

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

NOVOS CRITÉRIOS PARA ANÁLISE DO PERFIL LÍPIDICO NO LABORATÓRIO CLÍNICO

Anelise de Lima Trindade

Porto Alegre, julho de 2017.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

NOVOS CRITÉRIOS PARA ANÁLISE DO PERFIL LÍPIDICO NO LABORATÓRIO CLÍNICO

Anelise de Lima Trindade

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
por Anelise de Lima Trindade para obtenção do
título de Farmacêutica.**

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Carmen Regla Vargas

Porto Alegre, julho de 2017.

Apresentação

Este trabalho apresenta-se sob forma de artigo de revisão conforme as normas da revista Clinical and Biomedical Research (CBR). As normas técnicas de instrução aos autores encontram-se disponíveis ao fim deste trabalho para facilitar a avaliação pela Banca Examinadora (ANEXO 1).

Agradecimentos

Dedico este trabalho às minhas avós paternas e maternas pela existência de meus pais, pois sem eles este trabalho e muitos dos meus sonhos não se realizariam, à minha família, namorado e amigos por acreditarem em mim e me darem apoio.

Agradeço a minha professora orientadora que teve paciência e que me ajudou bastante a concluir este trabalho, agradeço também aos meus professores que durante muito tempo me ensinaram e me mostraram a importância de estudar.

NOVOS CRITÉRIOS PARA ANÁLISE DO PERFIL LÍPIDICO NO LABORATÓRIO CLÍNICO

Título Reduzido: Perfil Lipídico no Laboratório Clínico

NEW CRITERIA FOR LIPID PROFILE ANALYSIS IN THE CLINICAL LABORATORY

Running Title: Lipid Profile in the Clinical Laboratory

Anelise de Lima Trindade¹, Carmen Regla Vargas^{1,2*}

¹ Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

² Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Porto Alegre, RS, Brasil.

***Autor correspondente:**

**Carmen Regla Vargas
Serviço de Genética Médica,
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos
CEP: 2350. 90035-903
Email: crvargas@hcpa.edu.br
Porto Alegre, RS - Brasil**

RESUMO

O perfil lipídico inclui a dosagem do colesterol total (CT), colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL-C), triglicérides (TG) e os cálculos para a estimativa de colesterol de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL-C), colesterol não HDL (não-HDL-C) e de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C), sendo importante para identificar indivíduos em risco de doenças coronarianas, dislipidemias e determinar o esquema terapêutico mais adequado. Estudos recentes têm demonstrado novas determinações para LDL-C e a avaliação da necessidade ou não de jejum para a realização do exame de perfil lipídico. Este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre as recentes descobertas da necessidade ou não de jejum, as mudanças nos valores de referência, os métodos de detecção do LDL e a interpretação e liberação de laudos laboratoriais.

Palavras-chave: perfil lipídico; colesterol; jejum; LDL-C; doenças cardiovasculares; valores de referência

ABSTRACT

The lipid profile includes the measurement of total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglyceride (TG) and calculations for the estimation of very low density lipoprotein cholesterol (VLDL-C) not HDL cholesterol (not-HDL-C) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). The lipid profile is important to identify individuals at risk for coronary heart disease, dyslipidemia and to determine the most appropriate treatment regimen. Recent studies have demonstrated new determinations for LDL-C and the evaluation of fasting or non-fasting for the lipid profile test. The aim of this study was to review the literature in what concern to the recent findings about fasting, changes in baseline values, the methods for detecting LDL, and the interpretation and release of laboratory reports.

Keywords: lipid profile; cholesterol; fasting; LDL-C; cardiovascular diseases; reference values

INTRODUÇÃO

Os lipídeos são compostos de carbono e hidrogênio, podendo apresentar grupos polares (sulfidril, hidroxil, amino, siálico e fosforil)¹. Os tipos de lipídeos mais relevantes são os fosfolipídeos, o colesterol, as triglicérides (TG) e os ácidos graxos (AG). As lipoproteínas diferem quanto à composição de proteínas e local de origem, tendo assim diferentes funções¹. Além disso, permitem a solubilização e o transporte dos lipídeos, que são substâncias geralmente hidrofóbicas².

O perfil lipídico inclui a dosagem do colesterol total (CT), lipoproteínas de alta densidade (HDL-C), triglicérides (TG) e os cálculos para a estimativa de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL-C), colesterol não HDL (não-HDL-C) e de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C)². A determinação do perfil lipídico é uma forma de identificar indivíduos em risco de doenças coronarianas, dislipidemias e determinar o esquema terapêutico mais adequado².

As variáveis ambientais envolvidas na determinação do perfil lipídico incluem a dieta, tabagismo e o exercício físico. Existem também os fatores não controláveis, como: sexo, idade, hereditariedade e raça³. A grande maioria dos diagnósticos de dislipidemias se baseia na determinação laboratorial dos lipídeos séricos, onde LDL-C é utilizado como o principal alvo terapêutico na prevenção da doença cardiovascular².

Segundo o Ministério da Saúde, em 2015, ocorreram no Brasil 257.282 óbitos relacionados a patologias do aparelho circulatório, incluindo doenças hipertensivas, doenças isquêmicas do coração, doenças cerebrovasculares⁴.

O objetivo deste artigo foi realizar uma revisão sobre as novas recomendações para a determinação do perfil lipídico: necessidade de jejum, valores de referência, aplicação de fator de correção do LDL-C e critérios para a interpretação e liberação de laudo laboratorial. Para tanto, foi feita a pesquisa de literatura nos bancos de dados PUBMED e MEDLINE no período entre 2002 a 2017 utilizando as seguintes palavras chave: “fasting”, “lipid profile”, “LDL-C determination”, “lipoproteins”.

BIOMARCADORES DO PERFIL LIPÍDICO

O colesterol é importante para a formação e função das membranas celulares e para a síntese de sais biliares, de hormônios esteróides e da vitamina D².

As apolipoproteínas são proteínas de ligação aos lipídeos no sangue para formar várias classes de partículas de lipoproteína e são responsáveis pelo transporte de triacilgliceróis, fosfolipídeos, colesterol e ésteres de colesterol entre os órgãos¹.

A lipoproteína LDL-C possui baixo conteúdo de TG e é composta por colesterol e uma única apolipoproteína, a apo B100. O LDL-C é capturado por células hepáticas ou periféricas por meio dos receptores de LDL-C. No interior das células, o colesterol livre pode ser esterificado para depósito por ação da enzima acil-CoA:colesteril aciltransferase (ACAT). A expressão dos receptores de LDL-C (LDL-Rs) nos hepatócitos é a principal responsável pelo nível de colesterol no sangue e depende da atividade da enzima hidroximetilglutaril (HMG) CoA redutase, enzima-chave para a síntese intracelular do colesterol hepático¹.

As partículas de HDL-C são formadas no fígado, no intestino e na circulação e seu principal conteúdo protéico são representados pelas apolipoproteínas AI e AII. O colesterol livre da HDL-C, recebido das membranas celulares, é esterificado por ação da lecitina-colesterilaciltransferase (LCAT), tendo como cofator a apolipoproteína AI. O processo de esterificação do colesterol ocorre para sua estabilização e transporte reverso no plasma, no qual o HDL-C transporta o colesterol dos tecidos periféricos até o fígado para posterior excreção¹.

VLDL-C é uma lipoproteína rica em triglicérides. O excesso de carboidratos na dieta pode ser convertido em triacilgliceróis no fígado e exportado como VLDL-C. Além de triacilgliceróis, o VLDL-C contém alguns ésteres de colesterol e colesteril, bem como as apolipoproteínas apoB-100, apoC-I, apoC-II, apoC-III e apoE. Estas lipoproteínas são transportadas no sangue do fígado para o tecido muscular e adiposo, onde a ativação da lipoproteína lipase pela apoC-II provoca a liberação de ácidos graxos livres a partir da VLDL-C¹.

O metabolismo lipídico é dividido em duas vias: endógena e exógena. Na via exógena, após a ingestão de alimento, as lipases pancreáticas hidrolisam os TG. A proteína Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1-L1) promove a passagem do colesterol facilitando sua absorção intestinal. Após serem absorvidas pelas células intestinais, as diversas partículas lipídicas, são utilizadas na produção de quilomícrons, que são secretados pelas células intestinais para o interior do sistema linfático. Enquanto circulam, os quilomícrons sofrem hidrólise pela lipase lipoproteica, com a liberação de AG e glicerol. Após esse processo de lipólise, AG são capturados por células musculares e também adipócitos, esses últimos importantes reservatórios de TG. Remanescentes de quilomícrons e AG também são capturados pelo fígado, onde são utilizados na formação de VLDL-C. Já na via endógena, ocorre por meio de VLDL-C, IDL-C e LDL-C. O VLDL-C é montado pela proteína de transferência de triglicérides microsossomal (MTP), responsável pela transferência dos TG para a apo B, permitindo a formação da VLDL-C, VLDL-C é secretado pelo fígado e liberado na circulação periférica. Na circulação, os TG de VLDL-C e quilomícrons são hidrolisados pela lipase lipoproteica. Os AGs assim liberados são redistribuídos para os tecidos, onde podem ser armazenados no tecido adiposo ou utilizados, como nos músculos esqueléticos. Por ação da lipase lipoproteica, o VLDL-C, transforma-se em remanescentes. Uma parte de VLDL-C da origem a lipoproteína de densidade intermediária (IDL-C) ou através da ação da lipase hepática resulta na formação de LDL-C. Durante a hidrólise de VLDL-C,

por intermédio da ação da proteína de transferência do éster de colesterol (CETP), a VLDL-C trocam TG por ésteres de colesterol com o HDL-C e LDL-C².

Várias linhas de evidência, como experimentos em animais, estudos epidemiológicos em pacientes e ensaios clínicos controlados indicam uma forte relação causal entre LDL-C elevado e doença cardiovascular (DCV), sendo o LDL-C o principal alvo de terapia para o excesso de colesterol. Estudos recentes com utilização de inibidores da HMG CoA redutase (estatinas), reforçam a importância da monitoração e redução do LDL-C para diminuir a incidência e mortalidade de DCV, reduzindo o risco de DCV em homens e mulheres, em indivíduos mais velhos e mais jovens, em pessoas com diabetes e hipertensão. Em populações que mantêm níveis muito baixos de colesterol ao longo da vida, o risco de desenvolver uma DCV é muito menor do que em populações que habitualmente possuem níveis de colesterol elevado, sendo o benefício em longo prazo atingido por intervenção precoce⁵.

Os triglicerídeos elevados representam fatores de risco especialmente em pessoas com excesso de peso, obesas, sedentárias ou fumantes. Assim, os triglicerídeos séricos são um alvo potencial para terapêutica de mudanças de estilo de vida. Para redução do risco de DCV, as lipoproteínas remanescentes são utilizadas para intervenção clínica direta, pois promovem a aterosclerose e predis põe a DCV. Recomenda-se em pacientes com níveis elevados de TG, a redução das lipoproteínas remanescentes, além da redução do LDL-C⁵.

Uma grande vantagem da avaliação do não-HDL-C é que ele pode ser calculado com precisão em um estado não-jejum⁶. A avaliação do não-HDL-C fornece uma medida de colesterol contido em todas as partículas aterogênicas. O não-HDL-C foi introduzido como alvo secundário de terapia em pessoas com triglicerídeos ≥ 200 mg/dL⁵. Em um estudo com 21.448 participantes sem diabetes ou DCV entre 45 e 79 anos de idade que foram seguidos por 11 anos, verificou-se níveis elevados de não-HDL-C e que os pacientes estavam em risco aumentado de DCV independentemente dos níveis de LDL-C. Além disso, não-HDL-C está altamente correlacionado com a apolipoproteína B (apo B), sendo ela a principal lipoproteína aterogênica. A medida do não-HDL-C é preferencial por não serem necessários testes ou custos adicionais e os pontos de corte estarem estabelecidos^{5,7}.

Briel M, et al.⁸ realizaram um estudo com 108 ensaios randomizados envolvendo 299.310 participantes para investigar a associação entre mudança induzida pelo tratamento de HDL-C e risco de morte total, morte por doença cardíaca coronária e eventos de doença cardíaca coronária (morte por doença cardíaca coronária e infarto do miocárdio não fatal) ajustados para mudanças de LDL-C e na classe de medicamentos. Todas as análises ajustadas às mudanças de LDL-C não mostraram associação entre a mudança induzida pelo tratamento de HDL-C e os índices de risco para mortes por doenças coronárias, eventos de doenças cardíacas coronárias ou mortes totais.

Antiochos P, et al.⁹ avaliaram a associação de auto-anticorpos contra a apolipoproteína A-1 (anti-apoA-1 IgG) e a prevalência de DCV, bem como os marcadores de risco de DCV na população em geral. Os participantes do estudo com história de DCV apresentaram maiores valores médios de IgG anti-ApoA-1 em comparação com indivíduos sem DCV. Embora o colesterol HDL-C ter uma forte correlação inversa com o risco de DCV, evidências de ensaios randomizados para efeitos benéficos da elevação do colesterol HDL-C são limitados¹⁰.

VARIABILIDADE BIOLÓGICA DO PERFIL LIPÍDICO

A determinação do perfil lipídico depende de variações pré-analíticas, analíticas e biológicas^{11,12}. O coeficiente de variação (CV) total de indivíduos saudáveis são cerca de 10% para CT, HDL e LDL e 25% para TG².

A variação biológica é definida como uma variação fisiológica, independente das variáveis pré-analíticas³. A característica da variação biológica intra-individual é sofrer flutuações nos componentes do perfil lipídico ao longo do tempo². A determinação da variabilidade biológica é realizada de maneira indireta, onde primeiramente se determina a variabilidade total cuja fase pré-analítica foi controlada, em um tempo pré-determinado, expressa em coeficiente de variação e descontada da variabilidade analítica¹³.

Existem muitos estudos que evidenciam as variáveis biológicas que interferem no perfil lipídico, como por exemplo: idade, uma vez que o perfil lipídico de idosos possui uma variabilidade biológica menor do que em jovens¹⁴; o sexo, uma vez que os valores de TG, CT e LDL-C foram significativamente diferentes em mulheres e homens com prática habitual de exercícios físicos¹⁵ e o problema de estresse que provoca um aumento de CT e LDL-C e uma pequena diminuição da fração HDL-C¹⁶.

Alves RJ, et al.¹⁷ compararam o perfil lipídico em diferentes fases do ciclo menstrual, evidenciando que concentrações séricas de LDL-C reduziram na fase lútea, em comparação à fase folicular. Na fase lútea há aumento das concentrações séricas de estrogênio o qual aumenta o catabolismo de LDL-C. Este perfil favorece a atenuação no risco de doença arterial coronária.

O Diabetes Mellitus (DM) está frequentemente associado à hipertensão, obesidade e dislipidemia. Pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) possuem alterações no perfil lipídico, como aumento das concentrações séricas de triglicerídeos e LDL-C, e redução de HDL-C^{5,18}. Um estudo realizado com 300 pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial prévio de DM2 demonstrou alterações no metabolismo dos lipídios, no qual 80% dos pacientes apresentavam alguma dislipidemia e faziam uso de terapia hipolipemiante⁵.

Sobrepeso e obesidade predis põem para DCV, acidente vascular cerebral, dislipidemia (alto colesterol LDL, HDL baixo, colesterol, VLDL e TG elevados), DM2 e hipertensão⁵. O risco de DCV é particularmente elevado quando a

obesidade abdominal (circunferência da cintura superior a 102 cm em homens ou 88 cm em mulheres) está presente⁵. Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo de 1118 pacientes, onde a idade média de coorte foi de 57 ± 13 anos com acompanhamento médio de 3,2 anos. Em comparação com o IMC normal, houve uma carga aumentada de DCV para $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$. Dentro de cada categoria de IMC, pacientes metabolicamente não saudáveis apresentaram maior extensão de DCV¹⁹.

Alguns medicamentos podem causar alterações nos níveis séricos de lipídeos, como por exemplo, os corticosteróides que podem aumentar o CT e o TG¹⁸. Nas tabelas 1 e 2, estão listados as principais doenças e medicamentos que interferem nos níveis de lipídeos¹⁸.

O exame de TG pode sofrer alterações significativas de acordo com o estado de jejum. Neste contexto, o Consenso Brasileiro para a Normatização da Determinação Laboratorial do Perfil Lipídico indica o valor desejável para adultos acima de 20 anos, onde o valor de TG com jejum de 12 horas é inferior a 150 mg/dL e, sem jejum, inferior a 175 mg/dL²⁰.

JEJUM E O PERFIL LIPÍDICO

Tradicionalmente, a determinação do perfil lipídico tem sido realizada em amostras de sangue coletadas em jejum de 12 horas^{2,20}. Esse padrão é utilizado principalmente devido ao aumento de concentração de TG que ocorrem após grande ingestão de gordura oral, embora não exista uma prova conclusiva de que os perfis lipídicos em jejum sejam inferiores aos realizados sem jejum^{21,22}.

Atualmente, existem estudos enfatizando que ocorrem mudanças clinicamente insignificantes nos valores de lipoproteínas em amostras coletadas sem a realização do jejum²¹. Na Dinamarca, desde 2009, foi recomendado pela Sociedade Nacional de Bioquímica Clínica que os perfis lipídicos fossem medidos sem jejum, com a possibilidade de se repetir a medição de TG no estado de jejum caso as concentrações fossem acima de 350 mg/dL^{20,21}.

Em um laboratório do Canadá avaliou-se o perfil lipídico de 209.180 indivíduos, incluindo valores de HDL-C, LDL-C, CT e TG. O estudo mostrou uma alteração média das concentrações de jejum de 26 mg/dL para TG e 4 mg/dL de LDL-C após ingestão alimentar, sem mudanças significativas nas concentrações de CT e HDL-C²³.

Nos Estados Unidos, foi realizado um estudo de coorte com 16.161 indivíduos acompanhados durante 14 anos mostrando um valor prognóstico semelhante dos níveis de LDL-C sem jejum em comparação com os níveis de LDL-C em jejum para a previsão de mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular, questionando dessa forma a utilização do jejum para a determinação do perfil lipídico²⁴.

A avaliação do risco para desenvolvimento de doença cardíaca isquêmica ou morte cardiovascular em 10 anos pode ser realizada utilizando-se a pontuação de risco de Framingham⁵. Os fatores de risco incluídos no cálculo de Framingham são idade, CT, HDL-C, pressão sistólica, tratamento para hipertensão e tabagismo^{5,25}. Devido ao fato que a avaliação do risco cardiovascular em 10 anos não se basear somente nos níveis de lipídios e lipoproteínas, as pequenas alterações de lipoproteína após a ingestão normal de alimentos terão uma pequena influência sobre o risco estimado²².

Outro estudo realizado com 12.744 crianças de 3 a 17 anos avaliou crianças em diferentes tempos de jejum, onde ocorreram pequenas diferenças de CT e LDL-C. Os valores de triglicerídeos diferiram de forma mais acentuada com base no estado de jejum²⁶. Valores para crianças obesas tiveram uma mudança mais acentuada do perfil lipídico com a mudança do tempo de jejum²⁶. Estudos com estatinas documentaram que as reduções clinicamente importantes no CT e LDL-C devem ser $\geq 39 \text{ mg/dL}$ ²⁷. Esses dados sugerem que as pequenas variações nas lipoproteínas relatadas em estudos sobre o perfil lipídico sem jejum, apesar de estatisticamente significantes, não são susceptíveis de resultar em alterações clínicas^{5,23}.

Em pacientes com antecedentes familiares de doença cardiovascular aterosclerótica ou características sugestivas de hiperlipidemia familiar, o rastreio e o acompanhamento deve ser realizado em jejum²⁸. Da mesma forma, aqueles que apresentam causas secundárias de hiperlipidemia como a dieta, medicamentos (hormônios estrógenos, esteróides, ácido retinóico ou certos agentes antineoplásicos), doenças ou que apresentam distúrbios do metabolismo devem ter um perfil lipídico realizado em jejum²⁸.

Segundo o Consenso Brasileiro para a Normatização da Determinação Laboratorial do Perfil Lipídico, as principais vantagens e motivações para a determinação do perfil lipídico sem o uso de jejum são devido à praticidade (viabilizam maior acesso do paciente ao laboratório, com menor perda de dias de trabalho, abandono de consultas médicas por falta de exames e maior acesso à avaliação do risco cardiovascular), segurança (paciente com DM usando insulina pelo o risco acidentes, nas gestantes, nas crianças e nos idosos), maior amplitude de horários no laboratório e aumento da adesão para realizar exames²⁰.

Assim, este consenso recomenda: é permitida a coleta de amostra biológica sem a necessidade de jejum desde que não haja solicitação médica com definição do tempo de jejum e que não contenha outros exames requerentes de jejum²⁰. Porém, em situações especiais como $TG > 440 \text{ mg/dL}$, recuperação de pancreatite por hipertrigliceridemia ou em início de tratamento com drogas que causam hipertrigliceridemia severa, será recomendado uma nova avaliação de TG com jejum de 12 horas²⁰.

ANÁLISE DO COLESTEROL LDL E SUAS IMPLICAÇÕES

O LDL-C possui uma grande importância clínica²⁹. O método de referência utilizado até hoje é a ultracentrifugação,

também chamado de quantificação β , devido o LDL-C não ser afetado pela presença de quilomícrons ou outras lipoproteínas ricas em triglicerídeos neste método³⁰. No uso rotineiro de laboratório clínico o método de quantificação β é inadequado, pois é intensivo em mão-de-obra, demorado e requer um grande volume de plasma²⁹.

A equação tradicionalmente utilizada para estimar o valor do LDL-C em laboratório clínico é a equação de Friedewald³⁰. Esta foi estabelecida pela análise de 448 pacientes em 1972, onde $LDL-C = (CT) - (HDL-C) - (TG/5)$, assumindo uma proporção fixa de 5: 1 de níveis de triglicerídeos para colesterol de lipoproteínas de muito baixa densidade (TG/5: VLDL-C)³¹. A aplicação de um fator fixo de 5 a cada paciente individual pode causar resultados incorretos dada a variância na relação TG/5: VLDL-C³⁰. De fato, Friedewald observou que simplesmente dividir os valores de TG em 5 não fornece uma estimativa precisa de VLDL-C³¹. Estudos recentes de pacientes submetidos à medição de rotina de lipídios forneceram dados que confirmam que a fórmula de Friedewald em comparação com medidas diretas de LDL-C, pode não ser preciso e subestimar LDL-C quando diminui abaixo de 70 mg/dL^{30,31,32}. Assim, além da limitação de não poder utilizar a fórmula de Friedewald quando o TG for maior do que 400 mg/dL, o baixo LDL-C mostrou influenciar também a sua exatidão³². Friedewald reconheceu que as imprecisões na estimativa de VLDL-C eram mais críticas a concentrações mais baixas de colesterol e concentrações mais elevadas de TG, pois VLDL-C constitui uma parcela maior da equação e os erros na sua estimativa apresentam erros no LDL-C resultante³².

Utilizando dados de mais de 10.000 homens, mulheres e crianças, DeLong, et al.³² realizaram um estudo examinando a fórmula adotada por Friedewald e propuseram uma nova fórmula para o cálculo do LDL-C. Os valores para LDL-C obtidos pelo uso da fórmula de Friedewald e o novo método testado foram comparados com valores derivados do procedimento ultracentrifugação, que foi usado como referência. Concluiu-se que um melhor estimador para LDL-C foi fornecido pela equação $LDL-C = (CT) - (HDL-C) - (TG/6)$, uma vez que produziu um erro de menor magnitude do que a fórmula de Friedewald. Porém, DeLong, et al.³² observaram uma variância da relação TG:VLDL-C de 5,2 a 8,9, além de que qualquer valor fixo não considera a variância interindividual da relação TG:VLDL-C³⁰.

Atualmente, um estudo realizado por Martin, et al.³⁰ com 1.350.908 pacientes, incluindo 2.129 crianças (com idades <11 anos), 8.165 adolescentes (de 11 a 18 anos) e 1.340.614 adultos (≥ 18 anos), de ambos os sexos, desenvolveu uma nova equação para estimar o LDL-C aplicando um fator ajustável³⁰ (Tabela 3) para a relação TG: VLDL-C através de uma estratificação com base nos níveis de TG e não-HDL-C. Novas estimativas de LDL-C foram realizadas como $LDL-C = (CT) - (HDL-C) - (TG/\text{fator ajustável})$. Os pacientes foram reunidos em 2 grupos: aqueles com TG inferiores a 400 mg/dL e aqueles com TG de 400 mg/dL ou mais e comparou-se os valores obtidos pelo fator ajustável e pela fórmula de Friedewald com o método direto de detecção de LDL-C. Este método forneceu estimativas de fidelidade superior à da equação de Friedewald ou outros métodos, particularmente ao classificar níveis de LDL-C inferiores a 70 mg/dL na presença de níveis elevados de triglicerídeos, além de ser mais preciso para cada paciente e ter um número de amostra 3.000 vezes superior ao método de Friedewald³⁰.

Posteriormente, realizou-se um estudo de comparação e validação de dez equações, incluindo o método de fator de correção para estimação de LDL-C, a equação de Friedewald e a equação de DeLong em uma população asiática de 168.212 pessoas²⁹. Foi utilizado um coeficiente de correlação intraclasse (ICC) para comparar os graus de concordância entre as dez fórmulas e a medição direta de LDL-C²⁹. A equação de Martin apresentou ICC mais elevado, indicando o melhor acordo com a medição direta de LDL-C²⁹.

Segundo o Consenso Brasileiro para a Normatização da Determinação Laboratorial do Perfil Lipídico, a avaliação do LDL-C pode ser realizada por dosagem direta ou estimada por cálculo com base nas fórmulas de Friedewald e Martin. Deve-se observar as limitações da fórmula de Friedewald quanto à recomendação de jejum e para TG > 400 mg/dL. Este consenso recomenda reportar o valor de não-HDL-C e utilizar o fator ajustável proposto por Martin²⁰.

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

A identificação de indivíduos mais predispostos, em estado assintomático, permite a prevenção efetiva do desenvolvimento de DCV com a correta definição das metas terapêuticas individuais². Estes diferentes valores são classificados de acordo com a presença ou ausência de co-morbidades (doença cardiovascular aterosclerótica, diabetes, doença renal crônica) e outros fatores de risco (idade, gênero, hipertensão, tabagismo)³³. A eliminação dos fatores de risco para a saúde possibilitaria a prevenção de pelo menos 80% das DCV e até 40% dos cânceres³². De acordo com a OMS, as mudanças políticas e ambientais podem reduzir as DCV em todos os países por menos de US \$ 1 por pessoa / ano³⁴. Atualmente existem diversos algoritmos que têm sido criados para a estimativa do risco de doença cardiovascular. Entre os algoritmos existentes, estão o Escore de Risco de Framingham, Escore de Risco Global (ERG) e o Escore de Risco pelo Tempo de Vida². O ER de Framingham tem a capacidade de identificar o indivíduo com maior probabilidade de ter um evento cardiovascular futuro, para permitir a segmentação de intervenções preventivas, estimando a probabilidade de ocorrer infarto do miocárdio ou morte por doença coronariana no período de 10 anos em indivíduos sem diagnóstico prévio de aterosclerose clínica e identifica indivíduos de alto e baixo risco^{2, 35}. O ERG estima o risco de infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico (AVE), insuficiência vascular periférica e insuficiência cardíaca em 10 anos. O ER pelo Tempo de Vida, utilizado a partir dos 45 anos, avalia a probabilidade de um indivíduo a partir dessa idade apresentar um evento isquêmico³⁵.

A I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular propôs a utilização da combinação de um escore de curto prazo (ERG) com outro de longo prazo (ER pelo Tempo de Vida). Algumas doenças pré-existentes são consideradas como alto risco de eventos coronarianos: doença aterosclerótica arterial coronária, cerebrovascular ou obstrutiva periférica, com manifestações clínicas (eventos cardiovasculares), procedimentos de revascularização arterial, DM e Doença renal crônica³⁵. Existem também os fatores agravantes de risco: história Familiar de doença arterial coronariana prematura (parente de primeiro grau masculino < 55 anos ou feminino < 65 anos), critérios de síndrome metabólica de acordo com a International Diabetes Federation, microalbuminúria (30-300 mg/min) ou macroalbuminúria (>300 mg/min), Hipertrofia Ventricular Esquerda, Proteína-C reativa de alta sensibilidade > 3 mg/L, evidência de doença aterosclerótica subclínica, estenose/espessamento de carótida (EMI) > 1mm, escore de cálcio coronário > 100 ou > percentil 75 para idade ou sexo e índice tornozelo braquial (ITB) < 0,9³⁵.

São considerados de baixo risco aqueles com probabilidade < 5 % de apresentarem os principais eventos cardiovasculares em 10 anos (os pacientes classificados nessa categoria com histórico familiar de doença cardiovascular prematura serão reclassificados para risco intermediário), de risco intermediário homens com probabilidade $\geq 5\%$ e $\leq 20\%$ e mulheres com probabilidade $\geq 5\%$ e $\leq 10\%$ (os pacientes classificados nessa categoria e que possuem pelo menos um fator agravante será reclassificado para a condição de alto risco) e alto risco aqueles com probabilidade > 20 % para homens e > 10 % para mulheres no período de 10 anos ou que possuem condição de risco³⁵.

INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS, VALORES DE REFERÊNCIA E LAUDO LABORATORIAL

Os valores de referência e de alvo terapêutico do perfil lipídico para adultos > 20 anos é determinado de acordo com a avaliação de risco cardiovascular, interpretados conforme avaliação e evolução clínica²⁰. Recomenda-se a seguinte frase nos laudos laboratoriais de perfil lipídico: “A interpretação clínica dos resultados deverá levar em consideração o motivo da indicação do exame, o estado metabólico do paciente e estratificação do risco para estabelecimento das metas terapêuticas”²⁰. Um ponto de corte de concentração para TG em jejum foi determinado como aproximadamente 25 mg/dL menor do que para TG não jejum, correspondendo ao aumento máximo médio de TG após a ingestão habitual de alimento, enquanto outras medidas devem usar pontos de corte idênticos aos valores não-jejum^{36,37}.

A abordagem para o gerenciamento de lipídios visa principalmente reduzir o LDL-C e os valores desejáveis variam com o risco global do indivíduo^{33, 35}. Para pacientes com um risco de DCV total muito alto, o objetivo é um LDL-C <50 mg / dL. Para indivíduos com alto risco de DCV total, o objetivo é um nível de LDL-C <70 mg / dL. Em pessoas com risco DCV total intermediário e baixo, o objetivo LDL-C é <100 mg/dL e <130 mg/dL, respectivamente²⁰ (Tabela 4). Pelo menos uma redução de 50% da linha de base [se > dos valores de referência] também deve ser alcançada³⁵.

A meta para não-HDL-C deve ser de 30 mg/dL maior do que o LDL-C correspondente. Apesar de o aumento do HDL-C prever a regressão da aterosclerose e o baixo HDL-C estar associado a eventos de mortalidade em pacientes com DCV, mesmo quando o LDL-C é <70 mg/dL³⁷, HDL-C e TG devem ser monitorados. HDL-C baixo e TG elevados continuam a ser reconhecidos como fatores de risco para DCV³⁶.

Existem evidências significativas de que o uso de história familiar de DCV prematura ou de transtornos de colesterol como fator primário na determinação da triagem lipídica para crianças é de aproximadamente 30-60 % das crianças com dislipidemias. Na ausência de um marcador clínico ou histórico, a identificação de crianças com dislipidemias, que os coloca em risco aumentado de aterosclerose precoce acelerada, deve incluir uma avaliação abrangente de lipídios e lipoproteínas séricas³⁶.

Estudos de coorte demonstraram rastreamento significativo de níveis elevados de lipídios desde a infância até a idade adulta, com resultados lipídicos e lipoproteicos na infância preditiva de futuros perfis de lipoproteínas adultas. A correlação estatística mais forte ocorre entre os resultados no final da infância e na terceira e quarta décadas de vida³⁶. Os níveis de CT e LDL-C caem até 10-20% ou mais durante a puberdade²⁰. Com base neste padrão normal de mudança nos níveis de lipídios e lipoproteínas com crescimento e maturação, foram estabelecidos valores referenciais desejáveis para crianças e adolescentes²⁰ (Tabela 5).

A avaliação da expressão fenotípica completa de alguns distúrbios hereditários em crianças e adolescentes de famílias de alto risco para Hipercolesterolemia Familiar (HF) deve começar na infância e continuar até a idade adulta para a detecção precoce de pessoas com anormalidades³¹. Recomenda-se nos laudos do exame do perfil lipídico o uso da seguinte frase: “Valores de CT maior ou igual 310 mg/dL em adultos ou maior ou igual a 230 mg/dL para pacientes entre 2 e 19 anos de idade podem ser indicativos de Hipercolesterolemia Familiar (HF), se excluídas as dislipidemias secundárias”²⁰. Fica à critério do Laboratório a inclusão de uma observação específica para o rastreamento da Hipercolesterolemia Familiar (HF)²⁰.

Para pacientes com diabetes, devem ser levados em consideração na interpretação do perfil lipídico, os seguintes parâmetros: pacientes com diabetes e sem fatores de risco ou sem evidência de aterosclerose subclínica devem ter um valor desejado de LDL-C abaixo de 100 mg/dL, pacientes com fatores de risco ou doença aterosclerótica subclínica devem ter um valor desejado de LDL-C abaixo de 70 mg/dL e pacientes com história de infarto agudo do miocárdio, AVC ou revascularização coronariana ou história de amputação devem ter um valor desejado de LDL-C abaixo de 50 mg/dL²⁰.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através da revisão de dados da literatura, bem como das recomendações do Consenso Brasileiro para a Normatização da Determinação Laboratorial do Perfil Lipídico, conclui-se que o uso rotineiro do jejum para exames laboratoriais do perfil lipídico não é mais necessário, devendo-se levar em consideração a existência de solicitação médica com definição do tempo de jejum e desde que não contenha outros exames requerentes de jejum. Em situações especiais como TG > 440mg/dL, recuperação de pancreatite por hipertrigliceridemia ou em início de tratamento com drogas que causam hipertrigliceridemia severa, deve-se fazer uma nova avaliação de TG com jejum de 12 horas.

Observando as limitações da fórmula de Friedewald, para TG > 400 mg/dL a determinação do LDL-C pode ser realizada por dosagem direta ou estimada por cálculo com base na fórmula de Martin.

Neste contexto, os valores de referência para triglicerídeos em jejum foram determinados como aproximadamente 25 mg/dL menor do que para triglicerídeos não jejum após a ingestão habitual de alimento, enquanto outras medidas devem usar pontos de corte idênticos aos valores não-jejum.

Por fim, o laudo laboratorial do exame de perfil lipídico deve ser completo e informativo, permitindo a adequada interpretação clínica laboratorial.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger's Principles of Biochemistry*. 6nd ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
2. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR., Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq. Bras. Cardiol.* [Internet]. 2013 Out [citado em 2017 09 de Julho] ; 101(4 Suppl 1): 1-20. Disponível em: URL: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2013004100001&lng=en. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.2013S010>.
3. Kroll MH. Evaluating sequential values using time-adjusted biological variation. *Clin Chem Lab Med.* 2005; 40(5):499-504.
4. Ministério da Saúde. Mortalidade - Doença do Aparelho Circulatório. [Internet]. Brasil. [citado em 2017 29 de junho]. Ministério da Saúde-MS. Disponível em: URL: <http://sage.saude.gov.br/graficos/lib/meupainel.php>. [Acesso em 30 de junho de 2017].
5. Williams L. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002; 106:3143.
6. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics.* 2011; 128 (Suppl 5):S213-S256.
7. Rana, JS, Boekholdt, SM., Kastelein, JJP, et al. The Role of Non-HDL Cholesterol in Risk Stratification for Coronary Artery Disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2012; 14:130.
8. Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, Karanicolas PJ, Akl EA, Wu P, et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ.* 2009; 338:b92.
9. Antiochos P, Marques-Vidal P, Virzi J, Pagano S, Satta N, Bastardot F, et al. Association between anti-apolipoprotein A-1 antibodies and cardiovascular disease in the general population. Results from the CoLaus study. *Thromb Haemost.* 2016; 116(4):764-71.
10. Kent S, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Gray A, Landray MJ, et al. Effects of Vascular and Nonvascular Adverse Events and of Extended-Release Niacin With Laropiprant on Health and Healthcare Costs. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2016; 9(4):348-54.
11. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca, FAH, Bertolami MC, Rassi A, Afiune A, et al. IV diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose : Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2007; (88 suppl 1):2-19.
12. Jørgenrud B, Jäntti S, Mattila I, Pöhö P, Rønningen KS, Yki-Järvinen H, et al. The Influence of Sample Collection Methodology and Sample Preprocessing on the Blood Metabolic Profile. *Bioanalysis.* 2015; 7(8):991-1006.
13. Zimath T, Pinotti P, Gonçalves JBP; C P, Darlene. Variabilidade biológica na concentração de lipídeos séricos. *Acta bioquím. clín. Latinoam.* 2008; 42(1):53-59.
14. Costa D, Persuhn DC. Variabilidade biológica na concentração de lipídeos séricos em idosos. *Rev bras Anal Clin.* 2010; 42(4):273-276.
15. Guedes DP, Gonçalves LAVV. Impacto da prática habitual de atividade física no perfil lipídico de adultos. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007; 51(1):72-78.
16. Ronsein GE, Dutra RL, Silva EL, Martinello F, Hermes EM, Balen G, et al. Influência do estresse nos níveis sanguíneos de lipídios, ácido ascórbico, zinco e outros parâmetros bioquímicos. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2004; 38(1):39-46.
17. Alves RJ, Kitayama TYM, Fujimoto CY, Franken RA. Estudo amostral das influências das fases folicular e lútea do ciclo menstrual no perfil lipídico. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo.* 2015; 60:16-21.

18. Santos DR. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2001; 77(Suppl 3):1-48.
19. Hulten EA, Bittencourt MS, Preston R, Singh A, Romagnoli C, Ghoshhajra B, et al. Obesity, metabolic syndrome and cardiovascular prognosis: from the Partners coronary computed tomography angiography registry. *Cardiovasc Diabetol.* 2017; 16(1):14.
20. Scartezini M, Ferreira CES, Izar MCO, Bertoluci M, Vencio S, Campana GA, et al. Posicionamento sobre a Flexibilização do Jejum para o Perfil Lipídico. *Arq Bras Cardiol.* 2017; 108(3):195-197.
21. Rifai N, Young IS, Nordestgaard BG, Wierzbicki AS, Vesper H, Mora S, et al. Nonfasting Sample for the Determination of Routine Lipid Profile: Is It an Idea Whose Time Has Come?. *Clin Chem.* 2016; 62(3):428-435.
22. Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting Lipid Profiles: The Way of the Future. *Clin Chem.* 2015; 61(9):1123-1125.
23. Sidhu D, Naugler C. Fasting Time and Lipid Levels in a Community-Based Population: A Cross-sectional Study. *Arch Intern Med.* 2012; 172(22):1707-1710.
24. Doran B, Guo Y, Xu J, Weintraub H, Mora S, David J, et al. Prognostic Value of Fasting Versus Nonfasting Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels on Long-Term Mortality Insight From the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES-III). *Circulation.* 2014; 130:546-553.
25. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. *Lancet.* 2014; 383(9921):999-1008.
26. Steiner MJ, Skinner AC, Perrin EM. Fasting Might Not Be Necessary Before Lipid Screening: A Nationally Representative Cross-sectional Study. *Pediatrics.* 2011; 128:463.
27. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010 ;376:1670-1681.
28. Driver SL, Martin SS, Gluckman TJ, Clary JM, Blumenthal RS, Stone NJ. Fasting or Nonfasting Lipid Measurements: It Depends on the Question. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(10):1227-34.
29. Rim JH, Lee YH, Lee MH, Kim HY, Choi J, Lee BW, et al. Comparison and Validation of 10 Equations Including a Novel Method for Estimation of LDL-cholesterol in a 168,212 Asian Population. *Medicine.* 2016; 95(14):e3230.
30. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Toth PP, Kwiterovich PO, Blumenthal RS, Jones SR. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA.* 2013; 310(19):2061-8.
31. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972; 18(6):499-502.
32. DeLong DM, DeLong ER, Wood PD, Lippel K, Rifkind BM. A comparison of methods for the estimation of plasma low- and very low-density lipoprotein cholesterol. The Lipid Research Clinics Prevalence Study. *JAMA.* 1986; 256(17):2372-7.
33. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J.* 2016; 37:1944-1958.
34. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016; 37(29):2315-2381.

35. Simão AF, Precoma DB, Andrade JP, Correa Filho H, Saraiva JFK, Oliveira GMM. I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* 2013; 6(suppl 2):1-63.
36. White KT. Identifying an optimal cutpoint value for the diagnosis of hypertriglyceridemia in the nonfasting state. *Clin Chem.* 2015; 61(9):1156–1163.
37. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart Lung and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics.* 2011; 128 (suppl 5):S213-56.

TABELAS

Tabela 1: Doenças que interferem nos níveis lipídicos.

Causa	CT	TG	HDL-C
Diabetes	—	↑	↓
Hipotireoidismo	↑	↑	↑ ou ↓
Doenças renais (síndrome nefrótica, insuficiência renal)	↑ ↑	↑ ↑	— —
Hepatopatias Colestáticas Crônicas	↑ou muito↑	normal ou leve↑	↑ ou ↓
Obesidade	↑	↑	↓
Anorexia	↑	—	—
Bulimia	↑	↑	—

(Santos DR, et al., 2001)¹⁸.

Tabela 2: Medicamentos que interferem nos níveis lipídicos.

Medicamentos	CT	TG	HDL-C
Diuréticos	—	↑	↓
Beta-bloqueadores	—	↑	↓
Anticoncepcionais	↑	↑	—
Corticoesteróides	↑	↑	—
Anabolizantes	↑	—	↓
Estrógenos	(*)	↑	↓
Progestágenos	(*)	↑	↓
Isotretinoína	↑	↑	↑
Ciclosporinas	↑	↑	↑
Inibidores de Protease	↑	↑	—

*Efeitos dependem do tipo de estrógeno e progestógeno e da rota de administração.

(Santos DR, et al., 2001)¹⁸.

Tabela 3: Valores médios da proporção entre triglicerídeos e Não-HDL-C (180 células).

Valores de triglicerídeos (mg/dL)	Não-HDL-C					
	<100	100-129	130-159	160-189	190-219	≥220
7-49	3,5	3,4	3,3	3,3	3,2	3,1
50-56	4,0	3,9	3,7	3,6	3,6	3,4
57-61	4,3	4,1	4,0	3,9	3,8	3,6
62-66	4,5	4,3	4,1	4,0	3,9	3,9
67-71	4,7	4,4	4,3	4,2	4,1	3,9
72-75	4,8	4,6	4,4	4,2	4,2	4,1
76-79	4,9	4,6	4,5	4,3	4,3	4,2
80-83	5,0	4,8	4,6	4,4	4,3	4,2
84-87	5,1	4,8	4,6	4,5	4,4	4,3
88-92	5,2	4,9	4,7	4,6	4,4	4,3
93-96	5,3	5,0	4,8	4,7	4,5	4,4
97-100	5,4	5,1	4,8	4,7	4,5	4,3
101-105	5,5	5,2	5,0	4,7	4,6	4,5
106-110	5,6	5,3	5,0	4,8	4,6	4,5
111-115	5,7	5,4	5,1	4,9	4,7	4,5
116-120	5,8	5,5	5,2	5,0	4,8	4,6
121-126	6,0	5,5	5,3	5,0	4,8	4,6
127-132	6,1	5,7	5,3	5,1	4,9	4,7
133-138	6,2	5,8	5,4	5,2	5,0	4,7
139-146	6,3	5,9	5,6	5,3	5,0	4,8
147-154	6,5	6,0	5,7	5,4	5,1	4,8
155-163	6,7	6,2	5,8	5,4	5,2	4,9
164-173	6,8	6,3	5,9	5,5	5,3	5,0
174-185	7,0	6,5	6,0	5,7	5,4	5,1
186-201	7,3	6,7	6,2	5,8	5,5	5,2
202-220	7,6	6,9	6,4	6,0	5,6	5,3
221-247	8,0	7,2	6,6	6,2	5,9	5,4
248-292	8,5	7,6	7,0	6,5	6,1	5,6
293-399	9,5	8,3	7,5	7,0	6,5	5,9
400-13975	11,9	10,0	8,8	8,1	7,5	6,7

(Martin SS, et al., 2013) ²⁸.

Tabela 4: Valores de referência e de alvo terapêutico do perfil lipídico de acordo com a avaliação de risco cardiovascular estimado pelo médico para adultos > 20 anos.

Lipídeos	Com jejum (mg/dL)	Sem jejum (mg/dL)	Categoria referencial
Colesterol Total*	< 190	< 190	Desejável
HDL-C	> 40	>40	Desejável
Triglicérides**	<150	<175	Desejável
			Categoria de risco
LDL-C	< 130	< 130	Baixo
	< 100	< 100	Intermediário
	< 70	< 70	Alto
	< 50	< 50	Muito Alto
Não-HDL-C	< 160	< 160	Baixo
	< 130	< 130	Intermediário
	< 100	< 100	Alto
	< 80	< 80	Muito Alto
* Colesterol total > 330 mg/dL há probabilidade de Hipercolesterolemia Familiar **Quando os níveis de triglicérides estiverem acima de 440 mg/dL (sem jejum) o médico solicitante fará outra prescrição para avaliação de triglicérides com jejum de 12 horas e será considerado um novo exame pelo laboratório clínico.			

(Scartezini M, et al., 2017)²⁰.

Tabela 5: Valores referenciais desejáveis para crianças e adolescentes.

Lipídeos	Com jejum (mg/dL)	Sem jejum (mg/dL)
Colesterol Total*	<170	<170
HDL-C	>45	>45
Triglicerídeos (0-9a)**	<75	<85
Triglicerídeos (10-19^a)**	<90	<100
LDL-C	<110	<110
Não-HDL-C	<120	<120

*Colesterol total >230mg/dL há probabilidade de Hipercolesterolemia Familiar
**Quando os níveis de triglicerídeos estiverem acima de 440 mg/dL (sem jejum) o médico solicitante fará outra prescrição para avaliação de triglicerídeos com jejum de 12 horas e será considerado um novo exame pelo laboratório clínico.

(Scartezini M, et al., 2017)²⁰.

ANEXO 1

Instruções aos Autores

Clin Biomed Res 2016 1

Escopo e política

A Clinical and Biomedical Research (CBR), antiga Revista HCPA, é uma publicação científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (FAMED/UFRGS). É um periódico científico de acesso livre que tem a finalidade de publicar trabalhos de todas as áreas relevantes das Ciências da Saúde, incluindo pesquisa clínica e básica. Os critérios de seleção para publicação incluem: originalidade, relevância do tema, qualidade metodológica e adequação às normas editoriais da revista.

A CBR apoia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) [<http://www.who.int/ictcp/en/>] e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) [http://www.icmje.org/clin_trial.pdf]. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação os artigos de pesquisas clínicas que tenham recebido número de identificação do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) <http://www.ensaiosclinicos.gov.br> ou de outro banco de dados oficial dedicados ao registro de ensaios clínicos.

Todos os artigos publicados são revisados por pares anônimos. Uma vez que o artigo seja aceito para publicação, os seus direitos autorais são automaticamente transferidos para a revista. O conteúdo do material enviado para publicação na CBR implica que o mesmo não tenha sido publicado e não esteja submetido a outra revista. Artigos publicados na CBR, para serem publicados em outras revistas, ainda que parcialmente, necessitarão de aprovação por escrito dos editores. Os conceitos e declarações contidos nos trabalhos são de total responsabilidade dos autores. Os artigos podem ser redigidos em português, inglês ou espanhol. As submissões em inglês são fortemente encorajadas pelos editores.

O manuscrito deve enquadrar-se em uma das diferentes categorias de artigos publicados pela revista, conforme a seguir:

Forma e preparação de artigos

SERÃO CONSIDERADOS PARA PUBLICAÇÃO

Editorial

Comentário crítico e aprofundado, preparado a convite dos editores e submetido por pessoa com notório saber sobre o assunto abordado. Os editoriais podem conter até 1000 palavras. Esta seção pode incluir o editorial de apresentação da Revista, assinado pelo Editor, além de editoriais especiais, que compreendem colaborações solicitadas sobre temas atuais ou artigos publicados na Revista.

Artigos de Revisão

Artigos que objetivam sintetizar e avaliar criticamente os conhecimentos disponíveis sobre determinado tema. Devem conter até 6.000 palavras. Esses artigos devem apresentar resumo, não estruturado com número não superior a 200 palavras (exceto revisões sistemáticas – ver estrutura de resumo em ‘Artigos Originais’) e uma lista abrangente, mas preferencialmente não superior a 80 referências. Tabelas devem ser incluídas no mesmo arquivo do manuscrito (após as referências) e as figuras devem ser enviadas como documento suplementar em arquivos individuais.

Artigos Especiais

Manuscritos exclusivamente solicitados pelos editores, sobre tema de relevância científica, a autores com reconhecida expertise na área e que não se enquadrem nos critérios de Editorial.

Artigos Originais

Artigos com resultados inéditos de pesquisa, constituindo trabalhos completos que contêm todas as informações relevantes que o leitor possa avaliar seus resultados e conclusões, bem como replicar a pesquisa. A sua estrutura formal deve apresentar os tópicos: Introdução, Métodos, Resultados e Discussão. A(s) conclusão(ões) deve(m) estar no último parágrafo da Discussão, não sendo necessária uma seção específica. Implicações clínicas e limitações do estudo

devem ser apontadas. Para os artigos originais, deve-se apresentar um resumo estruturado (Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões) em português e em inglês (Abstract), nos casos em que o artigo não for escrito na sua totalidade na língua inglesa. O Resumo e o Abstract não devem exceder 250 palavras.

Os artigos submetidos nesta categoria não devem exceder 3.000 palavras. Tabelas devem ser incluídas no mesmo arquivo do manuscrito (após as referências) e as figuras devem ser enviadas como documento suplementar em arquivos individuais.

Relatos de Caso (Submissões desta seção estão com restrição até outubro de 2017)

São artigos baseados em casos peculiares e comentários sucintos sobre a importância do caso em relação ao conhecimento atual na área. Devem conter até 1.000 palavras, com um total de, no máximo, duas tabelas ou figuras e 15 referências, já que o objetivo dos relatos não é apresentar uma revisão bibliográfica.

A sua estrutura deve apresentar os seguintes tópicos: Introdução, explicando a relevância do caso;

Apresentação do caso (Relato do Caso) e Discussão. Os relatos de casos devem descrever achados novos ou pouco usuais, ou oferecer novas percepções sobre um problema estabelecido. O conteúdo deve limitar-se a fatos pertinentes aos casos. O sigilo em relação à identificação dos pacientes é fundamental, não devendo ser relatadas datas precisas, iniciais ou qualquer outra informação não relevante ao caso, mas que eventualmente possa identificar o paciente. Os Relatos de Caso devem ter Resumo não estruturado com no máximo 150 palavras.

Tabelas devem ser incluídas no mesmo arquivo do manuscrito (após as referências) e as figuras devem ser enviadas como documento suplementar em arquivos individuais.

Relatos de Casos: Imagens em Medicina

Seção destinada à publicação de Imagens elucidativas, não usuais e/ou de amplo interesse de situações médicas. Deve conter até 500 palavras e um total de 5 referências. Duas a três imagens (resolução mínima de 300 dpi).

Cartas

Opiniões e comentários sobre artigo publicado na Revista, sobre temas de relevância científica e/ou observações clínicas preliminares. O texto deve ser breve com, no máximo, 500 palavras. Apenas uma tabela e uma figura são permitidas e, no máximo, cinco referências. Não devem ter resumo.

Comunicações Breves

Comunicações breves são resultados preliminares de pesquisas originais ou estudos mais pontuais que contêm todas as informações relevantes para que o leitor possa avaliar os seus resultados e conclusões, bem como replicar a pesquisa. A estrutura é semelhante a artigos originais; no entanto, o resumo (Português, Espanhol, ou Inglês) não deve exceder 150 palavras e o texto não deve exceder 1.200 palavras. Ter no máximo duas Tabelas ou Figuras.

Suplementos

Além dos números regulares, a CBR publica o suplemento da Semana Científica do HCPA.

CONFLITOS DE INTERESSE

Conflitos de interesse surgem quando o autor tem relações pessoais ou financeiras que influenciam seu julgamento. Estas relações podem criar tendências favoráveis ou desfavoráveis a um trabalho e prejudicar a objetividade da análise. Os autores devem informar sobre possíveis conflitos de interesse. Isso se estende para editoriais e artigos de revisão, e deve ser feito na ocasião do envio do manuscrito.

Cabe ao editor decidir se esta informação deve ou não ser publicada e usá-la para tomar decisões editoriais. Uma forma comum de conflito de interesse é o financiamento de trabalhos de pesquisa por **terceiros, que podem** ser empresas, órgãos públicos ou outros. Esta obrigação para com a entidade financiadora pode levar o pesquisador a obter resultados que a satisfaçam, tornando o estudo tendencioso. Autores devem descrever a interferência do financiador em qualquer etapa do estudo, bem como a forma de financiamento e o tipo de relacionamento estabelecido entre patrocinador e autor. Os autores podem optar por informar nomes de pareceristas para os quais seu artigo não deva ser enviado, justificando-se.

PRIVACIDADE E CONFIDENCIALIDADE

Informações e imagens de pacientes que permitam sua identificação só devem ser publicadas com autorização formal e por escrito do paciente, e apenas quando necessárias ao objetivo do estudo. Para a autorização formal, o paciente deve conhecer o conteúdo do artigo e ter ciência de que este artigo poderá ser disponibilizado na internet. Em caso de dúvida sobre a possibilidade de identificação de um paciente, como fotos com tarjas sobre os olhos, deve ser obtida a autorização formal. No caso de distorção de dados para evitar identificação, autores e editores devem assegurar-se de que tais distorções não comprometam os resultados do estudo.

EXPERIÊNCIAS COM SERES HUMANOS E ANIMAIS

Toda matéria relacionada com pesquisa em seres humanos e pesquisa em animais deve ter aprovação prévia de Comitê de Ética em Pesquisa ou Comissão de Ética no uso de animais, respectivamente. Os trabalhos deverão estar de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinque (vigente ou atualizada), das Resoluções CNS 196/96 e complementares e da Lei 11.794/2008 para estudos em animais. É importante indicar o número do registro do projeto no respectivo Comitê ou Comissão de Ética, bem como da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, se aplicável.

PREPARO DO ARTIGO

O cadastro no sistema e posterior acesso ou login são obrigatórios para submissão e verificação do estágio das submissões.

Identificação: devem constar: a) Título do artigo, que deve ser claro e conciso. Não usar abreviaturas. Deve-se apresentar a versão do título reduzido para constar no cabeçalho e título no idioma inglês; b) nome completo dos autores; c) instituição e o setor ou unidade da instituição a que cada autor está filiado (títulos pessoais e cargos ocupados não deverão ser indicados); d) nome da instituição onde o trabalho foi realizado; e) indicação do autor responsável pela correspondência, acompanhada do endereço completo; e f) se tiver sido apresentado em reunião científica, deve-se indicar o nome do evento, o local e a data da realização.

TODOS OS NOMES DOS AUTORES INCLUÍDOS NO MANUSCRITO DEVEM SER CADASTRADOS NO SISTEMA

Resumo e Palavras-chave: os artigos devem conter o resumo em português e em inglês. Verificar a estrutura e o número máximo de palavras conforme descrito para cada tipo de artigo específico (ver anteriormente). Os resumos estruturados, exigidos apenas para os artigos originais, devem apresentar, no início de cada parágrafo, o nome das subdivisões que compõem a estrutura formal do artigo (Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões). As palavras-chave, expressões que representam o assunto tratado no trabalho, devem ser em número de 3 a 10, fornecidas pelo autor, baseando-se no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) publicado pela Bireme, que é uma tradução do MeSH (Medical Subject Headings) da National Library of Medicine, disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>. As palavras-chave devem ser apresentadas em português e em inglês.

Manuscrito: deverá obedecer à estrutura exigida para cada categoria de artigo. Citações no texto e as referências citadas nas legendas das tabelas e das figuras devem ser numeradas consecutivamente na ordem em que aparecem no texto, com algarismos arábicos. As referências devem ser citadas no texto sobrescritas, conforme o exemplo: Texto **1**, **texto1**³, **texto**^{4,6,9}.

Tabelas: devem ser numeradas consecutivamente, com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e encabeçadas por um título apropriado. Devem ser citadas no texto, mas deve-se evitar a duplicação de informação. As tabelas, com seus títulos e rodapés, devem ser autoexplicativas. As abreviações devem ser especificadas como nota de rodapé sem indicação numérica. As demais notas de rodapé deverão ser feitas em algarismos arábicos e sobrescritas.

Figuras e gráficos: as ilustrações (fotografias, gráficos, desenhos, etc.) devem ser enviadas em arquivos separados, em formato JPG (em alta resolução – no mínimo, 300 dpi). Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e serem suficientemente claras para permitir sua reprodução e estarem no mesmo idioma do texto. Não serão aceitas fotocópias. Se houver figuras extraídas de outros trabalhos previamente publicados, os autores devem providenciar a permissão, por escrito, para a sua reprodução. Esta autorização deve acompanhar os manuscritos submetidos à publicação. As figuras devem possuir um título e legenda (se necessário).

Ambos devem preceder a figura propriamente dita.

Abreviações: as abreviações devem ser indicadas no texto no momento de sua primeira utilização. No restante do artigo, não é necessário repetir o nome por extenso.

Nome de medicamentos: deve-se usar o nome genérico.

Havendo citação de aparelhos/equipamentos: todos os aparelhos/equipamentos citados devem incluir modelo, nome do fabricante, estado e país de fabricação.

Agradecimentos: devem incluir a colaboração de pessoas, grupos ou instituições que tenham colaborado para a realização do estudo, mas cuja contribuição não justifique suas inclusões como autores; neste item devem ser incluídos também os agradecimentos por apoio financeiro, auxílio técnico, etc. Devem vir antes das referências bibliográficas.

Conflitos de interesse: Caso haja algum conflito de interesse (ver anteriormente) o mesmo deve ser declarado. Caso não haja, colocar nesta seção: “Os autores declaram não haver conflito de interesse”

Referências: devem ser numeradas consecutivamente, na mesma ordem em que foram citadas no texto e identificadas com algarismos arábicos. A apresentação deverá estar baseada no formato denominado “Vancouver Style”, conforme exemplos abaixo, e os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine e disponibilizados no endereço: <ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>. Os autores devem certificar-se de que as referências citadas no texto constam da lista de referências com datas exatas e nomes de autores corretamente grafados. A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores. Comunicações pessoais, trabalhos inéditos ou em andamento poderão ser citados quando absolutamente necessários, mas não devem ser incluídos na lista de referências e apenas citados no texto. Caso entendam necessários, os editores podem solicitar a apresentação de trabalhos não publicados citados no manuscrito.

Exemplos de citação de referências:

Artigos de periódicos (de um até seis autores)

Almeida OP. Autoria de artigos científicos: o que fazem os tais autores? Rev Bras Psiquiatr. 1998;20:113-6.

Artigos de periódicos (mais de seis autores)

Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, Norwood K, Zink M, Windus D, et al. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. N Engl J Med. 1986;315:157-61.

Artigos sem nome do autor

Cancer in South Africa [editorial]. S Afr Med J. 1994;84:15.

Livros no todo

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Capítulos de livro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

Livros em que editores (organizadores) são autores

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Teses

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

Trabalhos apresentados em congressos

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on

Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland;1992. p. 1561-5.

Artigo de periódico em formato eletrônico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: [URL:http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm).

Outros tipos de referência deverão seguir o documento

International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References
http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Requisitos técnicos

Arquivo word (doc ou .rtf), digitado em espaço simples, fonte tamanho 10, margem de 2 cm de cada lado, página de título, resumo e descritores, texto, agradecimentos, referências, tabelas e legendas e as imagens enviadas em formato jpg ou tiff com resolução mínima de 300dpi.