

Flexibilização do Jejum para Determinação Laboratorial do Perfil Lipídico no Brasil: Ciência ou Conveniência

Counterpoint: Flexibilization of Fasting for Laboratory Determination of the Lipid Profile in Brazil: Science or Convenience?

Maria Cristina de Oliveira Izar

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil

Diretrizes nacionais e internacionais para o tratamento de dislipidemias classicamente recomendam a avaliação dos perfis lipídicos após jejum de pelo menos 8 horas.¹⁻³ Os alvos lipídicos para avaliar o risco cardiovascular tradicionalmente dependem dos níveis plasmáticos de colesterol total (CT) e colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), sendo este último calculado por meio da equação de Friedewald.⁴

Algumas imprecisões causadas por concentrações baixas ou altas de triglicérides no cálculo do LDL-c podem afetar a avaliação do risco cardiovascular, a definição de um alvo terapêutico e a necessidade de intensificar o tratamento.^{5,6} Resultados precisos requerem níveis de triglicérides abaixo de 400 mg/dL, mas, acima de 100 mg/dL, o LDL-c calculado começa a ser subestimado, quando comparado às medidas de ultracentrifugação. Outra limitação ao uso da fórmula é que as amostras não devem conter lipoproteína de densidade intermediária (IDL), como no caso da hiperlipoproteinemia do tipo III. Quando uma destas condições não é satisfeita, a equação não pode ser utilizada, devido à imprecisão.⁵⁻⁷

Outros parâmetros lipídicos, como a apolipoproteína-B e o colesterol não HDL (não-HDL-c) refletem o *pool* de lipoproteínas aterogênicas e surgiram como bons marcadores para melhorar a avaliação do risco cardiovascular e também para orientar a terapia de redução lipídica.^{2,3,8,9} Estas variáveis podem ser utilizadas tanto nos estados de jejum quanto sem jejum, e as lipoproteínas sem jejum são consideradas melhores preditores de risco aterosclerótico, quando comparadas às de jejum, por refletirem lipoproteínas aterogênicas remanescentes, com maior correlação com o risco cardiovascular.^{2,3,8,9}

Para evitar a interferência dos níveis de triglicérides, medidas diretas de LDL-c foram desenvolvidas,^{10,11} mas estas técnicas carecem de padronização adequada e foram testadas em poucos ensaios clínicos que usam a LDL-c como alvo.^{12,13}

Desde então, muitos trabalhos, como resultado de estudos importantes e abrangentes, foram realizados comparando os parâmetros lipídicos de jejum e sem jejum, principalmente

CT, HDL-c, LDL-c e triglicérides, concluindo que os níveis de lipídeos sem jejum não diferem clinicamente daqueles de jejum - exceto os triglicérides, que requerem diferentes valores de referência para o estado sem jejum.^{14,15}

Aqui, apresentamos uma segunda opinião para o que foi declarado no artigo: “Flexibilização do jejum para determinação laboratorial do perfil lipídico no Brasil: ciência ou conveniência?”.

Nossa segunda opinião utiliza etapas para construir uma declaração científica. O primeiro passo é encontrar uma questão de interesse a ser debatida. O segundo passo requer compreensão total do que se sabe atualmente sobre o que está sendo explicado. Isto consiste basicamente em publicações científicas, citações que buscam outros artigos científicos e livros sobre o tema. Embora seja possível submeter-se ao consenso científico, não se pode realmente ter um ponto de vista científico pessoal sobre qualquer assunto sem entender o que a pesquisa atual diz sobre o mesmo.

Tenha em mente que todos os artigos científicos devem ser encontrados em periódicos com boa reputação e revisados por pares. É melhor abordar a literatura científica sem julgamentos prévios; entretanto, isso pode ser uma tarefa difícil. Depois de revisar todos os artigos relevantes sobre o assunto, é possível desenvolver uma visão científica e uma opinião. Se o material científico coletado chegar à mesma conclusão, é improvável que você tenha um ponto de vista diferente neste momento. Porém, se alguns artigos discordarem, há espaço para debate e uma segunda opinião plausível, se houver uma boa pesquisa apoiando tal visão. Estudos de alta qualidade e bem planejados, com um grande número de participantes, na direção oposta ao que foi dito, realmente reforçam a validade de uma segunda opinião.

Este artigo abordará a interpretação, as aplicações e as limitações de um perfil lipídico no estado sem jejum para a prática clínica diária.

Em primeiro lugar, uma grande quantidade de dados observacionais, com estudos e registros de base populacional, incluindo 111.048 mulheres, 98.132 homens, 12.744 crianças e pacientes com diabetes, nos quais os perfis lipídicos em estado sem jejum foram comparados com aqueles obtidos em condições de jejum, demonstrou que o máximo de alterações nos lipídeos e lipoproteínas plasmáticas ocorreram entre 1 e 6 horas depois de uma refeição usual. Estes ensaios clínicos mostraram que somente pequenas alterações ocorreram em resposta à ingestão habitual de alimentos na maioria dos indivíduos.^{14,16-19} O CT, o LDL-c e as lipoproteínas remanescentes

Palavras-chave

Dislipidemias; Colesterol; Lipídeos; Triglicerídeos; LDL-Colesterol; HDL-Colesterol; Jejum.

Correspondência: Maria Cristina de Oliveira Izar •

Alameda Das Dracenas, 290. CEP 06539-240, Alphaville 5, Santana de Parnaíba, SP – Brasil

E-mail: mcoizar@cardiol.br, mcoizar@terra.com.br

Artigo recebido em 07/04/2018, revisado em 11/04/2018, aceito em 11/4/2018

DOI: 10.5935/abc.20180192

variaram 8 mg/dL, enquanto o HDL-c, a apolipoproteína A1, a apolipoproteína B e a lipoproteína (a) não foram afetados pelo estado de jejum/sem jejum. Estes dados foram derivados dos estudos *Women's Health Study*, *Copenhagen General Population Study*, *National Health and Nutrition Examination Survey* e os Serviços Laboratoriais de Calgary, no Canadá.^{14,16-19}

Entre todos os estudos, foram observados apenas pequenos aumentos nos níveis de triglicérides plasmáticos e pequenas diminuições nas concentrações de CT e LDL, em condições de não jejum, sem alterações nas concentrações de HDL-c. Em indivíduos com diabetes, o LDL-c calculado, obtido 1 a 3 horas após a refeição, apresentou diminuição de 23 mg/dL e poderia implicar em suspensão da estatina. No entanto, quando corrigida para os níveis de albumina, refletindo a ingestão de líquidos, a diferença desapareceu e foi atribuída ao fluido – e não à dieta.²⁰

Em segundo lugar, vivemos a maior parte do nosso tempo em estado de não jejum. As concentrações lipídicas sem jejum e em jejum variam de maneira similar ao longo do tempo e são pelo menos equivalentes na predição de doença cardiovascular. De fato, dados dos Serviços Laboratoriais de Calgary demonstraram que em aproximadamente 200 mil homens e mulheres, o CT, o HDL e o LDL-c não variavam em função do período de jejum após a última refeição.¹⁷

Terceiro, os valores dos níveis de lipídeos, lipoproteínas e apolipoproteínas plasmáticas de referência baseados em pontos de corte de concentrações desejáveis não variam quando sem jejum, exceto pelos níveis de triglicérides, que devem ser marcados como anormais em laudos laboratoriais quando > 175 mg/dL. No entanto, triglicérides sem jejum foram melhores preditores do que no estado de jejum.⁷

Quarto, o risco de doença cardíaca isquêmica e infarto do miocárdio em 92.285 indivíduos do *Copenhagen General Population Study* recrutados de 2003 a 2014 pode ser predito por níveis lipídicos sem jejum (relatados por Nordestgaard et al.⁷).

Quinto, um novo método para estimar a LDL-C utilizando um fator ajustável para a relação triglicérides/VLDL-c forneceu uma classificação de risco mais precisa do que a equação de Friedewald.²¹ Os autores utilizaram uma grande amostra de conveniência de perfis lipídicos clínicos consecutivos obtidos de 2009 a 2011 (n = 1.350.908), incluindo crianças, adolescentes e adultos nos Estados Unidos). A amostra foi aleatoriamente atribuída a conjuntos de dados de derivação (n = 900.605) ou de validação (n = 450.303). Os resultados foram parecidos com os do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES). Este método de avaliação forneceu estimativas com maior fidelidade do que a equação de Friedewald. A maior melhora na concordância

ocorreu ao se classificar o LDL-c abaixo de 70 mg/dL, especialmente em pacientes com altos níveis de triglicérides. De fato, há necessidade de validação externa e avaliação de sua importância clínica. No entanto, este novo método poderia ser implementado na maioria dos sistemas de laudos laboratoriais praticamente sem custo.

Finalmente, qual seria o problema em adicionar conveniência à ciência? As medidas pós-prandiais são mais práticas e proporcionam ao paciente maior acesso ao laboratório, além de diminuir o número de perda de dias de trabalho e consultas médicas devido a testes perdidos. A coleta de sangue no estado pós-prandial é mais segura em várias circunstâncias e ajuda a prevenir a hipoglicemia secundária ao uso de insulina em pacientes com diabetes melito, em gestantes, crianças e idosos, reduzindo complicações e aumentando a adesão aos exames e às consultas médicas. A flexibilização do jejum para o perfil lipídico pode trazer mais conforto ao paciente e maior amplitude de horários nos laboratórios, principalmente no período da manhã. Ainda, os avanços tecnológicos em métodos diagnósticos podem mitigar a interferência de turbidez da amostra quando os níveis de triglicérides forem altos.²²

Se o jejum não for rotineiramente requerido para a análise do perfil lipídico plasmático, algumas recomendações devem ser feitas em situações específicas: (1) quando a concentração plasmática de triglicérides sem jejum exceder 440 mg/dL, deve-se considerar a repetição do perfil lipídico em jejum; (2) os laudos de laboratório devem sinalizar valores anormais, com base em pontos de corte desejáveis; (3) concentrações potencialmente fatais ou extremamente altas devem implicar em encaminhamento imediato para uma clínica de lipídeos ou para um médico com interesse especial em lipídeos.^{7,22}

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Izar MCO.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Bailie EE. Report from the Laboratory Standardization Panel of the National Cholesterol Education Program: recommendations for improving cholesterol measurement. 1993. *Lab Medicine*. 1990;21(7):429-35. (NIH Publication N° 93-2964).
2. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al; European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217(1):3-46.
3. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. [V Brazilian guidelines on dyslipidemias and prevention of atherosclerosis]. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4 Suppl 1):1-20.
4. Friedewald WT, Lavy 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.
5. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial. SBPC. Brazilian Society of Clinical Pathology. Laboratory determination of the lipid profile. [Cited in 2016 Dec 10]. Available from: http://www.sbpc.org.br/upload/conteudo/consenso_jejum_dez2016_final.pdf
6. Faludi AA, Izar MC, Saraiva JF, Chacra AP, Bianco HT, Afiune Neto A, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(2 Supl.1):1-76.
7. Nordestgaard BC, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et al; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) joint consensus initiative. 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(25):1944-58.
8. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1345-61.
9. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al; American Heart Association Clinical Lipidology, Thrombosis, and Prevention Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(20):2292-333.
10. Tanno K, Okamura T, Ohsawa M, Onoda T, Itai K, Sakata K, et al. Comparison of low-density lipoprotein cholesterol concentrations measured by a direct homogeneous assay and by the Friedewald formula in a large community population. *Clin Chim Acta*. 2010;411(21-22):1774-80.
11. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Comparison of LDL cholesterol concentrations by Friedewald calculation and direct measurement in relation to cardiovascular events in 27,331 women. *Clin Chem*. 2009;55(5):888-94.
12. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effect of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581-90.
13. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins. *JAMA*. 2012;307(12):1302-9. Erratum in: *JAMA*. 2012;307(18):1915. *JAMA*. 2012;307(16):1694.
14. Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation*. 2008;118(20):2047-56.
15. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a): fasting and nonfasting levels, inflammation, and cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2014;234(1):95-101.
16. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. *Circulation*. 2008;118(10):993-1001.
17. Sidhu D, Naugler C. Fasting time and lipid levels in a community-based population: a cross-sectional study. *Arch Intern Med*. 2012;172(22):1707-10.
18. Steiner MJ, Skinner AC, Perrin EM. Fasting might not be necessary before lipid screening: a nationally representative cross-sectional study. *Pediatrics*. 2011;128(3):463-70.
19. Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in individuals with and without diabetes: 58,434 individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem*. 2011;57(3):482-9.
20. Simundic AM, Cornes M, Grankvist K, Lippi G, Nybo M. Standardization of collection requirements for fasting samples: for the Working Group on Preanalytical Phase (WG-PA) of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). *Clin Chim Acta*. 2014 May 15;432:33-7.
21. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Toth PP, Kwiterovich PO, Blumenthal RS, et al. 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.
22. Scartezini M, Ferreira CE, Izar MC, Bertoluci M, Vencio S, Campana GA, et al. Positioning about the flexibility of fasting for lipid profiling. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(3):195-7.

