



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

GUSTAVO ARAÚJO MENDES
MARIA EDUARDA A. S. DE AZEVEDO

**ANÁLISE COMPARATIVA DA UTILIZAÇÃO DA METODOLOGIA DE FRIEDEWALD
E A DE MARTIN NA AVALIAÇÃO DE PERFIL LIPÍDICO EM PACIENTES DO
CENTRO DE ATENDIMENTO COMUNITÁRIO DO UNICEUB (CAC)**

BRASÍLIA

2020



GUSTAVO ARAÚJO MENDES
MARIA EDUARDA A. S. DE AZEVEDO

**ANÁLISE COMPARATIVA DA UTILIZAÇÃO DA METODOLOGIA DE FRIEDEWALD
E A DE MARTIN NA AVALIAÇÃO DE PERFIL LIPÍDICO EM PACIENTES DO
CENTRO DE ATENDIMENTO COMUNITÁRIO DO UnICEUB (CAC)**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e Pesquisa.

Orientação: Tania Cristina Santos Andrade

BRASÍLIA

2020

AGRADECIMENTOS

Primeiramente à Deus, pelo dom da vida e por nos ter proporcionado o caminho da perseverança e sabedoria para chegar até aqui.

Aos nossos pais, por todo o apoio e paciência, contribuindo diretamente para que nós tivéssemos um caminho mais fácil durante todo o período de construção da pesquisa.

À nossa orientadora, Tania Andrade, que sempre esteve disposta a nos ajudar, contribuir e aconselhar, mas que também nos deu todo o apoio moral e emocional necessário para que este trabalho fosse excelente.

À nossa instituição acadêmica, por nos proporcionar todas as ferramentas que nos serviram de base para a construção desta pesquisa.

Àqueles que de forma direta ou indireta colaboraram para que a realização deste trabalho se concretizasse e que, portanto, foram fundamentais. Assim, aqui expressamos a nossa sincera gratidão.

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo.
Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas
admiráveis.”

José de Alencar

RESUMO

As lipoproteínas são substâncias plasmáticas que carregam colesterol em diferentes densidades. A lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e da lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL-c) têm importâncias clínicas significativas, pois, quando elevadas, podem desencadear doenças arteriais coronarianas. A concentração dessas substâncias é obtida por cálculos matemáticos, mas devido à essa grande importância clínica, é exigido resultados precisos. O presente estudo tem como objetivo comparar estatisticamente os valores de LDL-c e VLDL-c obtidos pela equação de Friedewald e os obtidos pela fórmula de Martin a partir de prontuários coletados no Laboratório-Escola de Análises Clínicas do UniCEUB (CAC). Foram analisados 509 pacientes, sendo 349 do gênero feminino (68,6%) e 160 do gênero masculino (31,4%). A análise por teste-t pareado nos evidenciou que há diferença estatística significativa entre as estimativas de LDL-c pelas duas metodologias (média(m) = 22 mg/dL; média(f) = 23 mg/dL; $t = 4,1$; $p < 0,0001$). Também houve diferença para o VLDL-c (média(m) = 115 mg/dL; média(f) = 114 mg/dL; $t = 4,8$; $p < 0,0001$). A mesma situação se observou ao comparar os LDL-c de pacientes com TG < 150 (desejável) e os com TG > 150 (diferente do desejável), sendo os índices estatísticos, respectivamente, (média(m) = 115 mg/dL; média(f) = 111 mg/dL; $t = 6,9$; $p < 0,0001$) e (média(m) = 133 mg/dL; média(f) = 126 mg/dL; $t = 12,7$; $p < 0,0001$). Além da relevância estatística apresentada, este estudo também demonstrou que há relevância clínica significativa se utilizarmos a metodologia de Martin em detrimento da anterior. Dos 509 pacientes, a metodologia de Friedewald subestimou os valores de LDL-c de 28 pacientes, classificando-os em um grupo de risco inferior, assim como também superestimou os valores de LDL-c de 19 pacientes, classificando-os em um grupo de risco superior. Além disso, também superestimou os valores de VLDL-c de 34 pacientes. Esses vieses acarretam impacto na vida dessas pessoas, tendo em vista que receberiam diagnóstico e terapêutica diferentes se utilizassem métodos diferentes. Portanto, conforme a relevância estatística e clínica, a metodologia de Friedewald pode ser substituída pela de Martin sem prejuízo à confiabilidade dos resultados de perfil lipídico apresentados na rotina laboratorial.

Palavras-Chave: Doença coronariana. LDL colesterol. VLDL colesterol.

SUMÁRIO

| | |
|------------------------------|----|
| INTRODUÇÃO | 5 |
| FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA | 6 |
| MÉTODO | 11 |
| RESULTADOS E DISCUSSÃO | 14 |
| CONSIDERAÇÕES FINAIS | 20 |
| REFERÊNCIAS | 21 |

INTRODUÇÃO

Os lipídios são substâncias adquiridas por via alimentar que exercem grande importância no corpo humano. Podem ser classificados como fosfolípidos, colesterol e triglicerídeos (TG) (FREITAS et al., 2013).

As lipoproteínas são complexos moleculares que funcionam como transportadores de lipídeos pela corrente sanguínea. Suas formas estruturais são semelhantes, mas se divergem pela densidade de lipídios carregados por cada uma das moléculas. São divididas em: quilomícrons, partículas remanescentes de quilomícrons, lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), lipoproteína (a), lipoproteínas de densidade baixa (LDL), lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), lipoproteínas de alta densidade (HDL) (CARVAJAL, 2014).

O perfil lipídico é um parâmetro que utiliza os valores das concentrações dessas substâncias lipoproteicas para identificar possíveis riscos de um indivíduo desenvolver doenças circulantes (TRINDADE, 2017). As dislipidemias são representadas por distúrbios lipídicos do sangue, podendo ter causas genéticas ou adquiridas (COELHO et al., 2005).

Estudos demonstram que os níveis aumentados de colesterol conjugado às lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) podem aumentar os riscos de desenvolver doença arterial coronariana. Essa relação tornou-se preocupante, tendo em vista que a doença é a principal causa do número de mortes em adultos (CÓRDOVA et al., 2004).

Por conta da crescente preocupação com as doenças cardiovasculares e sua relação com as moléculas lipoproteicas do sangue, tornou-se importante avaliar laboratorialmente os níveis dessas substâncias (ARAKI; BARROS; SANTOS, 2010). O exame de perfil lipídico consiste na dosagem de Colesterol Total (CT), HDL colesterol (HDL-c) e Triglicerídeos (TG), enquanto VLDL colesterol (VLDL-c) e LDL colesterol (LDL-c) podem ser calculados através das equações de proporcionalidade de Friedewald, reduzindo custos laboratoriais e tornando a rotina de perfil lipídico mais viável. Vale ressaltar que os quilomícrons, as partículas remanescentes, a lipoproteína (a) e o IDL não são considerados no exame de lipidograma, seja por não fornecerem relevância clínica suficiente, se apresentarem em baixa concentração na circulação ou por serem metabolizados rapidamente, não permitindo a dosagem (TRINDADE, 2017).

Friedewald, através de ensaios clínicos e estudos populacionais, observou que os valores de VLDL-c se apresentavam sempre como a quinta parte da concentração de

triglicerídeos, formando o que é conhecido como a equação de Friedewald ($[VLDL-c] = [TG]/5$). Em seguida, os resultados da equação seriam utilizados para estimar a concentração de LDL-c, descrita pela fórmula: $[LDL-c] = [CT] - ([HDL-c] + [VLDL-c])$ (FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON, 1972).

Martin, por sua vez, observou que essa equação depende de algumas situações para validá-la com a exatidão apropriada, que são: os pacientes não podem ser portadores de hiperlipoproteinemia tipo III e/ou ter concentração de TG > 400 mg/dL. Além disso, foi observado que a fórmula subestima os valores reais de LDL-c quando estes são menores que 100 mg/dL (FALUDI et al., 2017). Portanto, buscando solucionar as limitações da equação, Martin substituiu a constante “5” por uma variável que oscila conforme condições específicas, afirmando que a substituição garantiria maior acurácia aos resultados de LDL-c e VLDL-c (MARTIN, 2013).

Tendo em vista a importância clínica, jurídica e de saúde pública em garantir confiabilidade nos resultados de perfil lipídico, este estudo busca comparar as metodologias de Friedewald e de Martin, verificando o possível impacto na análise de risco dos pacientes, demonstrando aos laboratórios clínicos, através de estatísticas, a possibilidade de substituir uma metodologia pela outra, com base nos casos dos pacientes estudados.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Lipídeos e lipoproteínas

Os lipídios são substâncias adquiridas por via alimentar que exercem grande importância no corpo humano. As principais moléculas são os fosfolipídios, que constituem componentes estruturais das células, e o colesterol, essencial na formação de hormônios esteroides, ativação de enzimas, ácidos biliares e vitamina D. Os triglicerídeos, estruturados por uma molécula de glicerol e três de ácidos graxos, funcionam como fonte de estoque energético, sendo armazenados no tecido adiposo e nos músculos (FREITAS et al., 2013).

As lipoproteínas são complexos moleculares que funcionam como transportadores de lipídeos pela corrente sanguínea. Suas formas estruturais são semelhantes, divergindo entre a densidade de lipídeos carregados pelas moléculas. O intestino é responsável por produzir os quilomícrons e poucas lipoproteínas de alta densidade (HDL), o fígado produz

lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), lipoproteína (a) e a maior parte dos HDLs, enquanto o plasma sanguíneo gera as lipoproteínas de densidade intermediária e baixa, IDL e LDL, respectivamente (CARVAJAL, 2014).

As apolipoproteínas (apo) são a parte proteica das lipoproteínas. São responsáveis pelo fortalecimento de sua estrutura e que têm diversas finalidades no metabolismo lipídico (FORTI; DIAMENT, 2007). Em razão do alto custo e da pequena informação clínica que essas proteínas fornecem, sua dosagem não é incluída nos exames básicos de rotina laboratorial para avaliação de riscos cardiovasculares (BARTER, et al., 2006; WALLDIUS; JUNGNER, 2004). Alguns estudos demonstraram o papel das apolipoproteínas A e B e da sua relação (Apo B/Apo A) na avaliação do risco cardiovascular. Uma relação Apo B/Apo A alta é tida como forte prognóstico para Doença Arterial Coronariana (DAC) (BACHORICK, et al., 1997; SNIDERMAN, et al., 2003).

A apolipoproteína A-I (apo A-I) é o maior constituinte da partícula de lipoproteína de alta densidade (HDL), correspondendo cerca de 45% da sua massa molecular, e funciona como cofator para a enzima lecitina colesterol acil transferase, e também como mediador na transferência do colesterol das células para as partículas de HDL, processos significativos para o transporte reverso do colesterol para o fígado (FRANK; MARCEL, 2007). A apolipoproteína B (apo B) está presente nos quilomícrons como apo B-48 e nas lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), lipoproteína de densidade intermediária (IDL), e lipoproteína de baixa densidade (LDL) como apo B-100, que é encarregado de realizar a ligação da lipoproteína ao seu receptor tecidual específico (PACKARD; SHEPHERD, 2007).

A apo B é a principal proteína funcional para o transporte de colesterol para as células periféricas (RIFAI; BACHORICK; ALBERTS, 2007). Cerca de 90% da proteína na LDL se constitui de apo B (WALLDIUS; JUNGNER, 2006).

Doenças coronarianas

As doenças cardiovasculares são as principais causas de mortalidades no mundo. Dentre estas, destaca-se a aterosclerose, doença inflamatória ativa e crônica, que é desencadeada a partir da primeira década de vida. Se desenvolve em um extenso período sem que o indivíduo apresente sintomas, definido por uma alteração dos endotélios,

processo inflamatório e bloqueio gradual da luz arterial por placas de gordura e trombos (KERBER; ANTUNES; CAVALETT, 2010).

A aterosclerose inicia-se quando uma agressão atinge a camada mais íntima das artérias de médio e grande calibre do endotélio vascular (ROSS, 1999). O início da doença se dá na infância, porém, os sintomas são detectados mais tardios, na idade adulta ou na terceira idade, quando ocorrem lesões graves e os órgãos são afetados (STARY, 1995).

Os sintomas da doença aterosclerótica são mais frequentes nas artérias que irrigam o coração, o cérebro, os rins, as extremidades e o intestino delgado. Infarto do miocárdio, infarto cerebral e aneurisma da aorta, são as mais graves consequências dessa doença. Além do mais, a atenuação na irrigação sanguínea pode levar à gangrena dos membros inferiores ou à isquemia mesentérica (STRONG, 1992).

Faixa etária

A incidência de doenças cardiovasculares aumenta significativamente conforme o envelhecimento, sendo mais prevalente em idosos. Isso se deve às sucessivas alterações homeostáticas e teciduais que facilitam o surgimento dessas doenças. A primeira alteração é o enrijecimento arterial, um processo decorrente do rompimento progressivo das fibras elásticas e da substituição destas por fibras colágenas, mais rígidas e menos complacentes. O envelhecimento também causa redução da sensibilidade dos receptores beta-adrenérgicos, diminuindo a resposta vasodilatadora. Esses fatores reduzem a motilidade sanguínea, prejudicando a pressão sistólica e facilitando a deposição de ateromas nos vasos sanguíneos. Como mecanismo de compensação, o coração eleva a pressão arterial drasticamente, o que pode gerar graves consequências em vários órgãos vitais do corpo, inclusive no próprio coração (WAJNGARTEN, 2010).

Porém, mesmo que as patologias sejam mais incidentemente manifestadas em indivíduos mais velhos, é atestado que o desenvolvimento da doença coronariana inicia-se desde a infância, pois cerca de 50% das crianças com menos de um ano de idade já têm lesões na aorta causadas por aterosclerose e a partir dos dez anos elas apresentam grande quantidade de fragmentos gordurosos ao longo dos vasos sanguíneos (SCHERR; MAGALHÃES; MALHEIROS, 2007).

Importância do perfil lipídico

O exame de perfil lipídico é essencial na identificação e acompanhamento de processos dislipidêmicos, evitando possíveis agravamentos futuros, como também é utilizado para embasar formas de tratamento, sejam dietéticas, medicamentosas ou cirúrgicas (MOURA et al., 2000). Devido à crescente preocupação com o aumento da incidência de doenças cardiovasculares no mundo todo e sua relação com as moléculas lipoproteicas do sangue, tornou-se importante avaliar laboratorialmente os níveis dessas substâncias (ARAKI; BARROS; SANTOS, 2010).

O perfil lipídico engloba a dosagem de CT, HDL-c e TG, além dos cálculos estimativos da concentração de VLDL-c, LDL-c e do Colesterol não HDL (não-HDL-c). Uma vez o perfil lipídico identificado, é possível detectar possíveis riscos de desenvolvimento de dislipidemias e doenças coronarianas, além de permitir estabelecer um plano terapêutico mais oportuno para o paciente avaliado (XAVIER et al., 2013).

Quando identificadas as dislipidemias, estas podem ser classificadas pelos diferentes tipos: a) hipercolesterolemia isolada, quando há elevação do padrão de normalidade de CT; b) hipertrigliceridemia isolada, elevação de TG; c) hiperlipidemia mista, valores aumentados de ambos CT e TG; d) diminuição isolada do HDL-c; e) diminuição do HDL-c com aumento do LDL-c e/ou TG (SANTOS; GUIMARAES; DIAMENT, 1999).

A avaliação da concentração de colesterol na corrente sanguínea é frequentemente solicitada em exames de rotina de idosos (WAJNGARTEN, 2010). Porém, vários estudos apontam que o lipidograma tem uma enorme relevância clínica também em jovens, pois, mesmo nos primeiros anos de vida, estrias gordurosas já podem ser encontradas nos capilares, e essas serão precursoras das placas ateroscleróticas (ZAT; HADAS, 2013).

Alguns pesquisadores também observaram que 1 a cada 2 crianças com 75% de CT na circulação apresentarão LDL elevado em até 15 anos posteriores, além de manifestarem calibres maiores nas artérias durante a fase adulta. Por essa razão, a solicitação de perfis lipídicos desde a infância tem se tornado cada vez mais comum, podendo detectar precocemente situações de dislipidemia em jovens, o que o torna um eficiente método preditivo de doenças coronarianas (ARAKI; BARROS; SANTOS, 2010).

LDL-c: Dosagem direta x Friedewald x Martin

Os índices de aterogênicos são fortemente considerados ao diagnosticar um paciente com hipercolesterolemia, tornando-o alvo primário no tratamento para a redução do colesterol sérico. Para dosar a lipoproteína LDL-c era utilizada a técnica de ultracentrifugação, que, mesmo sendo considerada padrão-ouro, é um procedimento lento e caro, ao ponto de dificultar a rotina laboratorial, tornando-a inviável quando executada em alta escala. Por essa razão, por volta de 1970, Friedewald e outros criaram uma equação estimativa para os valores de VLDL-c e LDL-c. A metodologia obteve um destaque científico tão considerável que ainda é utilizada na atualidade (VIEIRA et al., 2016).

Apesar da equação de Friedewald ser simples e conveniente, algumas condições são necessárias para validá-la com a exatidão aceitável. Os pacientes não podem ser portadores de hiperlipoproteinemia tipo III, apresentando beta-VLDL nas amostras; e, também, a concentração de triglicerídeos não pode exceder 400 mg/dL. Além disso, foi observado que a fórmula subestima os valores reais de LDL-c quando estes são menores que 100 mg/dL (FALUDI et al., 2017).

A metodologia de Friedewald eventualmente substituiu a técnica de ultracentrifugação na prática bioquímica, porém, foi observado através de estudos que a aplicação de um fator universal para cálculo de VLDL-c e LDL-c em pessoas fisiologicamente muito diferentes reduz a acurácia dos resultados, tendo em vista que fator de 5 (usado na fórmula de Friedewald) despreza quaisquer variações de proporcionalidade que possam haver entre TG e VLDL-c, seja por fatores genéticos ou ambientais, como estilo de vida e hábitos alimentares. Alguns cientistas até propuseram novas constantes que se adequassem à singularidade populacional dos seus países, mas que, todavia, ainda não abordavam questões interindividuais (MARTIN, 2013).

Os estudos publicados tentaram corrigir as falhas da equação de Friedewald, mas nenhum forneceu evidências suficientes para substituir a fórmula anterior. Até que, recentemente, o pesquisador Martin propôs um novo modelo de cálculo que reparasse as limitações da metodologia de Friedewald, afirmando tornar o novo método de cálculo muito mais confiável e exato em relação aos resultados obtidos por técnica de ultracentrifugação (TRINDADE, 2017). A nova fórmula introduziu o conceito não-HDL-c, calculado pela subtração do colesterol total pelo HDL-c. Trata-se das partículas lipoproteicas relacionadas

ao transporte de colesterol na corrente sanguínea que têm potencial aterogênico (MORA; BURING; RIDKER, 2014).

A fórmula de Martin é descrita como: $[LDL-c] = [CT] - ([HDL-c] + [TG]/f)$, sendo f uma variável escalonada obtida a partir da relação TG x não-HDL-c. Esse método corrige Friedewald, substituindo a proporção 1:5 por uma variação condicional. Com isso, foi possível diminuir as divergências entre os resultados calculados e os reais, além de tornar a interpretação mais estável e menos indutivo ao erro, sem que haja um limite de [TG] (< 400 mg/dL) para tornar o cálculo válido (JÚNIOR, 2018).

MÉTODO

Este trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética do UniCEUB, no dia 10 de setembro de 2019, estando registrado sob o CAAE 17702619.6.0000.0023.

Os resultados de perfil lipídico foram coletados através dos prontuários dos pacientes que realizaram este exame no Laboratório-Escola de Análises Clínicas do UniCEUB (CAC). Também foram coletados os dados de gênero, idade e relato de algum quadro clínico de dislipidemias previamente diagnosticado. Esta pesquisa avaliou os prontuários de pacientes atendidos entre setembro de 2019 e julho de 2020.

Os dados relativos ao cadastro dos pacientes, onde buscou-se gênero, idade e os lipidogramas foram coletados pelos pesquisadores para que ambos pudessem processar essas informações e, subsequentemente, elaborar as análises mais pertinentes à pesquisa. Após a conclusão do processamento, este material foi devolvido, ficando sob a guarda da orientadora.

A seleção dos prontuários foi contínua, seguindo a ordem crescente da inscrição dos pacientes no cadastro de exames. A busca foi objetiva aos pacientes que realizaram lipidograma no laboratório. Como critério de exclusão, não foram usados prontuários em que houve erros na disposição dos dados requeridos por esta pesquisa; esses casos também não foram incluídos na amostra para fins de contagem. As coletas de dados ocorreram conforme disponibilidade e autorização prévia de algum responsável técnico do laboratório.

Os valores dos índices de perfil lipídico coletados foram colocados em uma planilha do Excel para calcular os valores de VLDL-c e LDL-c pela fórmula de Friedewald: $([TG]/5)$ e $([CT] - ([HDL-c] + [TG]/5))$, respectivamente; e pela fórmula de Martin: $([TG]/f)$ e $([CT] -$

([HDL-c] + [TG/f]), respectivamente. A fórmula de Friedewald foi aplicada automaticamente por meio da programação da equação simples no Excel, enquanto a fórmula de Martin foi aplicada a partir de equações condicionais baseadas na tabela de Martin, esta inserida no próprio Excel. Os valores de referência utilizados para avaliação de risco dislipidêmico são os padronizados pela Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose, publicada em 2017 pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (Tabela 1).

Tabela 1: Valores referenciais de perfil lipídico.

| Lipídeos | Valores (mg/dL) | Categoria |
|-----------------|------------------------|------------------|
| CT | < 200 | Desejável |
| | 200 - 239 | Limítrofe |
| | ≥ 240 | Alto |
| LDL-c | < 100 | Ótimo |
| | 100 - 129 | Desejável |
| | 130 - 150 | Limítrofe |
| | 160 - 189 | Alto |
| | ≥ 190 | Muito alto |
| HDL-c | > 60 | Desejável |
| | < 40 | Baixo |
| TG | < 150 | Desejável |
| | 150 - 200 | Limítrofe |
| | 200 - 499 | Alto |
| | ≥ 500 | Muito alto |
| Não-HDL-c | < 130 | Ótimo |
| | 130 - 159 | Desejável |
| | 160 - 189 | Alto |
| | ≥ 190 | Muito alto |

Em seguida, foram selecionados pacientes com TG < 150 mg/dL para se obter a média aritmética dos valores de LDL-c por ambas as metodologias: Friedewald e Martin. Essas médias foram comparadas, a fim de avaliar se as metodologias forneceriam valores médios semelhantes ou discrepantes. O mesmo procedimento foi aplicado aos prontuários com TG > 150 mg/dL. Após a conclusão da planilha e dos procedimentos manuais, os dados foram analisados estatisticamente.

A análise estatística foi feita com o auxílio do programa BioEstat 5.3[®], desenvolvido e distribuído gratuitamente pelo Instituto Mamirauá, no qual utilizamos o Teste-t de Student com amostras pareadas, desenvolvido por William Sealy Gosset. Este teste nos mostrou o valor da estatística “t”, o valor de “p” (bilateral) e o grau de liberdade, que foram utilizados para demonstrar confiabilidade estatística e para rejeitar ou confirmar a hipótese nula.

As referências literárias sobre doenças coronarianas e as metodologias para lipidograma foram extraídas a partir das bases de dados SciELO, Google Acadêmico, PubMed e dos repositórios da Sociedade Brasileira de Cardiologia, da Universidade de São Paulo, da Universidade do Rio Grande do Sul e da Universidade de Oxford, que são referências nacionais e internacionais em publicações de estudos científicos do gênero. Além disso, foram utilizadas tanto na língua portuguesa quanto na língua inglesa as palavras chave “doenças coronarianas”, “lipoproteínas”, “lipidograma”, “perfil lipídico”, “metodologia de Friedewald” e “metodologia de Martin” para melhor precisão na busca de resultados.

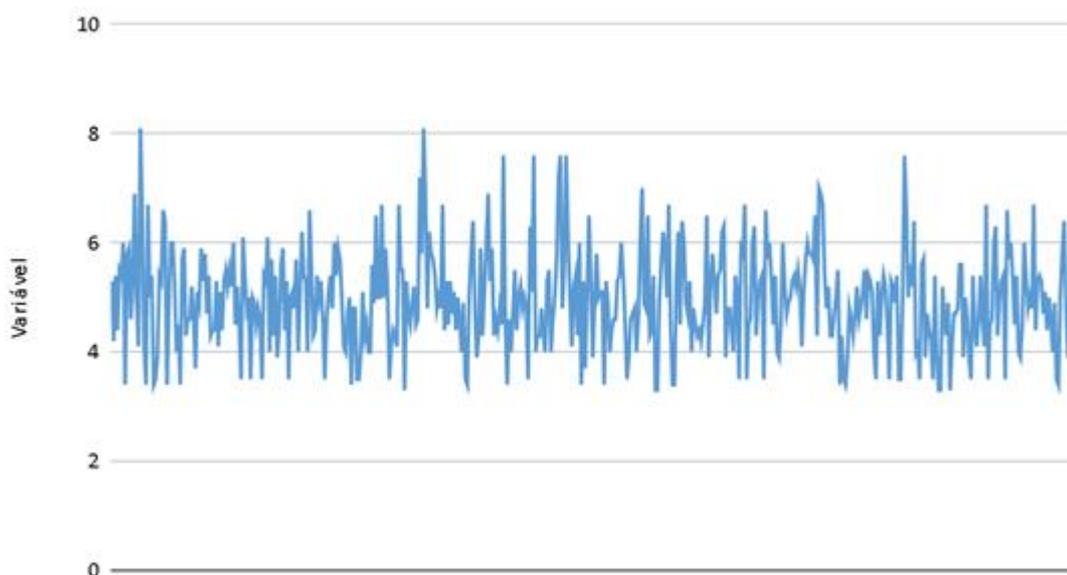
Todas as apreciações bibliográficas que serviram de base para a elaboração do corpo literário foram selecionadas a partir de critérios de atualidade. O intervalo de seleção está entre os anos 2010 e 2020, pois foi definido um limite de 10 anos até o ano de conclusão da pesquisa. Porém, algumas publicações mais antigas foram excepcionalmente utilizadas por serem consideradas parte essencial da fundamentação teórica e para melhor completude do tema abordado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No total, foram coletados dados de 509 pacientes, sendo 349 do gênero feminino (68,6%) e 160 do gênero masculino (31,4%). A amostra é composta por pessoas entre 3 e 94 anos de idade, tendo a média (\pm desvio padrão) das idades em 45,4 (\pm 16,9) anos.

Friedewald considerava que os valores de VLDL-c seriam proporcionais aos valores de TG, mais precisamente equivalentes a 20% da concentração de TG, ou seja, TG/5, tornando o denominador “5” uma constante para o cálculo de VLDL-c (JÚNIOR, 2018). Martin, por sua vez, propôs que os valores sejam obtidos a partir da relação entre a concentração do TG e dos colesteróis desfavoráveis (não-HDL-c). Isso tornou a constante “5” uma variável que pertence a números entre 3,1 e 11,9, gerando considerável diferença no resultado final de VLDL-c e LDL-c (MARTIN, 2013; MORA; BURING; RIDKER, 2014). Essa variação foi verificada ao utilizar a metodologia de Martin nos lipidogramas analisados nesta pesquisa, obtendo variáveis entre 3,3 (mínimo) e 8,1 (máximo), assim como apresentado o Gráfico 1.

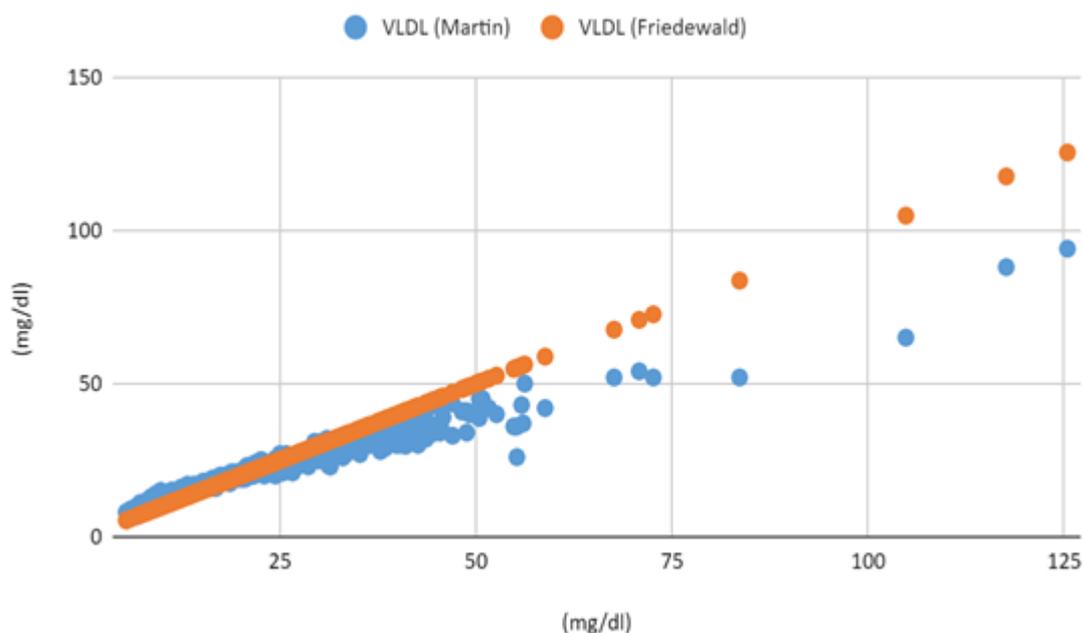
Gráfico 1: Oscilação das variáveis obtidas pela metodologia de Martin, com base na amostra de perfis lipídicos coletada.



A média das variáveis de Martin na amostra analisada foi de 4,9 (desvio padrão de $\pm 0,9\%$), isto significou que, ao utilizarmos Martin, a proporção de VLDL-c se tornou em média 19,6% da concentração de TG, diferente dos 20% proposto pela equação de Friedewald.

Foi observado que a substituição da constante “5” para a variável “f” gera impacto na concentração de VLDL-c (MARTIN, 2013). Essas mudanças podem ser visualizadas no Gráfico 2, no qual apresenta a dispersão entre os valores de VLDL-c obtidos por uma metodologia e a outra a partir do grupo de valores analisados.

Gráfico 2: Dispersão de valores de VLDL-c obtidos pela metodologia de Friedewald(f) e a de Martin(m), com base na amostra de perfis lipídicos coletada.



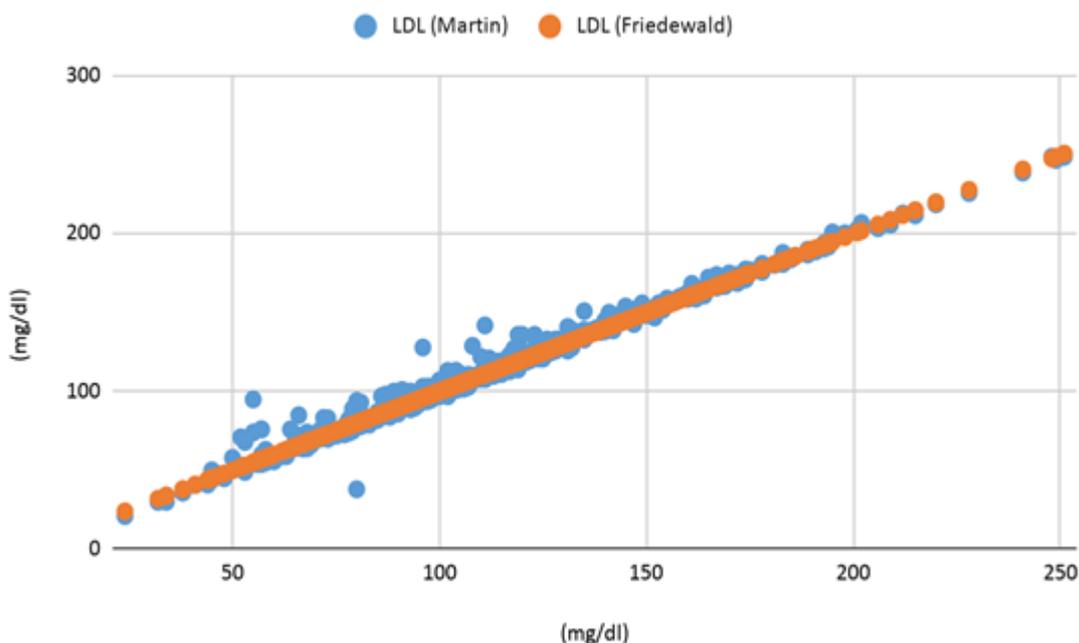
A análise com teste-t pareado nos evidenciou que os valores de VLDL-c (Martin) e VLDL-c (Friedewald) rejeitam a hipótese nula (média(m) = 115 mg/dL; média(f) = 114 mg/dL; $t = 4,8$; $p < 0,0001$). Essa avaliação indica que, com base na amostra coletada, há diferença estatística substancial ao utilizarmos a metodologia de Martin em detrimento à de Friedewald.

Também é curioso notar que, ainda no Gráfico 2, há uma tendência de aumento da dispersão entre os valores de VLDL-c obtido por cada metodologia, na medida em que a concentração real (mg/dL) desta lipoproteína se apresenta mais elevada. Essa associação não foi constatada na bibliografia até o período de conclusão desta pesquisa, podendo ser

condicionada à própria particularidade situacional dessa amostra analisada, porém, abre precedente a uma possível abordagem dessa relação em pesquisas futuras.

O Gráfico 3 apresenta a dispersão de LDL-c obtida pela comparação entre as duas metodologias, na qual, assim como para o VLDL-c, também é possível verificar diferença de resultados se utilizarmos a variável de Martin, corroborando com a bibliografia (MORA; BURING; RIDKER, 2014).

Gráfico 3: Dispersão de valores de LDL-c obtidos pela metodologia de Friedewald e de Martin, com base na amostra de perfis lipídicos coletada.

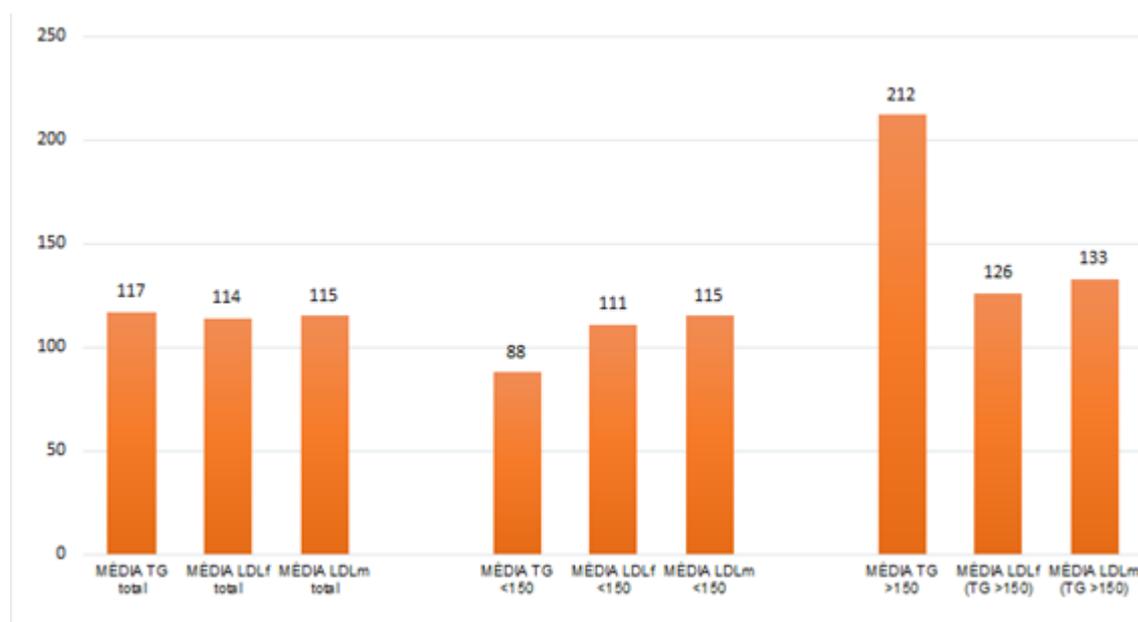


Os dados de LDL-c por Martin e por Friedewald também foram comparados estatisticamente por teste-t de *Student*, e, assim como evidenciado para o VLDL-c, estes também apresentaram diferenças estatísticas extremamente significativas (média(m) = 22 mg/dL; média(f) = 23 mg/dL; $t = 4,1$; $p < 0,0001$).

Ao apresentar sua nova metodologia, Martin demonstrou que a equação de Friedewald perde muita exatidão na estimativa dos valores de VLDL-c e LDL-c em relação ao padrão ouro, principalmente quando aplicada à pacientes que apresentem dosagem de TG > 400 mg/dL (MARTIN, 2013). Dessa forma, com base nos estudos de Martin, a Sociedade

Brasileira de Cardiologia, através de suas diretrizes, passou a recomendar aos laboratórios clínicos que adotassem a nova metodologia quando essas concentrações fossem atingidas (FALUDI, 2017). Buscando verificar a possibilidade de substituição da metodologia de Martin pela de Friedewald também em pacientes com TG < 400 mg/dL, foi elaborado o Gráfico 4, que compara as médias de TG e LDL em situações diferentes, e que, posteriormente, também foram submetidos a análise estatística.

Gráfico 4: Relação das médias de TG, LDLf e LDLm totais, TG < 150 mg/dL e seus respectivos LDLf e LDLm e TG > 150 mg/dL e seus respectivos LDLf e LDLm (f: Friedewald; m: Martin).



Com o Gráfico 4 foi possível estabelecer a relação entre as médias de TG total, LDLf total e LDLm total; o mesmo para TG < 150 (desejável) e seus respectivos valores de LDLf e LDLm na média; como também para TG > 150 (diferente do desejável) e as médias de LDLf e LDLm dos paciente que apresentaram essa concentração.

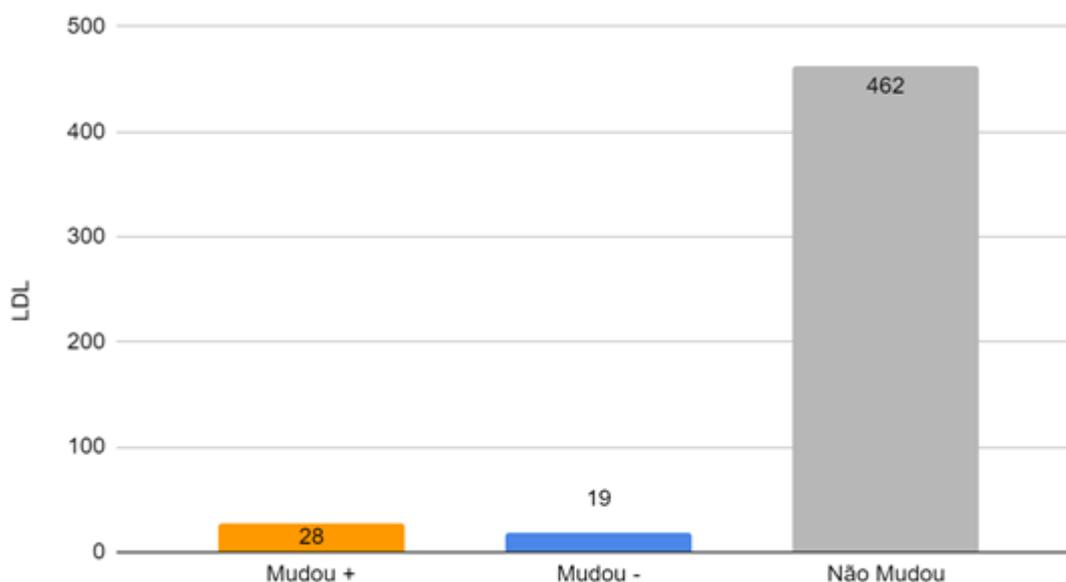
Verificou-se que as médias de LDL-c mudaram com a substituição metodológica, mas ainda assim se mantiveram em níveis desejáveis, tanto na estimativa total quanto na dos pacientes que tiveram TG < 150 mg/dL. Quando calculadas as médias de LDLf e LDLm dos que tiveram TG > 150 mg/dL, foi apresentada uma mudança de risco de desejável (LDLf) para limítrofe (LDLm).

Seguiu-se para a aplicação do teste-t, onde foi possível constatar que de fato há diferença estatística significativa entre os métodos se TG < 150 mg/dL (média(m) = 115

mg/dL; média(f) = 111 mg/dL; $t = 6,9$; $p < 0,0001$). O mesmo foi feito para os pacientes com TG > 150 mg/dL, no qual também houve rejeição da hipótese nula (média(m) = 133 mg/dL; média(f) = 126 mg/dL; $t = 12,7$; $p < 0,0001$).

Devido a sua grande importância no diagnóstico, a lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) se sobressai como o principal marcador de dislipidemias quando analisado isoladamente (FALUDDI, IZAR, SARAIVA, 2017). Dessa forma, foi elaborado o Gráfico 5 a fim de apresentar e detalhar as possíveis mudanças de risco do LDL-c dos pacientes quando aplicada a metodologia de Martin.

Gráfico 5: Relação de mudança de grupo de risco de LDL-c após aplicação da metodologia de Martin a partir dos valores obtidos pela metodologia de Friedewald, com base na amostra de perfis lipídicos coletada (mudou +: aumento de risco de LDL-c; mudou -: diminuição de risco de LDL-c).

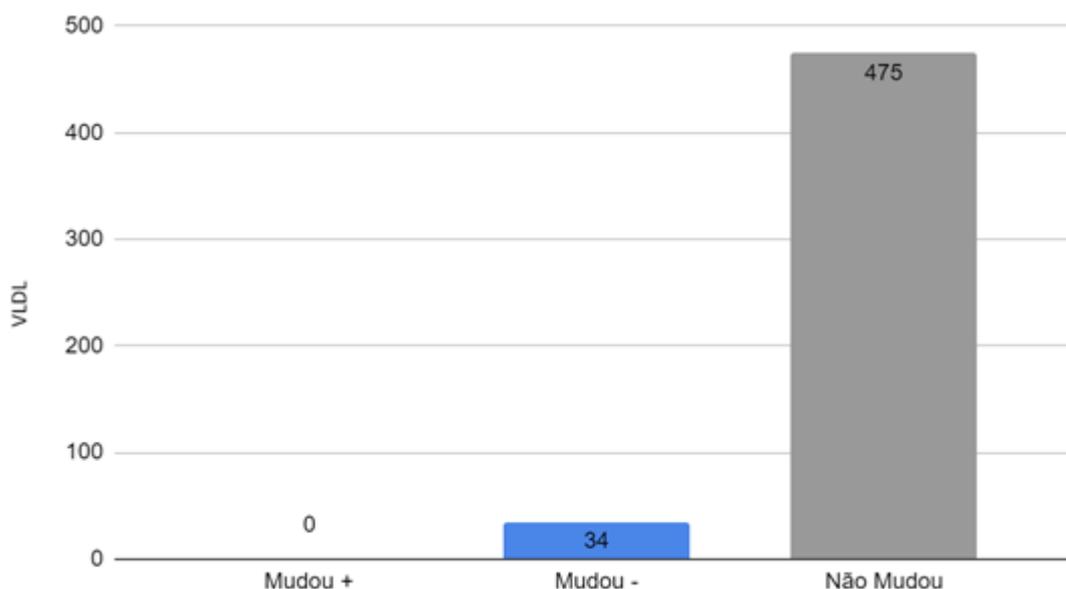


Foram analisados um total de 509 pacientes, destes, 462 não mostraram mudanças no grupo de risco. Entretanto, 28 pacientes tiveram mudanças para um risco maior do que o valor calculado em Friedewald e 19 pacientes apresentaram risco menor em relação ao cálculo feito pela equação de Friedewald. Os resultados encontrados são similares ao estudo de Vieira, que apresentou mudanças do grupo de risco em lipidogramas submetidos às metodologias diferentes (VIEIRA, ARAUJO, TELO, 2016).

Além das grandes diferenças estatísticas, conforme demonstrado pelos Gráfico 3 e 4, o fato de existirem mudanças no grupo de risco após aplicação da fórmula de Martin também torna essa métrica uma justificativa conveniente para aplicar a substituição da metodologia antiga pela nova na prática laboratorial, tendo em vista que essas mudanças geram impacto imediato na conduta médica, influenciando tanto o diagnóstico, quanto o tratamento desses pacientes.

O Gráfico 6 fez a mesma análise para VLDL-c, também com o objetivo de quantificar os pacientes que obtiveram mudança do grupo de risco após aplicar a metodologia atual.

Gráfico 6: Relação de mudança de grupo de risco de VLDL após aplicação da metodologia de Martin a partir dos valores obtidos pela metodologia de Friedewald, com base na amostra de perfis lipídicos coletada (mudou +: aumento de risco de VLDL-c; mudou -: diminuição de risco de VLDL-c).



Foram analisados um total de 509 pacientes, destes, 475 não mostraram mudanças no grupo de risco de VLDL. Do total, 34 pacientes apresentaram risco menor em relação ao cálculo feito pela equação de Friedewald, porém, não foram observadas mudanças para um risco maior do que o valor calculado em Friedewald.

Apesar de ser clinicamente mais arriscado subestimar os valores reais de uma lipoproteína do que superestimar, a existência de vieses ainda impacta a vida dos pacientes que buscam o melhor do diagnóstico laboratorial. E, assim como visto no Gráfico 2, também

há diferença estatística entre os resultados apresentados, demonstrando que a substituição da metodologia de Friedewald pela de Marin é viável também para o VLDL-c, porém os laboratórios, frente ao perfil de pacientes atendidos, deve determinar qual a melhor metodologia a ser aplicada e se a diferença estatística pode ser uma diferença diagnóstica relevante.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio da amostra de pacientes obtida, foi observado que as equações de Friedewald e Martin apresentaram correlação estatística muito fraca, apresentando resultados quase sempre diferentes entre si. Além disso, existem mudanças de grupo de risco quando aplicado o método mais atual, o que poderia trazer um grande prejuízo à saúde da população se este fato for negligenciado, visto que um número elevado de pessoas deixaria de receber o tratamento adequado devido à falta de acurácia dos resultados em relação à clínica do paciente.

Portanto, a partir deste estudo, é possível considerar que a metodologia de Friedewald é passível de substituição pela metodologia de Martin, tanto por ambas serem semelhantes estatisticamente, quanto pela necessidade em reduzir os vieses que acompanham a metodologia anterior. Todavia, vale ressaltar que a existência da possibilidade de substituição não invalida a metodologia anterior, cabendo aos laboratórios clínicos decidirem pela substituição total ou parcial com base em estudos científicos conduzidos pelo próprio laboratório ou pelas diretrizes publicadas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia.

REFERÊNCIAS

ARAKI, M. V. R.; BARROS, C.; SANTOS, E. G. Análise do perfil lipídico de crianças e adolescentes do estado de Sergipe. **Universidade Federal de Sergipe**, São Cristóvão, v. 6, n. 12, p. 1-6, dez., 2010.

BACHORIK, Paul S. et al. Apolipoprotein B and AI distributions in the United States, 1988–1991: results of the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III). **Clinical chemistry**, Oxford, v. 43, n. 12, p. 2364-2378, dez., 1997.

BARTER, P. J. et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty – person / ten – country panel. **Journal of Internal Medicine**, England, v. 259, n.3, p. 247-258 jan., 2006.

CARVAJAL, C. Lipoproteínas: metabolismo y lipoproteínas aterogénicas. **Medicina Legal de Costa Rica**, Heredia, v. 31, n. 2, p. 88-94, dic., 2014.

CARVALHO, D. F. et al. Perfil lipídico e estado nutricional de adolescentes. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 10, n. 4, p. 491-498, dez., 2007.

COELHO, V. G. et al. Perfil lipídico e fatores de risco para doenças cardiovasculares em estudantes de medicina. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 85, n. 1, p. 57-62, jul., 2005.

CORDOVA, C. M. M. et al. Avaliação da dosagem direta do colesterol-LDL em amostras de sangue de 10.664 pacientes em comparação com o uso da fórmula de Friedewald. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 83, n. 6, p. 476-481, dez., 2004.

FALUDI, A. A. et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 109, n. 2, p. 1-76, ago., 2017.

FALUDDI, A. A.; IZAR, M.; SARAIVA, J. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 109, n. 2 p. 2-8, ago., 2017.

FORTI, N.; DIAMENT, J. Apolipoproteínas B e A-I: fatores de risco cardiovascular? **Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 53, n. 3, p. 1-7 jun., 2007.

FRANK, P. G., MARCEL, Y. L. Apolipoprotein A-I: structure-function relationships. **Journal of Lipid Research**, Estados Unidos, v. 41, n. 5, p. 853-872, jul., 1959.

FREITAS, R. W. J. F. et al. Análise do perfil lipídico de uma população de estudantes universitários. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 21, n. 5, p. 1151-1158, set./out., 2013.

FRIEDEWALD W. T., LEVY R. I., FREDRICKSON D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**, São Paulo, v. 18, n. 6, p. 499-502, jun., 1972.

JÚNIOR, A. O. T. **Marcadores bioquímicos das dislipidemias e no risco cardiovascular: análise comparativa à fórmula de Martin**. 2018. 106f. Dissertação de mestrado, Universidade Estadual de Ponta Grossa, Paraná, 2018.

KERBER, S. L.; ANTUNES, A. G. V.; CAVALETT, C. Avaliação do perfil lipídico em alunos de 10 a 18 anos em uma escola particular do município de Carazinho-RS. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 42 n. 3, p. 231-234, fev., 2010.

MARTIN, S. S. et. al. Friedewald-Estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 12, n. 26, p. 732-739, oct., 2013.

MARTIN. S. S. et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. **Journal of the American Medical Association**, Baltimore, v. 310, n. 19, p. 2061-2068, nov., 2013.

MORA, S.; BURING, J. E.; RIDKER, P. M. Discordance of low density lipoprotein (LDL) cholesterol with alternative LDL-related measures and future coronary events. **Circulation**, Califórnia, v. 129, n. 5, p. 553-561, feb., 2014.

MORA, S.; RIFAI, N.; BURING, J. E.; RIDKER, P. M. Comparison of LDL cholesterol concentrations by Friedewald calculation and direct measurement in relation to cardiovascular events in 27,331 women. **Clinical Chemistry**. United States, v. 55, n. 5, p. 888-894, may., 2009.

MOURA, E. C. et al. Perfil lipídico em escolares de Campinas, SP, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 34, n. 5, p. 499-505, out., 2000.

PACKARD, C.J, SHEPHERD, J. Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, Maringá, v. 17, n. 6, p. 3542-3556, oct., 1997.

RIFAI, N.; BACHORIK, P. S.; ALBERTS, J. J. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. **Clinical chemistry**. Philadelphia, v. 3, n. 7, p. 809-861, jun., 1999.

ROSS, R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 340, n. 2, p. 115-126, jan., 1999.

SANTOS, J. E.; GUIMARAES, A. C.; DIAMENT, J. Consenso brasileiro sobre dislipidemias: detecção, avaliação e tratamento. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica**, São Paulo, v. 43, n. 4, p. 287-305, ago., 1999.

SCHERR, C.; MAGALHÃES, C. K.; MALHEIROS, W.. Análise do perfil lipídico em escolares. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 89, n. 2, p. 73-78, ago., 2007.

SNIDERMAN, A.D; ST PIERRE, A.C; CANTIN, B.; DAGENAIS, G.; DESPRE, J.P; LAMARCHE, B. Concordance/discordance between plasma apolipoprotein B levels and the cholesterol indexes of atherosclerotic risk. **The American Journal of Cardiology**, São Paulo, v. 91, n. 10, p. 1173-1177, mar., 2003.

SOUZA, M. F. M. et al. Epidemiologia das doenças do aparelho circulatório no Brasil: uma análise da tendência da mortalidade. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, São Paulo, v. 16, n. 1, p. 48-62, 2006.

STARY, Herbert C. et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. **Circulation**, Dallas, v. 92, n. 5, p. 1355-1374, sep., 1995.

STRONG, J. P. Atherosclerotic lesions. Natural history, risk factors, and topography. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, São Paulo, v. 116, n. 12, p. 1268-1275, jan., 2016.

TRINDADE, A. L. **Novos critérios para análise do perfil lipídico no laboratório clínico**. 2017. 24f. Trabalho de conclusão de curso, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2017.

VIEIRA, P. L. et al. Valores de LDL-colesterol estimados pela equação de Friedewald são afetados pelo controle do diabetes. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, Porto Alegre, v. 29, n. 5, p. 384-354, ago., 2016.

WAJNGARTEN, M. O coração no idoso. **Jornal Diagnósticos em Cardiologia**, São Paulo, v. 13, n. 43, p. 1-9, ago./set., 2010.

WALLDIUS G.; JUNGNET I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid modifying therapy. **Journal of Internal Medicine**, São Paulo, v. 255 n. 2 p. 188-205, mar., 2004.

XAVIER H. T. et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 101, p. 4, out., 2013.

ZAT C., HADAS T. Prevalência das dislipidemias e sua relação com a obesidade e sedentarismo em crianças de 3 a 12 anos atendidas no Laboratório da Fundação Municipal de Saúde de Santa Rosa. **Revista Contexto & Saúde**, Rio Grande do Sul, v. 5, n. 9, p. 27-36, jul./dez., 2013.