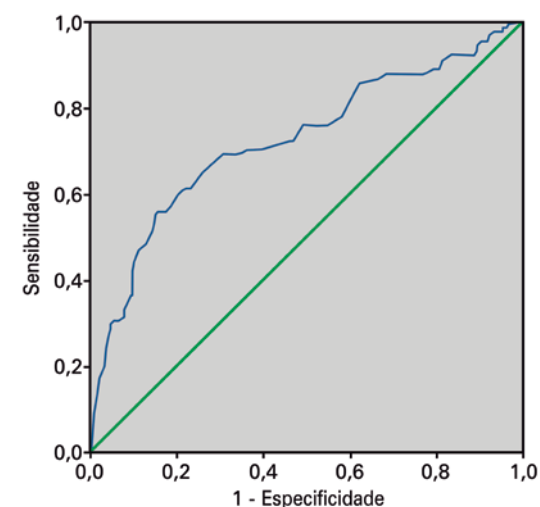
Além disso, os pacientes em uso de estatinas antes da hospitalização tiveram menor probabilidade de desenvolver sepse (OR: 0,4; IC95%: 0,22-0,71;  $p=0,02$ ) durante a permanência na UTI. Quando controlada para os principais fatores de confusão (sexo, idade, PCR, ventilação mecânica ou vasopressores durante a internação na UTI, diabetes, coronariopatia e TFG estimada), a relação continuou significativa (OR: 0,44; IC95%: 0,22-0,93;  $p=0,03$ ).



**Tabela 5.** Associação do uso de estatinas antes da admissão hospitalar e necessidade de terapia dialítica ou óbito durante internação na unidade de terapia intensiva

Terapia renal substitutiva e/ou óbito	OR	IC95%	Valor de p
Não ajustado	0,40	0,19-0,86	0,01
Ajustado para sexo	0,41	0,19-0,87	0,02
Ajustado para sexo e idade	0,41	0,19-0,89	0,02
Ajustado para sexo, idade e PCR	0,45	0,21-0,97	0,04
Ajustado para sexo, idade, PCR e ventilação mecânica na UTI	0,41	0,18-0,92	0,03
Ajustado para sexo, idade, PCR, ventilação mecânica e uso de vasopressores na UTI	0,40	0,17-0,90	0,02
Ajustado para sexo, idade, PCR, ventilação mecânica, uso de vasopressores na UTI e diabetes	0,41	0,18-0,93	0,03
Ajustado para sexo, idade, PCR, ventilação mecânica, uso de vasopressores na UTI, diabetes e coronariopatia	0,41	0,18-0,93	0,03
Ajustado para sexo, idade, PCR, ventilação mecânica, uso de vasopressores na UTI, diabetes, coronariopatia e TFGe	0,44	0,22-0,93	0,03

OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%; PCR: proteína C-reativa; UTI: unidade de terapia intensiva; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada.



**Figura 1.** Curvas ROC mostram a relação entre os níveis de lipoproteína de alta densidade e desfechos (A) e níveis de lipoproteína de baixa densidade e desfechos (B)

A relação entre as baixas concentrações de HDL-colesterol e o desfecho combinado (necessidade de TRS e/ou óbito) foi demonstrada na curva COR com a área sob a curva de 0,727 para HDL ( $p < 0,05$ ). Essa relação não foi observada entre as concentrações de LDL-colesterol e o desfecho estudado (Figura 1). A área sob a curva demonstra que concentrações mais baixas de lipoproteína de alta densidade e lipoproteína de baixa densidade foram associadas a uma incidência maior de necessidade de TRS e/ou mortalidade.

## DISCUSSÃO

A eficácia das estatinas na modificação dos riscos cardiovasculares já foi bem estabelecida, mesmo em pacientes com perfil lipídico normal, o que demonstra a importância dos efeitos pleiotrópicos desta classe de fármacos. Em nosso estudo, o uso de estatinas antes da admissão hospitalar foi associado a uma atenuação dos desfechos relativos à disfunção renal e à sepse na terapia intensiva. Há muitas semelhanças na patogênese da aterosclerose, da sepse e da LRA, incluindo inflamação e disfunção endotelial. A regulação de qualquer uma dessas vias pode explicar os efeitos benéficos do uso das estatinas em terapia intensiva.<sup>(6)</sup>

Os pacientes críticos desenvolvem alterações metabólicas, como resistência à insulina, perturbação do metabolismo do cortisol e modificação do perfil lipídico, devido à inflamação sistêmica. Essas modificações metabólicas são semelhantes àquelas vistas na síndrome metabólica tradicional e observadas tanto na fase aguda quanto na recuperação da inflamação sistêmica.<sup>(17)</sup>

Concentrações mais baixas de HDL-colesterol são marcadores de prognóstico negativo em pacientes críticos. Nosso estudo demonstrou claramente uma relação entre as concentrações de HDL-colesterol e o desfecho do paciente durante a permanência na UTI, em consonância com a hipótese da síndrome metabólica do paciente crítico. Esses marcadores são associados a uma maior necessidade de TRS e à maior mortalidade. Observamos também que os pacientes que desenvolveram LRA e precisaram de TRS tinham concentrações mais baixas de colesterol HDL no momento da admissão na UTI, e a magnitude da redução observada também demonstrou relação com prognósticos mais negativos. Relatos anteriores já tinham caracterizado a síndrome metabólica do paciente crítico como um quadro de hipertrigliceridemia e baixas concentrações de HDL-colesterol. Além disso, também já foi sugerido, em estudos anteriores, que a magnitude da alteração no perfil lipídico durante a inflamação sistêmica é proporcional à gravidade da resposta inflamatória e tem relação com o prognóstico do paciente.<sup>(17,18)</sup>

Murch et al., estudaram a fisiopatologia da síndrome metabólica do paciente crítico e demonstraram que as lipoproteínas neutralizam os lipopolissacarídeos e exercem ações anti-inflamatórias diretas, o que sugere que as partículas de HDL e LDL são reguladores importantes da resposta imunológica humana à endotoxemia.<sup>(19)</sup> Além disso, Wendel et al., já tinham demonstrado que os níveis séricos de triglicerídeos frequentemente aumentam em condições de inflamação sistêmica, como sepse, devido à diminuição da hidrólise de triglicerídeos e oxidação da gordura, levando à inflamação-resistência à insulina e amplificando a cascata inflamatória.<sup>(20)</sup>

Ainda, demonstramos que o uso de estatinas antes da admissão hospitalar esteve associado a taxas mais baixas de necessidade de TRS e/ou mortalidade. Durante a permanência na UTI, a LRA é um fator de risco bem conhecido para mortalidade, principalmente quando há necessidade de TRS. A LRA em pacientes críticos geralmente decorre de muitos fatores, como desidratação, nefrotoxicidade, inflamação e microtrombose. Muitos mecanismos podem explicar o efeito benéfico das estatinas nesse cenário. Nosso grupo já tinha demonstrado a reversão do desequilíbrio inflamatório no nível celular, proporcionado pela terapia com estatinas. Em estudo anterior, o tratamento de células mononucleares periféricas expostas a lipopolissacarídeos de pacientes críticos tratados com sinvastatina levou a uma redução na produção de interleucina 10 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), o que destaca o potencial imunomodulador desses agentes.

As estatinas modulam a função endotelial, promovendo a síntese da enzima óxido nítrico sintase, o que leva a um efeito vasodilatador e menos dano oxidativo. Estudos com modelos animais sugerem que as estatinas têm efeito inibitório sobre a aderência de leucócitos e a migração transendotelial de neutrófilos, modulando a resposta inflamatória.<sup>(11)</sup>

Em cenários agudos, estudos observacionais já demonstraram que a terapia com inibidores da HMG-CoA redutase está relacionada a uma incidência menor de LRAIC após angiografia e intervenção coronariana percutânea. O estudo PRATO-ACS também demonstrou relação da terapia com estatinas no momento da admissão com melhores desfechos renais e uma menor incidência de LRAIC.<sup>(14)</sup> As estatinas são capazes de reduzir a endocitose proteica no túbulo proximal, o que resulta em menos inflamação e lesão tubular. Há múltiplos mecanismos envolvidos na LRAIC, mas a inflamação desempenha um papel importante. É por isso que o efeito de redução da cascata inflamatória, proporcionado pela terapia com estatinas, pode ser responsável pela ação nefroprotetora dessa classe de fármacos. Da

mesma forma, o uso de estatinas antes da admissão hospitalar em pacientes críticos pode levar a melhores desfechos renais durante a permanência na UTI.

Em consonância com nossos dados, Singh et al., em metanálise, demonstraram redução de 33% no risco de TRS no grupo de pacientes que recebeu terapia com estatinas no pré-operatório, antes de cirurgia de revascularização miocárdica.<sup>(13)</sup> O uso pré-operatório de estatinas já foi associado à redução na incidência de infarto do miocárdio, AVC e fibrilação atrial no pós-operatório. Por outro lado, Prowle et al., em seu estudo duplo-cego, randomizado e controlado, não conseguiram detectar o efeito protetor da terapia com estatinas no perioperatório em relação à LRA após cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea.<sup>(21)</sup>

Em nosso estudo, como um desfecho secundário, constatamos que o uso pré-hospitalar de estatinas foi associado à menor taxa de sepse durante a internação na UTI, já que essa classe de medicamentos consegue modular a resposta inflamatória em suas fases iniciais, quando ainda não se estabeleceu a disfunção orgânica. Nosso grupo já mostrara que células mononucleares do sangue periférico isoladas de pacientes críticos com LRA, quando tratadas com sinvastatina, apresentaram menor produção de TNF- $\alpha$  que a do Grupo Controle saudável. As evidências atualmente disponíveis sugerem, conforme visto em nosso estudo, que os efeitos pleiotrópicos das estatinas poderiam ser benéficos durante a sepse. Na verdade, Feng et al., demonstraram que, em pacientes com sepse tratados com rosuvastatina como referência, a atorvastatina e a sinvastatina tiveram eficácia superior na prevenção de mortalidade.<sup>(22-30)</sup> Além disso, Craig et al., reportaram, em estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, que alguns componentes do escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), como os renais, cardiovasculares e de coagulação, apresentaram melhora após 14 dias no grupo tratado com sinvastatina. Considera-se que essa melhora na disfunção de órgãos tem relação com o efeito das estatinas na preservação da função endotelial.<sup>(31)</sup>

### Limitações

Este estudo demonstrou evidências de efeito benéfico com o uso de estatinas em pacientes críticos. Nossos resultados foram predominantemente gerados com base em uma análise prospectiva, mas alguns fatores de confusão não puderam ser medidos. Nosso estudo também teve amostra pequena de pacientes, o que pode contribuir para limitações estatísticas. A heterogeneidade do tipo e do esquema de administração das estatinas usadas pelos pacientes do estudo também pode gerar

dificuldades de análise. Tratou-se também de um estudo unicêntrico, restrito primordialmente a pacientes com patologias clínicas.

Estudos clínicos prospectivos de grande escala ainda são necessários para aprofundar nosso conhecimento neste campo. Além disso, ainda não estão claros o alcance e o tipo de efeitos colaterais que as estatinas podem ter em pacientes críticos.

## CONCLUSÃO

Os pacientes críticos apresentam modificações peculiares no perfil lipídico, intimamente relacionadas à magnitude da resposta inflamatória, levando ao quadro conhecido como síndrome metabólica da unidade de terapia intensiva. A terapia com estatinas antes da admissão hospitalar foi associada a melhores desfechos durante a internação na unidade de terapia intensiva, como um menor risco de necessidade de terapia renal substitutiva e/ou menor mortalidade, provavelmente devido aos efeitos pleiotrópicos da terapia sobre a inflamação, a regulação endotelial e os danos causados por estresse oxidativo.

## AGRADECIMENTOS

À Coordenação de Apoio de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Nenhum dos autores tem conflito de interesse, em termos pessoais ou financeiros.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

IM e MCB fizeram o desenho da pesquisa; IM e BMQ realizaram a pesquisa; BMQ, MSDJR, JCMM e OFPS prepararam os materiais essenciais; IM, MCB e BMQ analisaram os dados ou realizaram análise estatística; IM redigiu o artigo; IM e MCB foram os principais responsáveis pelo conteúdo final. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

## INFORMAÇÃO DOS AUTORES

Malbouisson I: <http://orcid.org/0000-0002-7873-7681>  
 Quinto BM: <http://orcid.org/0000-0003-4934-7964>  
 Durão Junior MS: <http://orcid.org/0000-0001-6044-6694>  
 Monte JC: <http://orcid.org/0000-0002-3315-5928>  
 Santos OF: <http://orcid.org/0000-0002-8731-1201>  
 Narciso RC: <http://orcid.org/0000-0002-2298-5723>  
 Dalboni MA: <http://orcid.org/0000-0002-9282-7181>  
 Batista MC: <http://orcid.org/0000-0002-1399-0969>

## REFERÊNCIAS

- Aleman L, Guerrero J. [Sepsis hyperglycemia in the ICU: from the mechanism to the clinic]. *Rev Med Chil.* 2018;146(4):502-10. Spanish.
- Carroll MD, Lacher DA, Sorlie PD, Cleeman JI, Gordon DJ, Wolz M, et al. Trends in serum lipids and lipoproteins of adults, 1960-2002. *JAMA.* 2005;294(14):1773-81.
- Farzadfar F, Finucane MM, Danaei G, Pelizzari PM, Cowan MJ, Paciorek CJ, Singh GM, Lin JK, Stevens GA, Riley LM, Ezzati M; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Cholesterol). National, regional, and global trends in serum total cholesterol since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 321 country-years and 3.0 million participants. *Lancet.* 2011;377(9765):578-86.
- Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA.* 1986;256(20):2823-8.
- Gotto AM Jr, Moon JE, Moon P. Recent clinical studies of the effects of lipid-modifying therapies. *Am J Cardiol.* 2012;110(1 Suppl):15A-26A. Review.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2195-207.
- Rosenson RS, Tangney CC, Casey LC. Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin. *Lancet.* 1999;353(9157):983-4.
- Wu Z, Camargo CA Jr, Khaw KT, Waayer D, Lawes CM, Toop L, et al. Effects of vitamin D supplementation on adherence to and persistence with long-term statin therapy: secondary analysis from the randomized, double-blind, placebo-controlled ViDA study. *Atherosclerosis.* 2018;273:59-66.
- Steiner S, Speidl WS, Pleiner J, Seidinger D, Zorn G, Kaun C, et al. Simvastatin blunts endotoxin-induced tissue factor in vivo. *Circulation.* 2005;111(14):1841-6.
- Quist-Paulsen P. Statins and inflammation: an update. *Curr Opin Cardiol.* 2010;25(4):399-405. Review.
- Blum A, Shamburek R. The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation, immunomodulation and thrombogenesis. *Atherosclerosis.* 2009;203(2):325-30.
- Montecucco F, Mach F. Update on statin-mediated anti-inflammatory activities in atherosclerosis. *Semin Immunopathol.* 2009;31(1):127-42. Review.
- Singh I, Rajagopalan S, Srinivasan A, Achuthan S, Dhamija P, Hota D, et al. Preoperative statin therapy is associated with lower requirement of renal replacement therapy in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of observational studies. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17(2):345-52.
- Leoncini M, Toso A, Maioli M, Tropeano F, Villani S, Bellandi F. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: results from the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(1):71-9.
- Ray KK, Cannon CP, Ganz P. Beyond lipid lowering: what have we learned about the benefits of statins from the acute coronary syndromes trials? *Am J Cardiol.* 2006;98(11A):18P-25P. Review.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31.
- Green P, Theilla M, Singer P. Lipid metabolism in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2016;19(2):111-5.
- De Loecker I, Preiser JC. Statins in the critically ill. *Ann Intensive Care.* 2012;2(1):19.
- Murch O, Collin M, Hinds CJ, Thiemermann C. Lipoproteins in inflammation and sepsis. I. Basic science. *Intensive Care Med.* 2007;33(1):13-24. Review.

20. Wendel M, Paul R, Heller AR. Lipoproteins in inflammation and sepsis. II. Clinical aspects. *Intensive Care Med.* 2007;33(1):25-35. Review.
21. Prowle JR, Calzavacca P, Licari E, Ligabo EV, Echeverri JE, Haase M, et al. Pilot double-blind, randomized controlled trial of short-term atorvastatin for prevention of acute kidney injury after cardiac surgery. *Nephrology (Carlton).* 2012;17(3):215-24.
22. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Sillesen H, Nordestgaard BG. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med.* 2008;359(18):1897-908.
23. Christensen S, Thomsen RW, Johansen MB, Pedersen L, Jensen R, Larsen KM, et al. Preadmission statin use and one-year mortality among patients in intensive care - a cohort study. *Crit Care.* 2010;14(2):R29.
24. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580-637.
25. Mermis JD, Simpson SQ. HMG-CoA Reductase inhibitors for prevention and treatment of severe sepsis. *Curr Infect Dis Rep.* 2012;14(5):484-92.
26. Lee CC, Lee MG, Hsu TC, Porta L, Chang SS, Yo CH, et al. A population-based cohort study on the drug-specific effect of statins on sepsis outcome. *Chest.* 2018;153(4):805-15.
27. Feng Y. Efficacy of statin therapy in patients with acute respiratory distress syndrome/acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(10):3190-8.
28. Ferrari GL, Quinto BM, Queiroz KC, Iizuka IJ, Monte JC, Dalboni MA, et al. Effects of simvastatin on cytokines secretion from mononuclear cells from critically ill patients with acute kidney injury. *Cytokine.* 2011;54(2):144-8.
29. O'Neal HR Jr, Koyama T, Koehler EA, Siew E, Curtis BR, Fremont RD, et al. Prehospital statin and aspirin use and the prevalence of severe sepsis and acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2011;39(6):1343-50.
30. Golab-Janowska M, Paczkowska E, Machalinski B, Meller A, Kotlega D, Safranow K, et al. Statins Therapy is Associated with Increased Populations of Early Endothelial Progenitor (CD133+/VEGFR2+) and Endothelial (CD34-/CD133-/VEGFR2+) Cells in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Curr Neurovasc Res.* 2018;15(2):120-8.
31. Craig TR, Duffy MJ, Shyamsundar M, McDowell C, O'Kane CM, Elborn JS, et al. A randomized clinical trial of hydroxymethylglutaryl- coenzyme a reductase inhibition for acute lung injury (The HARP Study). *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(5):620-6. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(10):1199-200.