COMPARAÇÃO DA FÓRMULA DE FRIEDEWALD COM A
ULTRACENTRIFUGAÇÃO ANALÍTICA
DURANTE O TRATAMENTO DAS DISLIPIDEMIAS

MARCELO CHIARA BERTOLAMI

Dissertação de Mestrado apresentada à
Faculdade de Saúde Pública da Universidade
de São Paulo, Departamento de Prática de
Saúde Pública, para obtenção do título de
Mestre em Saúde Pública.

Orientador:

Prof. Januário de Andrade

SAO PAULO

- 1990 -

MARCELO CHIARA BERTOLAMI

COMPARAÇÃO DA FÓRMULA DE FRIEDEWALD COM A
ULTRACENTRIFUGAÇÃO ANALÍTICA
DURANTE O TRATAMENTO DAS DISLIPIDEMIAS

Dissertação de Mestrado apresentada
à Faculdade de Saúde Pública da
Universidade de São Paulo, Departa-
mento de Prática de Saúde Pública,
para obtenção do título de Mestre
em Saúde Pública.

Orientador:

Prof. Januário de Andrade

São Paulo

1990

Aos meus pais : Vinício e Elza
pelo exemplo em todos os
momentos de nossa vida.

A minha esposa Ana Maria e nossos
filhos : Adriana e Alexandre pela
compreensão e apoio.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Januário

pelo incentivo para iniciar
este curso e auxílio em todos
os momentos desde então.

Ao Prof. Eder C. R. Quintão pelos ensinamentos e dedicação na revisão deste trabalho.

Ao amigo Edison Roberto Moraes pelo auxílio na utilização dos recursos de informática.

Ao Prof. Naim Sauaia pela orientação no tratamento estatístico dos dados.

As farmacêuticas bioquímicas Rosa Sadoyama e Yara Nakamura pela realização dos exames da ultracentrifugação analisados neste material.

A farmacêutica bioquímica Akiyo Nakayama Nishihata pela realização das determinações do HDL-colesterol aqui apresentadas.

As farmacêuticas bioquímicas Maria de Lourdes Nunes Kono e Silvia Regina Utumi pelas determinações laboratoriais realizadas.

SUMARIO

RESUMO

ABSTRACT

I.	INTRODUÇÃO.....	01
II.	OBJETIVO.....	19
III.	MATERIAL E METODOS.....	20
	III.1 Ultracentrifugação.....	26
	III.2 Medicamentos.....	31
	III.3 Cálculos e Estatística.....	34
IV.	RESULTADOS.....	36
V.	DISCUSSÃO.....	46
VI.	CONCLUSÕES.....	55
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	56
VIII.	APENDICE.....	A-1

RESUMO

A fórmula de Friedewald para cálculo do LDL-colesterol tem sido usada largamente, como método simplificado, em substituição ao método caro e sofisticado da dosagem do colesterol da LDL separada por ultracentrifugação preparativa ou analítica.

Apesar de diversos trabalhos compararem estas duas metodologias, não foram encontrados estudos que as comparassem na vigência de medidas terapêuticas dietéticas ou medicamentosas.

Neste estudo foram submetidos a análise 86 pacientes hiperlipidêmicos e confrontaram-se os dados obtidos pela fórmula de Friedewald, com os da ultracentrifugação analítica, antes e após período de dieta e/ou medicamentos, especificamente Lovastatina, Clofibrate ou Bezafibrate.

Os valores obtidos pelos dois procedimentos:

(LDL-colesterol calculado e Sf 0-20 da ultracentrífuga analítica) mostraram boa correlação antes e depois da terapêutica em dois grupos de pacientes, a saber:

- 1) Grupo que realizou apenas restrições alimentares.
- 2) Grupo em que além da dieta, foram utilizadas drogas, como a Lovastatina, Bezafibrate ou Clofibrate.

Entretanto, analisando-se os pacientes conforme os níveis da trigliceridemia, observou-se que havia boa correlação entre os dois métodos apenas quando estes valores eram observados em conjunto. Subdividindo-se os

pacientes em 3 grupos conforme os níveis de triglicérides séricos, a saber: 1) abaixo de 150 mg/dl; 2) entre 150 e 250 mg/dl e 3) acima de 250 mg/dl (embora abaixo de 400 mg/dl, como recomendado para utilização da fórmula), observou-se que a correlação entre os métodos foi boa apenas nos grupos 1 e 2 (naqueles com trigliceridemia abaixo de 250 mg/dl), não tendo sido boa no grupo 3 (com triglicérides acima de 250 mg/dl).

Neste grupo, após período de tratamento, com dieta ou Fibrates, que levou à redução dos níveis de triglicérides, para abaixo de 250 mg/dl (exceto em 1 paciente que apresentou após tratamento dietético trigliceridemia de 276 mg/dl), observou-se que a correlação entre o LDL-colesterol calculado e as Sf 0-20 da ultracentrifugação passou a ser boa.

Em conclusão, a fórmula de Friedewald é válida nas trigliceridemias até 250 mg/dl, e acima deste valor, o tratamento dietético e/ou medicamentoso, com redução dos níveis de triglicérides, faz com que a correlação entre os dois métodos passe a ser boa.

ABSTRACT

The Friedewald formula has been widely used as a simplified method to calculate the LDL-cholesterol, substituting the expensive and sophisticated method of the cholesterol content dosage of the serum LDL fraction isolated by preparative ultracentrifugation.

Despite many studies comparing these two methodologies, there is none that made that during therapeutic measures based on diet or drugs.

This study compares the data obtained by the Friedewald formula with those from the analytical ultracentrifugation, before and after a period of diet and/or medication such as Lovastatin, Clofibrate or Bezafibrate.

Eighty-six hyperlipidemic patients were studied through these two methods, and the correlations between them were obtained.

The correlation between the two procedures was good before and after the therapeutic in two patient groups:

- 1) Group that made only alimentary restrictions.
- 2) Group that utilized Lovastatin, Bezafibrate or Clofibrate beside the diet.

When the levels of triglycerides were analysed, it was observed that the good correlation between the two methods was good only when all the specter of those lipids were seen enterely. However, when the cases were divided in

3 groups according to the triglycerides levels like:

1) below 150 mg/dl; 2) between 150 and 250 mg/dl and 3) above 250 mg/dl (however below 400 mg/dl, like is recommended for the utilization of the formula), it was observed that there was a good correlation between the two methods only in the groups 1 and 2 (those with triglyceride levels below 250 mg/dl). There was no good correlation in the group 3 (with triglyceridemia above 250 mg/dl).

In this group, after a treatment period with diet or Fibrates, that drove to a reduction of triglyceride levels below 250 mg/dl (except one patient that presented 276 mg/dl after the diet period), it was observed that the correlation between the calculated LDL-cholesterol and the Sf 0-20 of the analytical ultracentrifugation turned to a good one.

It was concluded that the Friedewald formula is valid for the triglyceridemias up to 250 mg/dl. Above this value, the reduction of triglycerides levels by the treatment based on diet and/or drugs, turns the correlation between the two methods in a good one.

I. INTRODUÇÃO

Dentre as causas de morbidade e mortalidade, tem mantido valores expressivos e preocupantes, a Doença Aterosclerótica, principalmente através do comprometimento das artérias coronárias, levando às manifestações clínicas de angina pectoris, infarto agudo do miocárdio, morte súbita, insuficiência cardíaca, entre outras (114).

Nos últimos anos, tem ocorrido grande evolução no campo da terapêutica da doença coronária: o desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento da angina (ex: vasodilatadores, beta-bloqueadores, antagonistas dos canais de cálcio) e do infarto agudo do miocárdio através de drogas trombolíticas (ex: estreptoquinase), o aparecimento da técnica de desobstrução mecânica das artérias (angioplastia), e finalmente a propagação de métodos cirúrgicos (pontes de safena, implante de artéria mamária). Cita-se também a crescente utilização das unidades de terapia intensiva, com melhor controle e tratamento imediato das complicações das crises coronárias agudas.

Apesar de todo seu desenvolvimento, a terapêutica clínica e cirúrgica da doença coronária aterosclerótica tem mostrado resultados algo decepcionantes em termos de recuperação da qualidade de vida e produtividade dos pacientes envolvidos. Assim, grande ênfase tem sido dada à

prevenção primária desta patologia como a melhor forma de abordagem terapêutica (31). Para a concretização deste objetivo, são identificados os chamados fatores de risco para a aterosclerose, e através de seu controle, realizadas tentativas de diminuir a incidência da doença (129).

Entre os vários fatores de risco reconhecidos para a doença aterosclerótica, alguns são considerados de importância capital, tais como: as dislipidemias (47,59,82), a hipertensão arterial (80,95,96), o hábito de fumar (77,124) e o diabetes mellitus (78,118). O controle destes fatores tem sido objeto de vários estudos em países desenvolvidos, com obtenção de resultados bastante encorajadores, como é o caso do fumo (33,41,68,130), da hipertensão arterial (63,120), e das dislipidemias (18,19,23,67,87,89,90).

No caso das dislipidemias, ou seja, das alterações dos lípides sanguíneos, tem apresentado interesse o estudo do colesterol e dos triglicérides, o das lipoproteínas circulantes (formas de transporte dos lipídios na corrente sanguínea) (13,73), bem como o das apolipoproteínas [proteínas especiais que participam da estrutura das lipoproteínas entre outras funções (93)].

Desde os estudos iniciais constatou-se que a fração aterogênica do colesterol concentra-se principalmente na lipoproteína de baixa densidade, principal carreadora deste

éster no plasma (LDL-colesterol) (8,56,79,111), enquanto que uma outra fração, a da lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol) mostrou-se, na maioria dos estudos, inversamente correlacionada com a doença coronária (58,98,99,107), ou seja, esta fração exerceria uma ação protetora contra esta patologia.

Um dos mecanismos propostos para explicar este papel protetor das lipoproteínas de alta densidade é denominado transporte reverso do colesterol, em que estas partículas retirariam o colesterol do interior das células da parede arterial para transportá-lo para o fígado (de onde ele seria eliminado), ou trocá-lo com outras lipoproteínas como a VLDL ou os Remanescentes de Quilomícrons (43,98).

O valor dos triglicérides como fator de risco para a doença coronária tem sido bastante discutido, embora a maioria dos trabalhos epidemiológicos mostre estreita correlação entre ambos (4,24,25,28,57). A discussão recai no problema de que os triglicérides praticamente não fazem parte da placa de ateroma e pela análise multifatorial perdem sua força como fator de risco direto para a doença coronária (72). Fica então a sugestão de que eles funcionem indiretamente, pela sua frequente associação com a hipercolesterolemia, com a redução do HDL-colesterol (1,7,8,26,28,32,72,110) ou com o aumento da agregabilidade plaquetária (108).

Discute-se também a possibilidade de que, como as

hipertrigliceridemias podem ser devidas a diferentes alterações lipoprotéicas, algumas poderiam levar a maior risco de doença coronária, enquanto outras não. Desse modo, as hipertrigliceridemias exógenas, decorrentes de elevação dos quilomícrons plasmáticos, não produziriam maior risco, enquanto a hipertrigliceridemia devida às IDL ou Beta-VLDL (presentes na Disbetalipoproteinemia ou Tipo III da classificação de Fredrickson), estaria ligada a grande aumento de risco. Quanto à hipertrigliceridemia endógena (devida a elevação das VLDL) pode ou não ser indutora de maior risco: na hipertrigliceridemia familiar, transmitida por gene autossômico dominante (20) em que os familiares acometidos só apresentam aumento de triglicérides, parece não haver aumento de risco. Na hiperlipidemia combinada familiar, transmitida por gene autossômico dominante (20) em que alguns familiares apresentam aumento só do colesterol, enquanto outros só de triglicérides e outros ainda de ambos, todos têm maior risco de doença coronária (61).

Quanto às apolipoproteínas ou apoproteínas (apos), tem sido demonstrado em alguns estudos, que elas têm até maior valor do que os lípides e as lipoproteínas como preditores da doença coronária. Desse modo, a apo B, principal proteína da LDL, seria melhor preditor do que esta e do que o LDL-colesterol, enquanto a apo AI e apo AII (principais proteínas da HDL), seriam melhores preditores

do que a própria HDL e do que o HDL-colesterol (10,50,84,94,122).

Existe discussão se a determinação dos valores dos lípides plasmáticos e o esforço de prevenção primária devem ser realizados a nível populacional, ou a nível individual (17,31,117,129). Estas duas formas de abranger o problema podem ser utilizadas em conjunto, com a aplicação de medidas preventivas em toda a população (educação quanto aos hábitos alimentares, fumo, atividade física, etc), enquanto também são detectados os casos individuais de dislipidemias (que requerem avaliação mais detalhada), através de dosagens lipídicas em portadores de doença coronária e em seus parentes próximos, bem como em portadores de outras patologias que envolvem maior risco para a aterosclerose (a saber: hipertensos, obesos, diabéticos).

Como o colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol) é a fração mais aterogênica do colesterol, sua determinação adquire grande interesse na prática para estabelecimento do risco de desenvolvimento de doença coronária devida a este fator.

A determinação do LDL-colesterol é feita através da separação da fração lipoprotéica plasmática de baixa densidade pela ultracentrifugação preparativa e dosagem de seu teor em colesterol pelo método enzimático (95).

Estes procedimentos requerem aparelhagem adequada

[ultracentrífuga (UC) preparativa], além de pessoal habilitado para sua manipulação, o que torna este exame laboratorial de difícil execução na prática clínica, ficando em geral confinado a ambientes de pesquisa.

Para suprir a necessidade da determinação do valor do LDL-colesterol, Friedewald et al (51) constataram que através de cálculos baseados nas dosagens de colesterol total, HDL-colesterol e triglicérides, isto pode ser conseguido. Deste modo, estes autores desenvolveram uma fórmula que leva o nome de fórmula de Friedewald, que pode ser assim representada:

$$\text{LDL-col.} = \text{Col. total} - (\text{HDL-col.} + \text{triglicérides}/5)$$

Onde: LDL-col. = Colesterol da lipoproteína de baixa densidade

Col. total = Colesterol total

HDL-col. = Colesterol da lipoproteína de alta densidade

Isto posto, pode-se explicá-la da seguinte maneira: o colesterol total é representado pela soma do colesterol contido nas várias frações lipoprotêicas:

$$\text{Col. total} = \text{LDL-col.} + \text{HDL-col.} + \text{VLDL-col.}$$

OBS. VLDL-col. = Colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade

Com a substituição na fórmula acima dos valores conhecidos pelas dosagens facilmente realizadas: colesterol total, HDL-colesterol e triglicérides/5 (que representam o

valor do VLDL-colesterol (125), pode-se obter o esperado LDL-colesterol.

Segundo Friedewald et al (51), esta determinação só pode ser efetuada nas seguintes situações:

- 1) Quando os triglicérides plasmáticos não ultrapassarem o valor de 400 mg/dl [para alguns autores 800 mg/dl (70)].
- 2) Exclusão da possibilidade de tratar-se de uma dislipidemia do Tipo III de Fredrickson.
- 3) Ausência de quilomícrons no plasma em jejum, pois este achado seria equivalente à elevação da trigliceridemia.

A determinação do LDL-colesterol pode ser utilizada diretamente com finalidades de estabelecer valores acima dos quais deve ser introduzida terapêutica e para fixar as metas a serem atingidas com a mesma (102). Pode também ser utilizada para cálculo dos chamados Índices de Risco Coronário (27), tais como:

Índice de Risco I = colesterol total/HDL-colesterol

Valores normais até: 5,1 para homens

4,4 para mulheres

Índice de Risco II = LDL-colesterol/HDL-colesterol

Valores normais até: 3,3 para homens

2,9 para mulheres

As variações conforme os sexos decorrem de diferenças existentes entre os valores dos lípides encontrados nas mulheres e nos homens. Em geral, as mulheres têm tendência

a apresentar o colesterol total e o LDL-colesterol mais baixos e o HDL-colesterol mais elevado do que os homens, até a menopausa, quando esses valores tendem a se equiparar (55). Isto leva às diferenças nos valores considerados normais dos índices de risco para ambos os sexos.

De acordo com trabalho epidemiológico (117), o Índice de Risco II (LDL-colesterol/HDL-colesterol) é o que tem maior capacidade de discriminação dos indivíduos mais propensos para desenvolvimento da doença coronária aterosclerótica.

A correlação entre o LDL-colesterol calculado pela fórmula e o determinado pela dosagem enzimática do colesterol da fração de baixa densidade separada pela UC preparativa, foi testada em vários estudos, além do de Friedewald, sendo em geral muito boa (39,52,54,85,109,116,125,128). Isto torna a fórmula, na opinião de vários autores, de grande interesse para utilização prática, o que tem ocorrido na realidade, pois a maioria dos laboratórios clínicos está procedendo a tais determinações.

O trabalho pioneiro de Friedewald et al (51) foi realizado comparando o LDL-colesterol obtido após ultracentrifugação preparativa, com o calculado pela fórmula, em 448 indivíduos, dos quais 96 eram normais, 204 eram portadores de hiperlipidemia do tipo II e 148 do tipo IV. Encontrou-se boa correlação entre os dois métodos, mas com restrições:

- até 400 mg/dl de triglicérides.
- não tratar-se de tipo III de Fredrickson.
- ausência de quilomicronemia.

Desde então esta fórmula vem sendo empregada como método simples de calcular-se o LDL-colesterol em diversas situações, entre as quais citam-se:

Glueck et al (54) fizeram a comparação do LDL-colesterol obtido pela fórmula de Friedewald com os dados da UC preparativa, em 39 recém-nascidos. Encontraram boa correlação entre ambos, referindo como vantagens para a fórmula, além da simplicidade, a possibilidade de colher-se menos quantidade de sangue, o que é importante nesta faixa etária. Chamaram a atenção também para a raridade (se é que pode ocorrer) da presença das limitações para uso da fórmula em recém-nascidos: tipo III de hiperlipoproteinemia, presença de quilomícrons e trigliceridemia acima de 400 mg/dl. Este trabalho estende a aplicação da fórmula para valores de LDL-colesterol bem abaixo daqueles estudados no trabalho original de Friedewald et al (51), para 5 a 40 mg/dl.

Kwiterovich et al (85) também documentaram boa correlação entre o LDL-colesterol obtido pelas duas metodologias em recém-natos.

Wilson et al (126) compararam os dados da fórmula com os da ultracentrifugação preparativa em indivíduos de Framingham. Destes, 4100 entre 20 e 49 anos e 2284 entre

50 e 79 anos. Todos estavam livres de doença coronária na ocasião, não eram portadores de hiperlipidemias dos tipos I, III ou V, e os triglicérides eram sempre abaixo de 400 mg/dl. Confirmou-se neste estudo, a aplicabilidade do método de Friedewald, em que se multiplica o valor dos triglicérides por 0,20 para encontrar-se o VLDL-colesterol.

Em outro estudo, Wilson et al (127) sugerem a utilização do coeficiente 0,166 para encontrar o VLDL-colesterol a partir dos triglicérides, principalmente em presença de hipertrigliceridemia.

Entretanto, em outro trabalho, do Cooperative Lipoprotein Phenotyping Study (29), encontrou-se em diferentes populações, para calcular-se o VLDL-colesterol a partir dos triglicérides:

- 0,12 para Albany
- 0,18 para Honolulu
- 0,20 para San Francisco
- 0,24 para Framingham

No trabalho de Tyroler et al em Evans County (123), foram encontrados diferentes coeficientes para cálculo do VLDL-colesterol a partir dos triglicérides, conforme os grupos raciais:

- 0,18 para homens e mulheres brancos
- 0,15 para homens negros
- 0,20 para mulheres negras

Mesmo no estudo da Lipid Research Clinic ocorreram

variações entre os resultados encontrados nas diferentes clínicas, muitas vezes com resultados finais baseados em estimativas médias (66).

Em levantamento realizado por DeLong et al (37) em participantes do estudo de prevalência da Lipid Research Clinic, foram analisados 10483 indivíduos assim distribuídos: 6610 normolipidêmicos e 3873 hiperlipidêmicos (2492 com elevação do colesterol, 976 só com aumento de triglicérides e 405 com ambos aumentados). Foram comparados os dados da fórmula com os da LRC (com UC preparativa). Neste estudo sugere-se que o VLDL-colesterol deva ser calculado multiplicando-se o valor dos triglicérides por 0,16 e não por 0,20. Comentam os autores que este coeficiente único pode ser errado quando o VLDL-colesterol é baixo (ex: em crianças pequenas e em mulheres corredoras de longas distâncias). Nestes casos, a maior parte dos triglicérides é carregada em outras lipoproteínas que não as VLDL, de modo que um coeficiente universal leva em geral a um valor de VLDL-colesterol superestimado.

Portanto, podem influir nessas discrepâncias encontradas nos vários estudos, diferentes fatores, entre os quais citam-se: diferenças sócio-demográficas, dieta, idade estudada, etnicidade, uso de álcool, vício de fumar. Todos devem ser considerados como passíveis de produzir alteração na estimativa do VLDL-colesterol a partir do valor dos triglicérides na população geral (127).

No trabalho de Cohn et al (30), foi feita comparação dos dados obtidos pela fórmula de Friedewald com os obtidos pela metodologia da Lipid Research Clinic (LRC) modificada (95) (que emprega ultracentrífuga preparativa), entre material colhido após jejum de 12 horas e após refeição rica em gorduras. Verificou-se que por ambos os métodos, o VLDL-colesterol aumenta e o LDL-colesterol diminui significativamente após alimentação gordurosa, e que esta variação pós-prandial foi significativamente maior quando estimada pela fórmula do que pela metodologia da LRC.

Constatou-se neste estudo, em jejum, que o VLDL-colesterol obtido pela fórmula é significativamente menor do que o obtido pela metodologia da LRC, enquanto o LDL-colesterol é maior. Entretanto, após a alimentação gordurosa, o VLDL-colesterol pela fórmula passa a ser maior que o da metodologia da LRC, enquanto o LDL-colesterol passa a ser menor. Portanto, neste estudo, as variações do VLDL-colesterol e do LDL-colesterol que ocorrem no período pós-prandial, são maiores quando estimadas pela fórmula.

Estudo de Winocour et al (128) mostrou que a fórmula é válida em diabéticos controlados com insulina, mesmo com a inclusão de hipertrigliceridêmicos moderados (valores de triglicérides entre 115 a 205 mg/dl).

Rao et al (109), estudaram 196 soros, determinando o LDL-colesterol pela fórmula de Friedewald, comparando com

o obtido pela ultracentrifugação preparativa e com outras fórmulas propostas. Encontraram boa correlação entre os métodos, mas referem como possíveis fontes de erro: relações variáveis entre os triglicérides e o colesterol nas frações lipoprotéicas, e contribuição para os triglicérides séricos de outras lipoproteínas que não as VLDL, tais como as HDL, LDL e remanescentes.

Phillips et al (106), em população industrial entre os 20 e 64 anos, encontraram um coeficiente próximo de 0,16 para as mulheres. Entretanto, o melhor coeficiente para os homens foi próximo de 0,20.

Demacker et al (38) estudando método de precipitação do LDL-colesterol (131) comparado com a UC preparativa, encontraram que a correlação não é boa em casos de hipertrigliceridemia. Sugerem a necessidade da ultracentrifugação nesses casos.

Em outro estudo, os mesmos autores (39) avaliaram em população de indivíduos normais e hiperlipidêmicos, três métodos de precipitação do LDL-colesterol, com o obtido pela fórmula e com a ultracentrifugação em gradiente de densidade, encontrando boa correlação. Exceção ocorreu nos casos de tipo III, em que os valores da fórmula foram semelhantes aos das precipitações, e todos bem maiores do que os da ultracentrifugação.

O grupo do Estudo de Prevalência da Jerusalem Lipid Research Clinic (52) comparou os dados da fórmula com os da

ultracentrifugação preparativa, encontrando boa correlação em 2782 pessoas, entre crianças e adultos de ambos os sexos.

Srinivasan et al (116) compararam, os dados da fórmula obtidos com métodos de precipitação com heparina-cálcio e heparina-manganês com os dados da eletroforese e da ultracentrifugação preparativa, em 406 crianças entre 5 a 17 anos. Encontraram boa correlação entre os métodos.

Lippi et al (91), utilizando a determinação do colesterol e dos triglicérides das LDL e das VLDL, separando as lipoproteínas por método eletroforético e por precipitação, não encontraram boa correlação com a fórmula. Sugerem que a determinação do colesterol das VLDL e das LDL não seja feita indiretamente através de cálculos por fórmulas, mas sim diretamente pela análise das lipoproteínas separadas pela ultracentrifugação, eletroforese ou separação por precipitação. Citam que estes dois últimos procedimentos são exequíveis em qualquer laboratório clínico.

Aitken (2) encontrou boa correlação da fórmula com a ultracentrifugação.

Kazi-Aoul & Benmiloud (81) sugeriram outra restrição para a fórmula, além das descritas originalmente por Friedewald et al. Estudaram 1 paciente diabético tipo I em fase aguda de infarto do miocárdio, que apresentava

colesterol sub-normal e hipertrigliceridemia moderada, o que levou a fórmula de Friedewald a estabelecer valor errôneo para o LDL-colesterol.

Siekmeier et al (113) compararam a UC preparativa com 3 métodos de precipitação, referindo que não há vantagem nestes métodos sobre a metodologia de Friedewald, pois eles também apresentam limitação nos casos de hipertrigliceridemia.

Foucart & Plomteux (48) encontraram boa correlação do cálculo do VLDL-colesterol através da fórmula de Friedewald, comparado com método de precipitação.

Niedbala et al (105) estudaram 388 indivíduos com e sem hiperlipidemia, com triglicérides em diferentes concentrações, usando diferentes coeficientes para calcular o VLDL-colesterol a partir dos triglicérides: de 0,4 a 0,6. Compararam com a eletroforese. Sugeriram alteração para a fórmula, passando para:

$$\text{LDL-col.} = \text{Col. total} - \text{HDL-col.} - \text{Triglicérides}/4,6$$

ou

$$\text{LDL-col.} = \text{Col. total} - \text{HDL col.} - \text{Triglicérides}/5 + 0,0987$$

em g/l

Hoffman et al (71) compararam a UC preparativa com a eletroforese, 2 métodos de precipitação e a fórmula de Friedewald, em 51 soros. Encontraram no geral, boa correlação, mas só estudaram casos com triglicérides abaixo de 400 mg/dl. Não obtiveram boa correlação em apenas 2

casos, que quando estudados por eletroforese e UC, mostraram tratar-se de tipo III de Fredrickson.

Kalinov (76) encontrou variação nas correlações entre o LDL-colesterol calculado pela fórmula e o obtido por métodos de precipitação, dependendo dos valores dos triglicérides e do HDL-colesterol. Sugere que o cálculo pela fórmula de Friedewald pode ser aplicado para estabelecimento do risco de doença coronária no estudo de grandes populações, mas não para casos individuais.

Na pesquisa bibliográfica realizada, foi encontrada apenas uma referência publicada (88) sobre a comparação do LDL-colesterol determinado pela fórmula, com as frações lipoprotéicas estudadas pela ultracentrifugação analítica. Encontrou-se boa correlação entre os dois métodos em população de 39 mulheres normais entre 20 e 39 anos.

A metodologia da ultracentrifugação analítica para determinação das lipoproteínas séricas sempre se mostrou de extrema confiabilidade e reprodutibilidade (112). Em nosso meio, isto tem sido confirmado através da aplicação desta tecnologia há cerca de 30 anos pelo Setor de Lipoproteínas do Instituto "Dante Pazzanese" de Cardiologia da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, com aproximadamente 15.000 determinações realizadas até o presente.

Este procedimento permite o fracionamento das lipoproteínas em diferentes classes, através da diferenciação de sua velocidade de flutuação frente à

ultracentrifugação (36). A unidade adotada é a de Flutuação de Svedeberg (Svedeberg flotation - Sf), caracterizando as Sf 0-12, 12-20, 20-100 e 100-400.

As Sf 0-12 representam a fração LDL (lipoproteína de baixa densidade), enquanto as Sf 12-20 representam a fração IDL (lipoproteína de densidade intermediária), ambas ricas em colesterol, e que têm sido definidas conjuntamente - Sf 0-20 (88). Quanto às Sf 20-400, representam a fração mais rica em triglicérides, as VLDL (lipoproteínas de muito baixa densidade).

Com este procedimento, obtém-se determinação de massa de lipoproteína, expressa em mg/dl, dividida nas diferentes Sf.

Embora não tenha sido essa a intenção original quando se estabeleceu a validade do LDL-colesterol pela fórmula de Friedewald, mas sim seu emprego em trabalhos epidemiológicos, esta determinação tem sido largamente utilizada para acompanhamento da terapêutica dos casos de dislipidemias (6,18,53,67,69,100,104). Não obstante, os autores jamais investigaram se a validade da fórmula se mantém após qualquer procedimento terapêutico. Não foram encontradas na literatura pesquisada, evidências de que esta fórmula continue sendo válida após período de dieta ou de uso de medicação hipolipemizante. Estes procedimentos podem modificar os componentes empregados para cálculo (por exemplo: uma dieta ou medicamento que atue principalmente

sobre o VLDL-colesterol, sobre o HDL-colesterol, sobre os triglicérides ou combine estas atividades).

II. OBJETIVO

Verificar se o tratamento das hiperlipidemias primárias através de procedimentos dietéticos e medicamentosos pode influenciar na correlação entre o LDL-colesterol calculado pela fórmula de Friedewald e os valores das lipoproteínas das classes Sf 0-20 obtidas pela ultracentrifugação analítica.

III. MATERIAL E METODOS

O trabalho foi realizado no Setor de Lipoproteínas do Instituto "Dante Pazzanese" de Cardiologia da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo, que consiste em laboratório de lipoproteínas e ambulatório de dislipidemias.

Foram selecionados 86 pacientes (36 do sexo feminino e 50 do sexo masculino), entre 25 e 75 anos (média = 55 anos, portadores ou não de cardiopatia, todos com níveis elevados de lipoproteínas séricas.

Os valores considerados normais para as diferentes classes de lipoproteínas obtidas pela ultracentrifugação analítica variam conforme a idade, mas podem ser estabelecidos como base os seguintes (22, 46):

Portanto:

- Sf 0-12 = 420 mg/dl	-> Sf 0-20 = 480 mg/dl
- Sf 12-20 = 60 mg/dl	
- Sf 20-100 = 130 mg/dl	-> Sf 20-400 = 200 mg/dl
- Sf 100-400 = 70 mg/dl	

Os pacientes foram classificados com base nos dados da ultracentrifugação analítica, conforme os tipos de dislipidemia de Fredrickson:

- pacientes que apresentavam elevação exclusiva das Sf 0-20 (tipo IIa de Fredrickson) - 36 pacientes.
- pacientes que apresentavam elevação exclusiva das

Sf 20-400 (tipo IV de Fredrickson) - 14 pacientes.

- pacientes que apresentavam elevação conjunta das Sf 0-20 e das Sf 20-400 (tipo IIb de Fredrickson) - 36 pacientes.

Todos os pacientes apresentavam hiperlipidemias de causa primária, tendo sido excluídos os portadores de hiperlipidemias secundárias, como: diabetes mellitus, insuficiência renal, hipotireoidismo, síndrome nefrótica, síndrome de Cushing, entre outras). Foram admitidos para participar do estudo, os pacientes que faziam uso de medicamentos hipotensores tais como: diuréticos, beta-bloqueadores e alfa-metildopa, desde que estes fossem mantidos durante os períodos de acompanhamento, com posologia inalterada.

Em determinados pacientes, mesmo sem constatação de lesão hepática, a elevação da trigliceridemia pode ser decorrente de ingestão regular de bebidas alcoólicas. Nestes casos, se obtém normalização dos níveis lipídicos com a abolição do uso do álcool. Estes casos foram excluídos do estudo, pois tratam-se de hiperlipidemias secundárias, que não se enquadrariam em eventual terapêutica medicamentosa.

Foram excluídos do estudo pacientes que sabidamente não são adequados para o emprego da Fórmula de Friedewald, isto é, com trigliceridemia acima de 400 mg/dl, tipo III de dislipidemia e presença de quilomícrons (51).

Os pacientes foram convidados a comparecer ao laboratório de lipoproteínas para as colheitas de material,

no período da manhã, sempre após jejum de no mínimo 12 horas. Era sempre puncionada veia periférica e imediatamente após a retração do coágulo, o soro era usado para as determinações, que constaram de: dosagem de colesterol total por método automatizado colorimétrico enzimático (CHOD-PAP, Monotest Colesterol, Boehringer Mannheim Bioquímica S.A.) (83), dos triglicérides por método automatizado enzimático UV modificado (Teste Combinação Triglicérides Totalmente Enzimático, Merck S.A. Indústrias Químicas) (125), do HDL-colesterol após precipitação com ácido fosfotúngstico e cloreto de magnésio (21), cálculo do LDL-colesterol pela fórmula de Friedewald (51) e realização da ultracentrifugação analítica das lipoproteínas pelo método de De Lalla e Gofman (36).

Os pacientes foram submetidos a análises antes de qualquer procedimento terapêutico, que serviu como base para comparação ulterior, após terapêutica.

Em todos os casos, foi instituída terapêutica dietética diretamente pelo médico, com a seguinte orientação:

a) NAS HIPERLIPIDEMIAS TIPO IIa - restrição de alimentos ricos em ácidos graxos saturados e em colesterol, com substituição da porcentagem de calorias decorrentes destes, por ácidos graxos mono e polinsaturados, bem como por hidratos de carbono complexos, seguindo-se a orientação da

American Heart Association que recomenda como fase I de dieta hipolipemizante: 30% do valor calórico total dependente de gorduras (10% para cada grupo: saturadas, mono e polinsaturadas), e no máximo 300 mg de colesterol por dia (102).

b) NAS HIPERLIPIDEMIAS TIPO IV - inicialmente foi recomendada a abolição do uso da sacarose. Caso não tenha ocorrido normalização da hiperlipidemia, foi também necessária a restrição parcial de outros hidratos de carbono.

c) NAS HIPERLIPIDEMIAS TIPO IIb - foi utilizada associação das medidas descritas acima.

Em todos os casos, as dietas foram adequadas à tentativa de levar os pacientes para o mais próximo possível de seu peso considerado ideal. Este foi calculado através da utilização do Índice de Massa Corpórea, que é a divisão do peso (expresso em Kg) pelo quadrado da altura (expressa em metros) (16). Aceitou-se como peso ideal, quando este índice fosse próximo a 25.

A segunda dosagem utilizada para comparação com a primeira foi obtida após duas diferentes condutas, uma para cada grupo de pacientes:

1) Grupo que realizou apenas dieta, com tempo variável de 3 a 6 meses.

Pacientes que após 3 meses responderam bem apenas a este procedimento, tiveram a colheita de material realizada

nesta época utilizada para comparação com a anterior à dieta. Nos pacientes que em 3 meses, ainda não haviam apresentado boa resposta, foram feitos ajustes na dieta, com nova tentativa por mais 3 meses. Nestes últimos, a dosagem utilizada para comparação foi a do sexto mês. Total = 48 pacientes.

2) Grupo de pacientes que não respondeu à dieta, tendo sido então indicada a utilização de:

a) Lovastatina como medicação capaz de interferir com os níveis lipídicos. Total = 20 pacientes.

b) Bezafibrate ou o Clofibrate [medicamentos com ação similar, talvez com maior potência do primeiro (35)]. Total = 27 pacientes.

A utilização dos medicamentos foi orientada de acordo com protocolo de investigação experimental. Foi considerada como necessária a introdução dos mesmos, quando os pacientes não apresentaram resposta satisfatória dos níveis lipídicos apenas às medidas dietéticas.

Naqueles tratados com medicamentos, a segunda colheita foi realizada após 3 meses. Este tempo é suficiente para que estas drogas tenham seu efeito ideal.

Portanto, num total de 86 pacientes, foram realizadas 190 colheitas para exames laboratoriais, com 95 comparações sendo efetuadas entre período anterior e durante tratamento. Dos 27 pacientes que participaram do grupo em que foram utilizados fibrates, 5 haviam também

participado do grupo em que foi empregada apenas dieta, e 4 do grupo da lovastatina, em ocasiões diferentes e após período de pelo menos 3 meses entre o término de emprego de uma droga e início da outra.

III.1. ULTRACENTRIFUGAÇÃO (92)

Os principais constituintes lipídicos, a saber: triglicérides, colesterol livre e esterificado, fosfolípidos e ácidos graxos, circulam no sangue humano, em sua maior parte (95%), sob a forma de lipoproteínas. Estas são associações dos lípidos acima relacionados com proteínas específicas denominadas apolipoproteínas ou apoproteínas.

As massas moleculares das lipoproteínas variam em intervalos grandes, bem como variam sua composição e densidades. Há assim, no soro, um verdadeiro espectro de lipoproteínas.

Quando se procede à análise ou dosagem dos constituintes lipídicos do sangue, podem ser utilizados dois métodos gerais: químicos e físicos.

Quando se recorre a métodos químicos, estes provocarão sempre um rompimento da ligação lipoprotéica, e daí em diante o método acompanhará unicamente a parte lipídica que interessar. Exemplos: determinações do colesterol e triglicérides sanguíneos.

Nestas reações, se conhece apenas a quantidade do lípido estudado no soro, mas não se sabe como eles estão circulando no sangue, em que tipo de lipoproteínas se encontram, e se a distribuição destas está normal ou não.

Para se estudar como as lipoproteínas estão

circulando no sangue, recorre-se a processos que não rompam a associação lípide-proteína, ou pelo menos que tenham sobre esta, efeitos mínimos. Para tal são utilizados os métodos físicos, entre os quais destacam-se a eletroforese e a ultracentrifugação. A ultracentrifugação nada mais é do que um aperfeiçoamento do processo de centrifugação, que por sua vez é uma modificação da sedimentação. Sedimentação é o fenômeno que se verifica no campo gravitacional, provocado pelo peso das partículas, isto é, pela ação da gravidade sobre a massa das partículas.

Qualquer que seja a partícula a ser estudada, pode-se variar a densidade do meio em que esta se encontra, fazendo com que ela se desloque para cima ou para baixo. Isto é, pela variação de densidade do meio, pode-se fazer uma partícula flutuar ou sedimentar.

No caso das diferentes lipoproteínas presentes na circulação, elas apresentam composições diferentes de material lipídico e protéico, o que confere a cada grupo, características especiais. Desse modo, os quilomícrons são lipoproteínas grandes (ao redor de 5000 Angstrom), muito ricas em triglicérides. As VLDL são menores (300 a 700 Angstrom), mas ainda bastante ricas em triglicérides. As LDL são menores ainda (100 a 200 Angstrom) e mais ricas em colesterol do que em triglicérides. Finalmente as HDL são menores ainda (50 a 100 Angstrom) e mais ricas em

proteínas do que em material lipídico. Verifica-se que à medida que as lipoproteínas vão diminuindo de tamanho, têm menor concentração lipídica em relação à proteína. Como as proteínas têm maior densidade do que os lípidos, à medida que as lipoproteínas vão diminuindo de tamanho, vão apresentando maior densidade.

Esta característica é então utilizada pelo método de ultracentrifugação, que permite a separação das lipoproteínas em classes de densidades diferentes.

A idéia original de Svedberg e que lhe valeu o Prêmio Nobel (121) foi a de construir um aparelho de rotação tão elevada quanto possível (criando campos de milhares a milhões de vezes a força da gravidade) e no qual se pudesse observar e medir o deslocamento das partículas, enquanto o aparelho estivesse girando.

Desse modo, através da utilização desses aparelhos (ultracentrífugas), aplicando a força centrífuga, e do ajuste da densidade do meio no qual será adicionado o soro a ser estudado quanto ao seu conteúdo lipoprotéico, pode-se estudar as lipoproteínas conforme sua flutuação ou sedimentação.

Na Ultracentrifugação preparativa, separam-se as classes principais de lipoproteínas, em diferentes etapas de ultracentrifugação, em meios de densidades diferentes.

Utiliza-se soro colhido após jejum de 12 horas, para que não apareçam quilomícrons na amostra (caso presentes

após este período de jejum, indicam patologia do metabolismo lipídico).

A precipitação das diferentes lipoproteínas ocorre nas seguintes densidades:

- Quilomícrons - densidade menor que 0,95.
- VLDL - densidade entre 1,006 e 0,95.
- LDL - densidade entre 1,006 e 1,063.
- HDL - densidade entre 1,063 e 1,210.

Na ultracentrifugação analítica das lipoproteínas, pode-se medir a velocidade de deslocamento das partículas, enquanto o conjunto está rodando. Isto é possível através de um sistema óptico acoplado, que obtém fotografias em tempos conhecidos, e estas permitem calcular as velocidades com que as partículas se deslocam, daí calcular o valor das suas constantes de sedimentação ou de flutuação "S" ou "Sf".

No processo da ultracentrifugação analítica, inicialmente é realizada uma ultracentrifugação preparativa, que permite a separação das lipoproteínas dos demais componentes do soro. Isto é obtido numa solução de NaCl de densidade 1,063, durante 13 horas, a 30.000 rotações por minuto. Terminada esta fase, todas as lipoproteínas acumulam-se na superfície do tubo enquanto os demais componentes do soro estão na parte inferior. As lipoproteínas são retiradas por uma pipeta tipo Pasteur e levadas à ultracentrífuga analítica. Nesta, durante

36 minutos a 52.640 rotações por minuto, separam-se as lipoproteínas LDL e VLDL em Sf 0-12 e 12-20 e Sf 20-100 e 100-400 respectivamente. Para cada um destes intervalos calculam-se as concentrações (habitualmente expressas em miligramas de lipoproteínas por 100 centímetros cúbicos de soro).

III.2. MEDICAMENTOS

Os medicamentos utilizados na terapêutica dos níveis lipídicos que não responderam adequadamente apenas às medidas dietéticas, foram a Lovastatina, o Bezafibrate ou o Clofibrate.

III.2.1. LOVASTATINA -

Trata-se de medicamento recém incorporado ao armamentário terapêutico das hiperlipidemias. Pertence ao grupo dos chamados inibidores da síntese de colesterol (60).

Tem sua ação através do bloqueio por competição da enzima 3-Hidroxi-3-Metil-Glutaril-Coenzima-A-Redutase, fundamental na síntese celular de colesterol a partir da Acetil-Coenzima-A. Isto leva a maior produção de receptores para LDL pela célula, com maior captação desta lipoproteína da circulação sanguínea e consequente queda dos níveis de LDL-colesterol (3,86).

Na experiência do autor (15), esta droga produziu queda dos níveis de Sf 0-12 de 27% e de LDL-colesterol de 33%, sem alterar significativamente os níveis de HDL-colesterol e de triglicérides. Em outros trabalhos da literatura, tem sido descrita redução dos níveis de LDL-colesterol de cerca de 30% a 35%, com certa elevação dos níveis de HDL-colesterol e redução da trigliceridemia (62,65,69,74,75).

É apresentada em comprimidos de 20 mg, e a dose recomendada varia de 20 a 80 mg por dia, dependendo da resposta dos níveis lipídicos. Neste estudo foram empregadas apenas doses de 20 ou 40 mg ao dia, em tomada única, imediatamente antes do jantar.

III.2.2. FIBRATES -

Grupo de medicamentos que têm como droga mãe o Clofibrate, já introduzido no mercado há muitos anos. A partir deste, foram sintetizados outros como: Bezafibrate, Fenofibrate, Etofibrate, Gemfibrozil, entre outros.

Têm seu mecanismo de ação ainda não totalmente elucidado, provavelmente por ser ele decorrente da ação em diferentes etapas do metabolismo das lipoproteínas. Desse modo, podem estimular a lipase lipoprotéica (enzima chave na hidrólise dos triglicérides dos quilomícrons e das VLDL), podem reduzir a síntese hepática das VLDL e finalmente podem atuar inibindo a enzima HMGCoA Redutase, embora esta última ação ainda não esteja totalmente comprovada (44,101,119).

A ação deste grupo de drogas se faz principalmente sobre os níveis de triglicérides, com reduções algumas vezes bastante acentuadas. Levam também a elevação do HDL-colesterol. Quanto a sua ação sobre os níveis de LDL-colesterol, podem atuar de maneira distinta de acordo com o caso. Desse modo, podem reduzir o LDL-colesterol,

podem não alterar seus níveis e podem até elevá-los (12,34,44,103,104,119).

Na experiência do autor (14), a ação do Bezafibrate sobre as lipoproteínas estudadas pela Ultracentrifugação Analítica, se fez com redução das Sf 0-12 de 16%, das Sf 12-20 de 37%, das Sf 20-100 de 48%, das Sf 100-400 de 69%. Ocorreu também redução do colesterol de 23% e dos triglicérides de 44%.

Do mesmo modo que referido anteriormente, estas drogas podem, ao reduzir os níveis de Sf 20-400, não alterar os de Sf 0-20, reduzi-los ou até elevá-los.

O Bezafibrate é empregado na dose de 200 mg (1 comprimido) três vezes ao dia (após as refeições), enquanto o Clofibrate é apresentado em comprimidos de 500 mg e a dose recomendada é de 2 gramas ao dia.

Como são drogas análogas, com mecanismo de ação semelhante, apenas talvez com maior potência de ação hipolipemizante do Bezafibrate (35), o grupo que as utilizou neste estudo foi avaliado em conjunto.

III.3. CALCULOS E ESTATÍSTICA

A significância estatística das diferenças obtidas antes e após tratamento (dieta, Lovastatina e Fibrates), foi obtida pelo teste "t" pareado (115).

Foi estudada a correlação linear entre os valores obtidos pela ultracentrifugação analítica e os da fórmula de Friedewald por meio do coeficiente de correlação linear (r) de Pearson (115).

Sempre que o r fosse maior do que 0,70, eram ajustadas as retas de regressão pelo método dos mínimos quadrados (115) dos resultados da ultracentrifugação analítica sobre os da fórmula de Friedewald.

Os resultados obtidos com cada método, a saber:

- LDL-colesterol obtido pela fórmula de Friedewald e VLDL-colesterol obtido pela divisão do valor dos triglicérides por 5.
- Sf 0-20 ou Sf 20-400 obtidas pela ultracentrifugação analítica.

foram colocados nos eixos X e Y respectivamente.

Este procedimento foi adotado tanto antes como depois de cada medida terapêutica.

A comparação dos coeficientes angulares das retas de regressão correspondentes a antes e depois da terapêutica foi realizada pelo teste de dois coeficientes angulares (40).

A comparação dos coeficientes de correlação entre os dados da ultracentrifugação analítica com os da fórmula, correspondentes aos pacientes com triglicérides acima de 250 mg/dl (mas sempre abaixo de 400 mg/dl), que realizaram apenas dieta, foi feita pelo teste de dois coeficientes de correlação (5).

Foram cogitadas as pressuposições necessárias para a aplicação dos testes anteriormente mencionados.

Estabeleceu-se o nível de significância de 0,05.

IV. RESULTADOS

O índice de massa corpórea de cada paciente e os resultados de colesterol total, triglicérides, HDL-colesterol, VLDL-colesterol e LDL-colesterol calculados pela fórmula de Friedewald, Sf 0-20 e Sf 20-400 determinadas pela ultracentrifugação analítica, obtidos na primeira colheita de material, antes de iniciar a dieta ou a medicação, foram considerados os valores basais para cada paciente, e estão mostrados nas tabelas 1, 2 e 3 do Apêndice.

Os resultados obtidos após cada terapêutica, a saber:

- apenas medidas dietéticas
- dieta associada a Lovastatina
- dieta associada a Clofibrate ou Bezafibrate

estão mostrados nas tabelas 4, 5 e 6 do Apêndice.

Nas tabelas 7, 8 e 9 do Apêndice mostram-se as médias e seus desvios padrão, valores mínimos e máximos, porcentagem média de variação e significância estatística dos dados antes e após cada procedimento terapêutico. Verifica-se que os tratamentos instituídos nos diferentes grupos de pacientes: dietético isoladamente, com Lovastatina e com Fibrates, foram todos capazes de modificar os níveis lipídicos e lipoprotêicos de maneira estatisticamente significativa.

O índice de massa corpórea variou significativamente

apenas no grupo tratado com dieta, enquanto nos grupos que utilizaram drogas, não houve variação significativa, pois os pacientes mantiveram a orientação alimentar preconizada durante todo o período de tratamento.

Os resultados dos tratamentos instituídos nos 3 grupos de pacientes foram analisados em conjunto, de acordo com os diferentes níveis de trigliceridemia, o que é mostrado na Tabela 1:

TABELA 1 - ANÁLISE DOS CASOS QUANTO AOS VALORES DE TG

1) COLESTEROL

		TODOS OS CASOS		TG<150		150<TG<250		250<TG<400	
		ANTES DEPOIS		ANTES DEPOIS		ANTES DEPOIS		ANTES DEPOIS	
M.	=	310,1	253,4	327,4	253,9	305,7	255,8	286,7	247,8
D.P.	=	62,6	43,2	55,5	27,9	73,5	48,9	42,9	56,6
V.Mí.	=	164	136	241	190	164	156	227	136
V.Mx.	=	597	392	519	321	597	367	390	392
% RED.	=	18,4 (S)		22,4 (S)		16,3 (S)		13,5 (S)	

2) TRIGLICÉRIDES

		TODOS OS CASOS		TG<150		150<TG<250		250<TG<400	
		ANTES DEPOIS		ANTES DEPOIS		ANTES DEPOIS		ANTES DEPOIS	
M.	=	180,5	111,5	92,5	79,1	195,5	120,1	314,0	159,0
D.P.	=	88,1	52,2	27,0	29,2	24,6	48,5	38,9	53,7
V.Mí.	=	38	32	38	32	155	50	255	45
V.Mx.	=	393	276	149	138	248	250	393	276
% RED.	=	38,2 (S)		14,5 (S)		38,5 (S)		49,3 (S)	

3) HDL-COLESTEROL

		TODOS OS CASOS		TG<150		150<TG<250		250<TG<400	
		ANTES DEPOIS		ANTES DEPOIS		ANTES DEPOIS		ANTES DEPOIS	
M.	=	42,5	46,64	49,2	51,7	39,7	45,0	35,3	39,8
D.P.	=	11,5	12,0	13,8	13,7	7,7	9,4	4,8	8,6
V.Mí.	=	22	26	22	26	23	26	28	27
V.Mx.	=	96	84	96	84	56	66	44	53
% ELE.	=	9,7 (S)		5,1 (S)		13,2 (S)		12,8 (S)	

4) LDL-COLESTEROL

		TODOS OS CASOS		TG<150		150<TG<250		250<TG<400	
		ANTES DEPOIS		ANTES DEPOIS		ANTES DEPOIS		ANTES DEPOIS	
M.	=	231,5	183,6	259,6	184,2	226,9	186,7	188,6	176,2
D.P.	=	66,8	41,6	57,6	29,9	73,8	45,9	40,8	52,8
V.Mí.	=	95	63	180	108	95	87	134	63
V.Mx.	=	518	309	445	252	518	309	290	308
% RED.	=	20,7 (S)		29,0 (S)		17,7 (S)		6,6 (S)	

5) Sf 0-20

		TODOS OS CASOS		TG<150		150<TG<250		250<TG<400	
		ANTES DEPOIS		ANTES DEPOIS		ANTES DEPOIS		ANTES DEPOIS	
M.	=	537,4	456,2	585,7	456,1	546,2	471,0	431,7	425,8
D.P.	=	142,7	92,8	109,4	70,3	158,5	93,0	112,9	124,3
V.Mí.	=	228	220	394	313	263	258	228	220
V.Mx.	=	1106	711	917	605	1106	692	608	711
% RED.	=	15,1 (S)		22,1 (S)		13,8 (S)		1,35 (NS)	

6) Sf 20-400

		TODOS OS CASOS		TG<150		150<TG<250		250<TG<400	
		ANTES DEPOIS		ANTES DEPOIS		ANTES DEPOIS		ANTES DEPOIS	
M.	=	251,3	136,9	106,1	81,1	294,5	150,0	436,9	222,4
D.P.	=	152,2	99,9	65,4	69,2	85,1	90,1	106,1	104,7
V.Mí.	=	0	0	0	0	111	21	266	29
V.Mx.	=	704	441	104	309	517	441	704	430
% RED.	=	45,5 (S)		23,6 (S)		49,1 (S)		49,1 (S)	

TG = Trigliceridemia em mg/dl

M. = Média

D.P. = Desvio Padrão

V.Mí. = Valor mínimo

V.Mx. = Valor máximo

% RED. = Porcentagem de redução com o tratamento

% ELE. = Porcentagem de elevação com o tratamento

S = Estatisticamente significativa

NS = Não significativa estatisticamente

As retas de regressão confrontando os valores de Sf 0-20 com os de LDL-colesterol obtidos pela fórmula de Friedewald, para cada situação (antes e depois de determinado procedimento terapêutico, quer seja apenas dieta ou esta associada a medicamento) encontram-se representadas nas figuras de 1 a 6 do Apêndice.

Aplicados os testes para comparação dos coeficientes

angulares das retas de regressão correspondentes a antes e depois da terapêutica, observou-se que estes resultaram não significantes em todas as situações estudadas, a saber:

- antes e depois de apenas dieta no grupo de 48 pacientes.
- antes e depois de dieta associada a Lovastatina em 20 pacientes.
- antes e depois de dieta associada a Clofibrate (em 7 pacientes) ou Bezafibrate (em 20 pacientes).

As retas de regressão confrontando os valores de Sf 20-400 da ultracentrifugação analítica com os de VLDL-colesterol (calculados pela divisão dos triglicérides por 5), antes de cada procedimento terapêutico, encontram-se representadas nas figuras de 7 a 12 do Apêndice.

Observou-se que os diferentes procedimentos terapêuticos também não produziram modificação significativa nos coeficientes angulares destas retas de regressão.

Foram estudados todos os pacientes conjuntamente, antes de iniciar dieta e/ou medicação, com total de 90 determinações. A saber:

- 1) grupo virgem de qualquer medida terapêutica, e que vai iniciar dieta.
- 2) grupo que cumpriu período de dieta e vai iniciar Lovastatina.
- 3) grupo que cumpriu período de dieta e vai iniciar Fibrates.

Observou-se no conjunto de todos os casos, boa correlação entre o LDL-colesterol obtido pela fórmula e as Sf 0-20 da ultracentrifugação ($r = 0,8709$) (figura 13 do Apêndice).

Quando se dividiu o total de pacientes (90 determinações) de acordo com os níveis de trigliceridemia, em 3 grupos, observou-se:

TABELA 2 - Correlações (r) entre o LDL-colesterol calculado pela fórmula de Friedewald e as Sf 0-20 da ultracentrifugação analítica em pacientes que foram tratados com dieta e drogas divididos de acordo com os níveis de trigliceridemia antes do tratamento.

TRIGLICERIDES	n	r ANTES	r DEPOIS
TODOS OS CASOS	90	0,8709	0,8217 (NS)
< 150 mg/dl	35	0,8429 (fig.14)	0,8299 (NS)
150<tg<250 mg/dl	36	0,9471 (fig.15)	0,9234 (NS)
250<tg<400 mg/dl	19	0,4594	0,8532 (S)

tg = triglicérides séricos.

n = número de casos.

r = correlação entre o LDL-colesterol calculado pela

fórmula de Friedewald e as Sf 0-20 da ultracentrifugação analítica.

NS = diferença não significativa entre os dois métodos quando comparados antes e depois do tratamento.

S = diferença significativa entre os dois métodos quando comparados antes e depois do tratamento.

No grupo com triglicérides acima de 250 mg/dl, em que a correlação entre as duas metodologias não foi boa ($r = 0,4590$), verificou-se que após o tratamento através da dieta e/ou drogas, a redução dos níveis da trigliceridemia (de um grupo de 19 pacientes, apenas 1 permaneceu com trigliceridemia acima de 250 mg/dl após o tratamento - caso 46 do grupo da dieta, que apresentou nível de 276 mg/dl), levou a melhora significativa da correlação ($r = 0,8532$) (figura 16 do Apêndice).

Neste grupo de 19 pacientes com trigliceridemia acima de 250 mg/dl, 12 somente efetuaram as medidas alimentares como terapêutica e 7 utilizaram também Fibrates. Entre os 12 primeiros existem 9 (casos: 37,39,42,43,44,45,46,47,48), e entre os outros 7 existem 4 (casos: 21,23,26,27), em que se observou o seguinte:

- o colesterol estava acima de 200 mg/dl antes de qualquer procedimento terapêutico, acompanhado de elevação da trigliceridemia (acima de 250 mg/dl, mas abaixo de 400 mg/dl). O cálculo do LDL-colesterol pela fórmula

mostrava-se simultaneamente aumentado (acima de 130 mg/dl). No entanto, ao estudo pela ultracentrifugação analítica, observou-se apenas aumento das Sf 20-400, pois as Sf 0-20 eram perfeitamente normais, o que contrariou o encontrado pela fórmula. Nestes casos, a correlação entre o LDL-colesterol calculado pela fórmula, e as Sf 0-20 da ultracentrifugação analítica foi má ($r = 0,1854$). Depois do tratamento, com redução da trigliceridemia, esta correlação apresentou melhora significativa ($r = 0,85072$).

Com a terapêutica dietética instituída, a segunda avaliação mostrou nestes casos, variação em sentido oposto das Sf 0-20 e do LDL-colesterol calculado. Desse modo, houve redução ou elevação das Sf 0-20 acompanhada de variação em sentido contrário do LDL-colesterol calculado. Entretanto, após ter sido cumprido o período de tratamento, com redução da trigliceridemia a correlação entre as Sf 0-20 e o LDL-colesterol calculado mostrou-se melhor.

Os pacientes com trigliceridemia acima de 250 mg/dl restantes (casos 38,40 e 41 do grupo apenas submetido a dieta e casos 22,24 e 25 do grupo submetido também ao tratamento com fibrates), apresentavam aumento também do LDL-colesterol (acima de 130 mg/dl), mas com elevações correspondentes das Sf 0-20 e Sf 20-400 à ultracentrifugação. Desse modo, neste grupo, o cálculo do LDL-colesterol pela fórmula, correspondeu ao obtido pela ultracentrifugação. A correlação entre os dois métodos

neste grupo foi de $r = 0,78333$ antes do tratamento, e de $r = 0,83908$ após o tratamento - variação estatisticamente não significativa.

Portanto, no grupo de pacientes com trigliceridemia acima de 250 mg/dl, a correlação entre o LDL-colesterol calculado e as Sf 0-20 da ultracentrifugação analítica mostrou ser má apenas no grupo com associação de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, em que a elevação da trigliceridemia acompanhou-se de aumento das Sf 20-400 (ricas em triglicérides), enquanto a elevação do colesterol sérico (e do LDL-colesterol calculado), não foi paralela a aumento das Sf 0-20.

Quando foi feita a análise individual dos casos, procurando-se observar se havia ou não correspondência entre o LDL-colesterol calculado e as Sf 0-20 da ultracentrifugação analítica, observou-se o seguinte:

- para níveis de trigliceridemia até 150 mg/dl, num total de 35 casos, 30 (85,71%) apresentavam correspondência entre os 2 métodos, ou seja, quando o LDL-colesterol era normal ou elevado, havia também normalidade ou aumento das Sf 0-20 respectivamente. Entretanto, em 5 casos (14,29%), observou-se elevação do LDL-colesterol, enquanto as Sf 0-20 eram normais.

- para níveis de trigliceridemia entre 150 e 250 mg/dl, num total de 36 casos, 31 (86,11%) apresentavam concordância entre os dois métodos, enquanto nos 5 casos restantes

(13,89%), não havia tal concordância.

- para níveis de trigliceridemia acima de 250 mg/dl (mas sempre abaixo de 400 mg/dl), num total de 19 casos, somente 6 (31,58%) apresentavam concordância entre os dois métodos, enquanto os outros 13 (68,42%) mostravam que os métodos discordavam entre si.

V. DISCUSSÃO

No trabalho original de Friedewald et al (51), realizado com comparação do LDL-colesterol obtido de duas maneiras diferentes, a saber:

- dosagem do colesterol da fração LDL separada pela ultracentrifugação preparativa.
- calculado pela fórmula.

houve muito boa correlação, o que levou os autores à conclusão de que um método simplificado para obtenção do LDL-colesterol poderia substituir o método caro e sofisticado da ultracentrifugação.

Embora esta conclusão seja criticável do ponto de vista estatístico, uma vez que uma boa correlação entre dois procedimentos diferentes não significa que um pode substituir o outro, esta fórmula tem sido empregada em inúmeros trabalhos.

Para que se possa falar em equivalência ou substituição de dois métodos, não basta a obtenção de um coeficiente de correlação próximo de 1, pois isto pode acontecer com retas mais próximas do eixo X como com retas mais próximas do eixo Y. É necessária isto sim, a comparação das retas obtidas, com a bissetriz (comparar a e b de cada reta). Este procedimento permite a verificação se cada reta difere ou não da bissetriz, e sómente caso esta diferença não seja significativa, pode-se falar em

equivalência ou substituição.

Exemplo: Y

Equivalência

Boa correlação
sem equivalência

Inicialmente a idéia era a de empregar-se o LDL-colesterol calculado pela fórmula, apenas em trabalhos epidemiológicos, pela facilidade de sua obtenção em grandes amostras populacionais. Com o tempo foi sendo empregado também a nível individual, por exemplo no estabelecimento de decisões terapêuticas nas hipercolesterolemias e para comparações da eficácia destes procedimentos (utilização da fórmula para cálculo do LDL-colesterol antes e depois de tratamento). Entretanto, não foram encontradas na literatura pesquisada, referências que corroborem esta utilização, o que justificou nosso trabalho.

A fórmula de Friedewald baseia-se na premissa de que a relação da massa de triglicérides e colesterol na VLDL é de 5:1 (triglicérides divididos por 5 correspondem ao VLDL-colesterol). Existem dois requerimentos básicos para isso:

1) As quantidades relativas de triglicérides na LDL e VLDL

devem ser constantes. Entretanto, quando a concentração de triglicérides aumenta, maior proporção está presente na VLDL e relativamente menos na LDL (42). Esta limitação é reconhecida e o uso da fórmula restrito a indivíduos com triglicérides inferiores a 400 mg/dl (51).

2) A fórmula depende da constância da composição lipídica da VLDL, pois a relação triglicérides/colesterol é presumida como sendo similar em todos os indivíduos. Esta última limitação é reconhecida no caso do tipo III, no qual a VLDL é enriquecida com colesterol (Beta-VLDL) e portanto a fórmula não é recomendada (49).

A validade da aplicação desta fórmula, tal qual proposta por Friedewald et al, tem sido confirmada em vários estudos, em indivíduos normais e dislipidêmicos (2,48,51,52,71,76,88,126, 127,128), entretanto, a relação triglicérides/colesterol das VLDL, parece variar bastante (45) e outras lipoproteínas e remanescentes de lipoproteínas também contribuem para o "pool" de triglicérides (e não somente a VLDL, como admitido pela fórmula) (109).

Está também cada vez mais evidente em dislipoproteinemias secundárias, que mesmo quando os triglicérides séricos não excedam 175 mg/dl, a composição lipídica da VLDL e LDL pode ser diferente do normal (64).

É importante portanto demonstrar que a fórmula provê uma estimativa válida do LDL-colesterol sempre que aplicada

em condições em que a composição das lipoproteínas possa ser mudada, por exemplo, pela terapêutica. Não foram encontradas referências se estas premissas continuam válidas após tratamento, quer seja dietético ou medicamentoso. Nestas situações, pode ocorrer modificação da proporção de triglicérides e de colesterol na VLDL, o que levaria a invalidação da fórmula.

Verifica-se na revisão bibliográfica, que em diferentes estudos, foram encontrados coeficientes que representam a fração de colesterol da VLDL bastante variáveis (entre 0,12 e 0,24) (29,37,66,105,106,123,127). A aceitação de um coeficiente universal para converter a concentração de triglicérides plasmáticos em VLDL-colesterol, para ser usada em todas as idades, ambos os sexos, grupos étnicos, todos os laboratórios, tem grandes vantagens em termos de conveniência e simplicidade quando comparada com o uso de múltiplos coeficientes, mas inevitavelmente pode resultar na diminuição da exatidão (37).

Neste trabalho são feitas comparações entre o colesterol da LDL encontrado pela utilização da fórmula, com as classes Sf 0-20 de lipoproteínas analisadas pela ultracentrifugação analítica, método consagrado como dos mais fiéis para estudo e seguimento terapêutico de pacientes dislipidêmicos (112).

Inicialmente devem ser consideradas as correlações

encontradas entre o LDL-colesterol calculado pela fórmula de Friedewald e as Sf 0-20 obtidas pela ultracentrifugação analítica, que no presente estudo sempre foram acima de 0,70, sendo então traçadas as retas de regressão.

Em trabalho da literatura realizado por Lindgreen et al (88), em população de indivíduos normais (não dislipidêmicos), foi encontrada a correlação entre o LDL-colesterol calculado pela fórmula e o obtido dividindo-se o valor das Sf 0-20 em mg/dl por 0,33, uma vez que o colesterol constitui 1/3 do material lipídico encontrado nesta classe de lipoproteínas.

No presente trabalho não foi adotada esta transformação de Sf 0-20 em LDL-colesterol, por não serem disponíveis evidências de que em indivíduos dislipidêmicos antes e/ou após medidas terapêuticas, o colesterol permaneceria sendo responsável por 1/3 do material lipídico das Sf 0-20.

Desse modo, foi feita a correlação direta entre os valores obtidos pelo cálculo do LDL-colesterol e as Sf 0-20 expressas em mg/dl.

Verificou-se no material analisado, que a correlação entre o LDL-colesterol calculado pela fórmula de Friedewald e as Sf 0-20 obtidas pela ultracentrifugação analítica é boa antes e depois de procedimentos terapêuticos como dieta isoladamente e dieta associada a lovastatina ou fibrates (r sempre maior que 0,70).

Outro aspecto é que em seu trabalho original, Friedewald et al limitaram o uso da fórmula até uma trigliceridemia de 400 mg/dl, pois acima destes valores a correlação entre o LDL-colesterol real e o calculado diminui sua força [porque a VLDL fica mais rica em triglicérides e a relação 1/5 é perdida (42)].

Existem autores que sugerem a utilização da fórmula para valores de triglicérides até de 800 mg/dl (70), pois obtiveram boas correlações até esses níveis, embora não justifiquem este achado.

Neste material, nos indivíduos que apresentavam níveis de triglicérides acima de 250 e menores que 400 mg/dl, a correlação entre o LDL-colesterol calculado com as Sf 0-20 foi bem menor ($r = 0,51970$). Após a terapêutica dietética adequada, com redução da trigliceridemia, permanecendo apenas 1 paciente com níveis acima de 250 mg/dl - igual a 276 mg/dl - (paciente número 46 do grupo só da dieta), houve boa melhora da correlação entre as duas variáveis ($r = 0,84476$), mas esta diferença não foi significativa.

Este achado, embora estatisticamente não significativo, provavelmente por pequena amostra ($n = 12$ pacientes), sugere que realmente para indivíduos com hipertrigliceridemia (>250 mg/dl) a fórmula de Friedewald deve ser encarada com certas restrições.

Quando se associam a estes 12 casos com

trigliceridemia acima de 250 mg/dl, que foram submetidos apenas ao tratamento dietético, mais 7 casos que foram tratados também com fibrates, verificou-se que a correlação entre o LDL-colesterol calculado e as Sf 0-20 da ultracentrifugação nos 19 pacientes, não foi boa ($r = 0,4590$). Após o tratamento instituído, com redução da trigliceridemia, permanecendo apenas 1 paciente com níveis acima de 250 mg/dl - igual a 276 mg/dl - (paciente número 46 do grupo só da dieta) houve melhora significativa da correlação entre os dois métodos ($r = 0,8532$).

Quando foram analisados os casos com trigliceridemia acima de 250 mg/dl (mas abaixo de 400 mg/dl), que não apresentavam boa correlação entre os dois métodos, verificou-se que - o colesterol estava acima de 200 mg/dl antes de qualquer procedimento terapêutico, acompanhado de elevação da trigliceridemia (acima de 250 mg/dl). O cálculo do LDL-colesterol pela fórmula mostrava-se simultaneamente aumentado (acima de 130 mg/dl). No entanto, ao estudo pela ultracentrifugação analítica, observou-se apenas aumento das Sf 20-400 (mais ricas em triglicérides, mas que também possuem colesterol e que quando estão elevadas podem produzir incremento além da trigliceridemia, também da colesterolemia). Entretanto, as Sf 0-20 eram perfeitamente normais, o que contrariou o encontrado pela fórmula. Nestes casos, a má correlação entre o LDL-colesterol calculado pela fórmula, e as Sf 0-20

da ultracentrifugação analítica apresentou melhora significativa após o tratamento, com redução da trigliceridemia.

Esta provavelmente é a explicação do porque em indivíduos com triglicérides elevados (acima de 250 mg/dl), a fórmula para cálculo do LDL-colesterol não parece ser tão bem aplicável quanto em casos com triglicérides mais baixos (abaixo de 250 mg/dl).

Embora nesses casos citados acima, o aumento da trigliceridemia que será subtraída do colesterol total (após sua divisão por 5), faça com que haja tendência a obtenção de um LDL-colesterol mais baixo, esta tendência é em parte compensada por um HDL-colesterol baixo que em geral acompanha as hipertrigliceridemias (neste trabalho a correlação entre a trigliceridemia e o HDL-colesterol foi inversa e de 0,51606).

Outro problema que deve ser considerado é o da grande variação nos resultados dos níveis de triglicérides que em geral é encontrada nos pacientes, influenciando nos resultados obtidos para o LDL-colesterol calculado pela fórmula de Friedewald (9,11). Isto pode limitar qualquer método indireto que utiliza o valor dos triglicérides plasmáticos como meio para se obter o VLDL-colesterol e finalmente o LDL-colesterol.

Este achado de má correlação entre os dois métodos, em determinado grupo de pacientes que apresentam associação

de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, em que a elevação da trigliceridemia acompanhou-se de aumento das Sf 20-400 (ricas em triglicérides), enquanto a elevação do colesterol sérico (e do LDL-colesterol calculado), não foi paralela a aumento das Sf 0-20, pode ser decorrente de uma Sf 20-400 mais rica em colesterol, ou da presença das IDL (Beta-VLDL), em que a relação colesterol/triglicérides é modificada, perdendo-se a relação 1:5 da VLDL normal (49).

Quando se verifica a porcentagem de casos em que o LDL-colesterol calculado pela fórmula de Friedewald, não apresenta correspondência com as Sf 0-20, método muito mais confiável, nota-se que mesmo para valores de triglicérides abaixo de 250 mg/dl, há uma chance razoável (em torno de 14%) de afirmar-se determinado valor de LDL-colesterol calculado, que não é compatível com as Sf 0-20 da ultracentrifugação analítica. Quando os valores da trigliceridemia são acima de 250 mg/dl, esta chance aumenta bastante (para 68%), tornando a utilização da fórmula nestes casos, no entender do autor, inaceitável.

VI. CONCLUSÕES

- 1) No material estudado, o LDL-colesterol calculado pela fórmula de Friedewald mostrou boa correlação com as lipoproteínas das classes Sf 0-20 estudadas pela ultracentrifugação analítica, nos pacientes com trigliceridemia até 250 mg/dl.
- 2) Esta boa correlação permanece após procedimento terapêutico dietético isolado, ou associado ao uso de Lovastatina ou Fibrates (Clofibrate e Bezafibrate).
- 3) Nos pacientes com trigliceridemia acima de 250 mg/dl, a correlação entre os dois métodos não é boa.
- 4) O tratamento das hiperlipidemias (com níveis de trigliceridemia acima de 250 mg/dl), levando a redução desses valores, leva a melhora significativa da correlação entre o LDL-colesterol calculado e as Sf 0-20 da ultracentrifugação.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) AHRENS, E.H. JR.. Carbohydrates, plasma triglycerides, and coronary heart disease. Nutrition Reviews **44**:60-64, 1986.
- 2) AITKEN, J.. Estimation of low- and high-density lipoprotein cholesterol. Clin. Chem. **32**(6):1233-1234, 1986.
- 3) ALBERTS, A.W. et al. Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of 3-hydroxy-3methylglutaryl coenzyme A reductase and a cholesterol lowering agent. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **77**:3957-3961, 1980.
- 4) ALBRINK, M.J. & MAN, E.B.. Serum triglycerides in coronary artery disease. Arch. Intern. Med. **103**:4-8, 1959.
- 5) ALTMAN, D.G. & GARDNER, M.. Calculating confidence intervals for regression and correlation. Brit. Med. J. **296**:1238-1242, 1988.
- 6) ANDERSON, J. W.. Dietary fiber, lipids and atherosclerosis. Am. J. Cardiol. **60**:17G-22G, 1987.
- 7) ASSMAN, G.. Triglycerides and atherosclerosis. Lipid Review **2**(12):89-93, 1988.
- 8) ATHEROSCLEROSIS STUDY GROUP. Optimal resource for primary prevention of atherosclerotic diseases. Circulation **70**:157A-205A, 1984.
- 9) AUSTIN, M.A.. Plasma triglyceride as a risk factor for coronary heart disease. The epidemiologic evidence and beyond. Am. J. Epidemiol. **129**:249-259, 1989.

- 10) AVOGARO, P. et al. Plasma levels of apolipoprotein AI and apolipoprotein B in human atherosclerosis. Artery 4:385,394, 1978.
- 11) BACHORIK, P.S.. Interpretation of plasma lipid and lipoprotein measurements. Clin. Chem. 31(7):1107-1108, 1985.
- 12) BERKOWITZ, D.. Long term treatment of hyperlipidemic patients with clofibrate. J. Am. Med. Assoc. 218:1002-1005, 1971.
- 13) BERTOLAMI, M.C. & BERTOLAMI, V.. Como diagnosticar e tratar a hipercolesterolemia e demais hiperlipidemias. Rev. Bras. Med. 43(5):112-121, 1986.
- 14) BERTOLAMI, M.C.. Ação do Bezafibrato sobre as lipoproteínas séricas de baixa densidade. (Resumo). Arq. Bras. Cardiol. 43 (1):29, 1984.
- 15) BERTOLAMI, M.C. et al. Resposta dos lípidos e lipoproteínas plasmáticas à administração de Lovastatina. Rev. Bras. Med. 46:48-54, 1989.
- 16) BIERMAN, E.L. & HIRSCH, J.. Obesity. In: Williams, R.H. (ed): Textbook of Endocrinology. Edition 6. Philadelphia, W.B. Saunders Company. 907-921, 1981.
- 17) BLACKBURN, H.. Population approach to diet, hypercholesterolemia, and coronary heart disease. In: New Developments in Hyperlipidemia. A Cornell Post Graduate Course:25-33, 1986.
- 18) BLANKENHORN, D.M. et al. Beneficial effects of combined

colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. J. Am. Med. Assoc. 257: 3233-3240, 1987.

19) BRENSIKE, J.F. et al. Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary atherosclerosis: results of the NHLBI type II coronary intervention study. Circulation 69:313-324, 1984.

20) BRESLOW, J.L.. Genetic basis of lipoprotein disorders. Heart Failure 5(3):108-112, 1989.

21) BURSTEIN, M. et al. Determination of HDL-cholesterol. J. Lipid Res. 11:583, 1970.

22) CAMPOS FILHO, C.M.. Valores normais e patológicos das taxas de lipoproteínas e sua significância. In: O metabolismo lipídico e o enfarte do miocárdio. Publicação do Instituto de Cardiologia do Estado de São Paulo (Secretaria da Saúde e Assistência Social), 1959.

23) CANNER, P.L. et al. Fifteen-year mortality in Coronary Drug Project patients: Long-term benefit with niacin. J. Am. Coll. Cardiol. 8:1245-1255, 1986.

24) CARLSON, L.A. & BOTTIGER, L.E.. Ischaemic heart disease in relation to fasting values of plasma triglycerides and cholesterol: Stockholm Prospective Study. Lancet 1:865-868, 1972.

25) CARLSON, L.A. et al. Risk factors for myocardial infarction in the Stockholm Prospective Study: a 14-year followup focusing on the role of plasma triglyceride and

cholesterol. Acta Med. Scand. 206:351-360, 1979.

26) CARLSON, L.A. & BOTTIGER, L.E.. Serum triglycerides: To be or not be a risk factor for ischaemic heart disease. Atherosclerosis 39:287-291, 1981.

27) CASTELLI, W.P. et al. Summary estimates cholesterol used to predict coronary heart disease. Circulation 14:730-734, 1983.

28) CASTELLI, W.P.. The triglyceride issue: A view from Framingham. Am. Heart J. 112:432-437, 1986.

29) CASTELLI, W.P. et al. Alcohol and blood lipids. The Cooperative Lipoprotein Phenotyping Study. Lancet 1:153-155, 1977.

30) COHN, J.S. et al. Lipoprotein cholesterol concentrations in the plasma of humans subjects as measured in the fed and fasted states. Clin. Chem. 34(12):2456-2459, 1988.

31) CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE: Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. J. Am. Med. Assoc. 253:2080-2086, 1985.

32) CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE: Treatment of hypertriglyceridemia. J. Am. Med. Assoc. 251:1196-1200, 1984.

33) COOK, D.G. et al. Giving up smoking and the risk of heart attacks. A report from the British Regional Heart Study. Lancet 2:1376-1379, 1986.

34) DAVIGNON, J. et al. Heterogeneity of familial

hyperlipoproteinemia type II on the basis of fasting plasma triglyceride/ cholesterol ratio and plasma cholesterol response to chlorophenoyisobutyrate. Rev. Can. Biol. 30:307-, 1971.

35) DAVIGNON, J. et al. Sensitivity and resistance to the cholesterol-lowering effect of clofibrate - pharmacokinetic studies, plasma apolipoprotein B levels and therapeutic implications. In: Fumagalli, R.; Kritchevsky, D. and Paoletti, R. (eds): Drugs Affecting Lipid Metabolism. Amsterdam and New York, Elsevier-North Holland, 1980.

36) DE LALLA, O. & GOFMAN, J.W.. Ultracentrifugal analysis of serum lipoproteins. Berkley. University of California. Radiation Laboratory, 1953.

37) DELONG, D.M. et al. A comparison of methods for estimation of plasma low and very low-density lipoprotein cholesterol. The Lipid Research Clinics Prevalence Study. J. Am. Med. Assoc. 256:2372-2377, 1986.

38) DEMACKER, P.N.M. et al. Evaluation of the dual-precipitation method by comparison with the ultracentrifugation method for measurement of lipoproteins in serum. Clin. Chem. 23(7):1238-1244, 1977.

39) DEMACKER, P.N.M. et al. Five methods for determining low-density cholesterol compared. Clin. Chem. 30(11):1797-1800, 1984.

40) DOCUMENTA GEIGY. Tablas científicas. 6 ed. Geigy, Barcelona, p. 183, 1965.

- 41) DOLL, R. & HILL, A.B.. Mortality in relation to smoking: ten year's observations of British doctors. Brit. Med. J. 1:1399-1460, 1964.
- 42) DURRINGTON, P.N. et al. Serum lipoprotein and apolipoprotein B levels in normal subjects and patients with hyperlipoproteinaemia. Clin. Chem. Acta 82:151-160, 1978.
- 43) EISENBERG, S.. High-density lipoprotein metabolism. J. Lipid Res. 25:1017-1058, 1984.
- 44) EISENBERG, S. et al. Bezafibrate. In: FEARS R. LEVY RI, SHEPHERD J, PACKARD CJ, MILLER NE, eds. Pharmacological control of hyperlipidemia. Barcelona: JR Prous Science Publishers, SA: 145-171, 1986.
- 45) ELEFSEN, R.D.. Variability in the VLDL-cholesterol/VLDL- triglyceride ratio and related errors in the estimation of LDL-cholesterol (Abstract). Clin. Chem. 31:948, 1985.
- 46) FARO NETTO, R. et al. Estudo comparativo das lipoproteínas séricas de baixa densidade (LDL) em habitantes de cidade, caçaras do litoral norte do Estado de São Paulo e indígenas da região do rio Xingú. Arg. Bras. Cardiol. 19: 331, 1966.
- 47) FARO NETTO, R. et al. Evolução cardiológica de pacientes com níveis muito baixos ou muito altos de lipoproteínas séricas de baixa densidade (LDL): acompanhamento (follow-up) de 6 a 13 anos. Arg. Bras.

Cardiol. 24:96-97, 1971.

48) FOUCART, P. & PLOMTEUX, G.. Y a-t-il intérêt a doser le cholestérol LDL ou a le calculer ? (Lettre) Ann. Biol. Clin. 43:289-292, 1985.

49) FREDRICKSON, D.S. et al. Type III hyperlipoproteinaemia: an analysis of two contemporary definitions. Ann. Inter. Med. 82:150-157, 1975.

50) FREEDMAN, D.S. et al. The relation of apolipoprotein A-I and B in children to parental myocardial infarction. N. Engl. J. Med. 315(12):721-726, 1986.

51) FRIEDEWALD, W.T. et al. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without the use of the preparative ultracentrifuge. Clin. Chem. 18:499-502, 1972.

52) FRIEDLANDER, Y. Calculation of LDL-cholesterol from total cholesterol, triglyceride and HDL-cholesterol: A comparison of methods in the Jerusalem Lipid Research Clinic Prevalence Study. Israel J. Med. Sci. 18:1242-1252, 1982.

53) GADDI, A. et al. Hypercholesterolaemia treated by soybean protein diet. Arch. Disease Childhood 62:274-278, 1987.

54) GLUECK, C.J. et al. Cord-blood low-density lipoprotein cholesterol: estimation versus measurement with the preparative ultracentrifuge. J. Lab. Clin. Med. 82(3):467-472, 1973.

- 55) GODSLAND, I.F. et al. Sex, plasma lipoproteins, and atherosclerosis: Prevailing assumptions and outstanding questions. Am. Heart J. 114:1467-1503, 1987.
- 56) GOLDSTEIN, J.L. & BROWN, M.S.. Familial hypercholesterolemia. In: The metabolic basis of inherited disease. 4 th Ed. Edited by Stanbury, J.B., Wyngaarden, J.B., Fredrickson, D.S.. New York, McGraw-Hill, 1983.
- 57) GOLDSTEIN, J.L. et al. Hyperlipidemia in coronary heart disease. I. Lipid levels in 500 survivors of myocardial infarction. J. Clin. Invest. 52:1533-1543, 1973.
- 58) GORDON, T. et al. High-density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: The Framingham Study. Am. J. Med. 62:707-714, 1977.
- 59) GRUNDY, S.M.. Cholesterol and coronary heart disease: A New Era. J. Am. Med. Assoc. 256:2849-2858, 1986.
- 60) GRUNDY, S.M.. HMG-CoA Reductase Inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. N. Engl. J. Med. 319:24-33, 1988.
- 61) GRUNDY, S.M. & VEGA, G.L.. Hypertriglyceridemia: Causes and relation to coronary heart disease. Seminars in thrombosis and hemostasis 14(2):149-163, 1988.
- 62) GRUNDY, S.M. & VEGA, G.L.. Influence of mevinolin on metabolism of low density lipoproteins in primary moderate hypercholesterolemia. J. Lipid Res. 26: 1464-1475, 1985.
- 63) GUTZWILLER, F. et al. Proceedings of the Symposium on

Epidemiology and Prevention of Hypertension and its Cardiovascular Complications. Prev. Med. 14(5), 1985.

64) HAVEL, R.J. et al. Lipoproteins and lipid transport. In Bondy PLC, Rosemberg LE, eds. Metabolic control and disease. 8th edn. Ch.7. Philadelphia: WB Saunders Co: 393-494, 1980.

65) HAVEL, R.J. et al. Lovastatin (Mevinolin) in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia: a multicenter study. Ann. Intern. Med. 107:609-615, 1987.

66) HEISS, G. et al. Lipoprotein-cholesterol distributions in selected North American populations: The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. Circulation 61:302-315, 1980.

67) HELSINKI HEART STUDY: Primary prevention trial with Gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N. Engl. J. Med. 317:1237-1245, 1987.

68) HJERMANN, I. et al. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Lancet 2:1303-1310, 1981.

69) HOEG, J.M. et al. Effectiveness of Mevinolin on plasma lipoprotein concentrations in Type II hyperlipoproteinemia. Am. J. Cardiol. 57:933-939, 1986.

70) HOEG, J.M. et al. An approach to the management of hyperlipoproteinemia. J. Am. Med. Assoc. 255:512-521, 1986.

- 71) HOFFMAN, G.E. et al. Five methods for measuring low-density lipoprotein cholesterol concentration in serum compared. Clin. Chem. 31(10):1729-1730, 1985.
- 72) HULLEY, S.B. et al. Epidemiology as a guide to clinical decisions. The association between triglycerides and coronary heart disease. N. Engl. J. Med. 302:1383-1389, 1980.
- 73) HULLEY, S.B. & RHODES, G.G.. The plasma lipoproteins as risk factors: Comparison of electrophoretic and ultracentrifugation results. Metabolism 31:773-777, 1982.
- 74) ILLINGWORTH, D.R. & BACON, S.. Hypolipidemic effects of HMG-CoA Reductase Inhibitors in patients with Hypercholesterolemia. Am. J. Cardiol. 60:33G-42G, 1987.
- 75) ILLINGWORTH, D.R. & SEXTON, G.J.. Hypocholesterolemic effects of mevinolin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. J. Clin. Invest. 74:1972-1978, 1984.
- 76) KALINOV, A. Valoracion cuantitativa del colesterol de la lipoproteina de baja densidade; su relacion con el calculo matematico. Factores que modifican su valor real. Prensa Méd. Argent. 75:515-519, 1988.
- 77) KANNEL, W.B.. Cigarettes, coronary occlusion and myocardial infarction. J. Am. Med. Assoc. 246:871-872, 1981.
- 78) KANNEL, W.B.. Lipids, Diabetes and Coronary Heart Disease: insights from the Framingham Study. Am. Heart J. 110:1100-1106, 1985.

- 79) KANNEL, W.B. et al. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham Study. Ann. Intern. Med. 90:85-91, 1979.
- 80) KANNEL, W.B. et al. Overall and Coronary Heart Disease mortality rates in relation to major risk factors in 325,348 men screened for the MRFIT. Am. Heart J. 112:825-836, 1986.
- 81) KAZI-AOUL, T. & BENMILOUD, M.. The Friedewald formula: another restriction ? (Letter) Clin. Chem. 33(7):1301, 1987.
- 82) KEYS, A.. Coronary Heart Disease in Seven Countries. Circulation 41 (suppl.1):11-1211, 1970.
- 83) KLOSE, S. et al. 9 th Int. Congr. on Clin. Chemistry, Toronto, Abstr. 1, 1975.
- 84) KOTTKE, A.B. et al. Apolipoproteins and coronary heart disease. Mayo Clin. Proc. 61:313-320, 1986.
- 85) KWITEROVICH, P.O. et al. Neonatal diagnosis of familial Type II hyperlipoproteinemia. Lancet 1:118-121, 1973.
- 86) LEES, A.M. et al. Therapy of hypercholesterolemia with mevinolin and other lipid lowering drugs. Arteriosclerosis 6:544A, 1986.
- 87) LEVY, R.I. et al. The influence of changes in lipid values induced by cholestyramine and diet on progression of Coronary Artery Disease: results of the NHLBI type II coronary intervention study. Circulation 69:325-337, 1984.
- 88) LINDGREN, F.T. et al. A comparison of simplified

methods for lipoprotein quantification using the analytic ultracentrifuge as a standard. Lipids 12:278-282, 1977.

89) LIPID RESEARCH CLINICS PROGRAM: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention trial. I . Reduction in incidence of Coronary Heart Disease. J. Am. Med. Assoc. 251:351-364, 1984.

90) LIPID RESEARCH CLINICS PROGRAM: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. II . The relationship of reduction in incidence of Coronary Heart Disease to cholesterol lowering. J. Am. Med. Assoc. 251:365-374, 1984.

91) LIPPI, U. et al. The Friedewald formula: Statistical acrobatics ? (Letter) Clin. Chem. 32(5):909-910, 1986.

92) LOPEZ, O.M.A.. A Ultracentrifugação de Svedberg e sua aplicação ao estudo das lipoproteínas. In: O metabolismo lipídico e o enfarte do miocárdio. Publicação do Instituto de Cardiologia do Estado de São Paulo (Secretaria da Saúde e Assistência Social), 1959.

93) MAHLEY, R.W. et al. Plasma lipoproteins: apolipoproteins structure and function. J. Lipid Res. 25:1277-1294, 1984.

94) MANN, J.I. & BALL, M.. Apoproteins: predictors of coronary heart disease ? Brit. Med. J. 293(6550):769-770, 1986.

95) MANUAL OF LABORATORY OPERATION. LIPID RESEARCH CLINICS PROGRAM. Lipid and Lipoprotein Analysis. DHEW publication

No. (NIH) 75-628, NHLBI, NIH, Bethesda, MD, 1974.

96) MARMOT, M.G. et al. Epidemiologic studies of Coronary heart Disease and Stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: Prevalence of Coronary and Hypertensive heart disease and associated risk factors. Am. J. Epidemiol. 102:514-525, 1975.

97) MARTIN, M.J. et al. Serum cholesterol, blood pressure and mortality: implications from a cohort of 361.662 men. Lancet 2:933-936, 1986.

98) MILLER, G.J. & MILLER, N.E.. Plasma High-density lipoprotein concentration and development of ischaemic heart disease. Lancet 1:16-19, 1975.

99) MILLER, N.E. et al. The Tromso Heart Study. High-density lipoprotein and coronary heart disease: a prospective case-control study. Lancet 1:965-967, 1977.

100) MOL, M.J.T.M. et al. Effects of Synvinolin (MK-733) on plasma lipids in Familial Hypercholesterolaemia. Lancet 2:936-939, 1986.

101) MONK, J.P. & TODD, P.A.. Bezafibrate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in hyperlipidaemia. Drugs 33:539-576, 1987.

102) NATIONAL HEART LUNG AND BLOOD INSTITUTE. NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM. Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of high blood cholesterol in adults. Arch. Intern. Med. 148:36-69, 1987.

- 103) NESTRUK, A.C. & DAVIGNON, J.. Risks for hyperlipidemia. CARD. CLINICS 4:47-56, 1986.
- 104) NEUMAN, M.P. et al. Elevação da lipoproteína de alta densidade (HDL) e redução do colesterol total/índice da HDL no tratamento de hiperlipoproteinemias IIb e IV com Bezafibrato. Curr. Med. Res. Opin. 8:358-362, 1983. (Traduzido).
- 105) NIEDEBALA, R.S.. Estimation of low-density lipoprotein by the Friedewald formula and by electrophoresis compared (Letter) Clin. Chem. 31:1762-1763, 1985.
- 106) PHILLIPS, N.R. et al. Levels and interrelationships of serum and lipoprotein cholesterol and triglycerides: Association with adiposity and the consumption of ethanol, tobacco, and beverages containing caffeine. Arteriosclerosis 1:13-24, 1981.
- 107) POCKOCK, S.J. et al. High density lipoprotein-cholesterol is not a major risk factor for ischemic heart disease in British men. Br. Med. J. 292:515-519, 1986.
- 108) POLLAK, O.J.. Risk factors for atherosclerosis in proper perspective. Atherosclerosis 63:257-262, 1987.
- 109) RAO, A. et al. Calculation of low-density lipoprotein cholesterol with use of triglyceride/cholesterol ratios in lipoproteins compared with other calculation methods. Clin. Chem. 34(12):2532-2534, 1988.
- 110) RICHARDS, E.G. et al. Influence of plasma triglycerides on lipoprotein patterns in normal subjects

and in patients with coronary artery disease. Am. J. Cardiol. 63:1214-1220, 1989.

111) ROSS, R.. The pathogenesis of atherosclerosis - an update. New Engl. J. Med. 314:488-500, 1986.

112) SCHACHMAN, H.K.. Analytical ultracentrifugation reborn. Nature 341:2559-2600, 1989.

113) SIEKMEIER, R. et al. Precipitation of LDL with sulfated polyanions: three methods compared. Clin. Chem. Acta 177:221-230, 1988.

114) SOUSA, J.E.M.R.S. et al. Insuficiência Coronária. São Paulo. Sarvier. 1ª edição, 1984.

115) SPIEGEL, M. R.. Estatística 2 ed. São Paulo. McGraw-Hill do Brasil, 1985.

116) SRINIVASAN, S.R. et al. Comparability of results by simplified methods for measuring serum lipoprotein cholesterol in a pediatric population. Clin. Chem. 26(11):1548-1553, 1980.

117) STATEMENT BY THE EUROPEAN ATHEROSCLEROSIS SOCIETY-Strategy for the prevention of coronary heart disease. Atherosclerosis 7: 208-209, 1987.

118) STEINER, G.. Diabetes and Atherosclerosis: an Overview. Proceedings of a Conference on Diabetes and Atherosclerosis. Diabetes 30:1-7, 1981.

119) SYMPOSIUM (Vários autores): Lipoprotein metabolism and therapy of lipid disorders. Eds: CREPALDI G, GRETEN H, SCHETTLER G, BAGGIO G. Excerpta Medica Amsterdam, 1982.

- 120) THE MULTIPLE RISK FACTOR INTERVENTION TRIAL (MRFIT):
The methods and impact of intervention over four years.
Prev. Med. 10:387-401, 1981.
- 121) THE SVEDBERG & KAI PEDERSEN. The Ultracentrifuge.
Oxford University Press, London, 1940.
- 122) THOMPSON, G.. Apoproteins: determinants of lipoprotein
metabolism and indices of coronary risk. Br. Heart J.
51:585-588, 1984.
- 123) TYROLER, H.A. et al. Black-white difference in serum
lipids and lipoproteins in Evans County. Prev. Med. 4:541-
549, 1975.
- 124) WEINTRAUB, W.S. et al. Importance of total life
consumption of cigarettes as a risk factor for Coronary
Artery Disease. Am. J. Cardiol. 55:669-672, 1985.
- 125) WAHLEFELD, A.W.. In Bergmeyer, H.V.: Methoden der
enzymatischen Analyse, 3" ed, tomo II, Verlag Chemic
Weinheim: 1878, 1974.
- 126) WILSON, P.W.F. et al. Estimation of very-low-density
lipoprotein cholesterol from data on triglyceride
concentration on plasma. Clin. Chem. 27:2008-2010, 1981.
- 127) WILSON, P.W.F. et al. Estimation of VLDL-cholesterol
in hyperlipidemia. Clin. Chem. Acta 151:285-291, 1985.
- 128) WINOCOUR, P.H. et al. Validation of the Friedewald
formula for the measurement of low density lipoprotein
cholesterol in insulin-dependent diabetes mellitus. Clin.
Chem. Acta 179:79-84, 1989.

129) WORLD HEALTH ORGANIZATION. Expert Committee on Prevention of Coronary Heart Disease. Report. Geneva, 1981.

Technical Report Series. N°678. Geneva, 1982.

130) WORLD HEALTH ORGANIZATION. Expert Committee on Smoking Control. Controlling the smoking epidemic. Report. Geneva, 1978.

Technical Report Series. N°636. Geneva, 1979.

131) WURZBURG, U. & KIRCH, P.T.. The direct determination of low density lipoprotein cholesterol by precipitation.

(Abstract). Clin. Chem. 29(6):1227, 1983.

APENDICE

TABELA 1 - ANTES DA DIETA

PAC	SEXO	COLEST	TRIGL	HDL-C	LDL-C	VLDL-C	Sf0-20	Sf20-400	IMC
1	M	320	61	36	271	12	639	43	26,15
2	M	302	70	45	243	14	469	115	23,05
3	F	281	72	63	204	14	505	74	22,97
4	M	318	79	48	254	16	642	130	29,42
5	F	287	79	76	196	16	394	31	25,85
6	F	400	90	53	329	18	787	71	23,93
7	M	310	91	44	248	18	568	34	24,30
8	F	255	92	52	185	18	430	79	28,29
9	M	359	93	22	318	19	738	173	27,59
10	F	305	96	74	212	19	542	25	20,34
11	F	347	99	59	268	20	548	41	26,44
12	F	315	102	46	249	20	544	84	23,73
13	M	274	104	52	201	21	485	112	26,80
14	F	291	124	44	222	25	636	119	22,43
15	M	241	126	36	180	25	436	112	21,28
16	F	294	144	41	224	29	575	148	25,60
17	M	360	149	33	297	30	615	182	33,57
18	F	278	160	38	208	32	492	222	25,18
19	F	339	170	40	265	34	569	176	23,13
20	M	299	181	32	231	36	535	284	25,89
21	M	301	182	42	223	36	561	228	24,89
22	M	285	182	46	203	36	458	201	25,32
23	M	209	183	43	129	37	299	217	22,30
24	F	339	184	53	249	37	586	288	31,23
25	M	303	191	33	232	38	536	234	21,85
26	M	264	192	38	187	38	497	307	25,39
27	F	271	199	45	186	40	389	274	24,53
28	M	301	204	53	207	41	497	302	28,02
29	M	190	205	31	118	41	360	357	24,84
30	M	306	211	40	224	42	537	370	24,46
31	F	257	211	42	173	42	399	230	27,78
32	F	254	214	36	175	43	482	255	20,57
33	M	184	217	40	101	43	263	446	25,77
34	F	295	219	44	207	44	436	309	26,36
35	M	313	222	56	213	44	381	517	29,95
36	M	278	248	31	197	50	522	323	29,30
37	M	229	255	44	134	51	453	307	26,01
38	M	306	261	43	211	52	608	434	24,82
39	M	227	286	29	141	57	228	502	32,14
40	M	264	299	29	175	60	498	429	28,86
41	M	390	309	38	290	62	570	327	32,58
42	M	247	315	28	156	63	388	481	29,51
43	M	250	318	34	152	64	285	460	26,99
44	M	285	327	31	189	65	388	492	25,72
45	M	286	327	41	180	65	435	339	26,91
46	M	290	330	29	195	66	300	532	29,47
47	M	310	345	33	208	69	347	535	23,70
48	M	268	360	39	157	72	461	436	26,93

TABELA 2 - ANTES DA LOVASTATINA

PAC	SEXO	COLEST	TRIGL	HDL-C	LDL-C	VLDL-C	Sf0-20	Sf20-400	IMC
1	F	299	38	96	195	8	454	4	24,07
2	M	352	47	40	303	9	509	70	21,86
3	F	428	48	52	366	10	698	0	22,81
4	M	347	65	47	287	13	531	142	25,66
5	F	377	67	48	316	13	648	76	23,96
6	F	315	70	51	250	14	531	35	29,47
7	F	370	78	61	293	16	592	98	22,49
8	M	320	79	45	259	16	589	141	24,06
9	M	345	94	55	271	19	612	159	24,80
10	F	276	104	43	212	21	533	258	27,18
11	F	439	105	53	365	21	783	111	30,03
12	F	322	114	39	260	23	573	194	27,69
13	M	305	116	29	253	23	692	212	23,80
14	M	307	124	44	238	25	616	209	27,62
15	F	519	125	49	445	25	917	196	24,05
16	F	304	155	32	241	31	608	297	24,47
17	F	375	156	39	305	31	734	301	24,19
18	M	365	167	45	287	33	739	347	26,32
19	M	359	173	26	298	35	687	334	28,40
20	F	597	178	43	518	36	1106	354	23,33

TABELA 3 - ANTES DOS FIBRATES

PAC	SEXO	COLEST	TRIGL	HDL-C	LDL-C	VLDL-C	Sf0-20	Sf20-400	IMC
1	M	352	47	40	303	9	509	70	21,86
2	F	280	74	61	204	15	524	69	27,66
3	F	370	78	61	293	16	592	98	22,49
4	F	299	91	46	235	18	559	29	24,29
5	F	276	104	43	212	21	533	258	27,18
6	M	299	129	39	234	26	586	138	25,45
7	M	338	163	40	265	33	624	146	27,83
8	M	288	164	46	209	33	517	111	24,05
9	M	282	173	43	204	35	593	167	28,46
10	F	597	178	43	518	36	1106	354	23,33
11	F	296	191	43	215	38	607	312	30,08
12	F	263	195	40	184	39	495	249	20,03
13	M	316	203	36	239	41	608	450	27,21
14	M	306	211	40	224	42	537	370	24,46
15	F	401	212	47	312	42	774	330	29,42
16	M	360	215	26	291	43	708	388	26,81
17	F	369	219	46	279	44	549	274	25,93
18	M	362	227	28	289	45	666	350	26,18
19	M	164	229	23	95	46	277	321	26,46
20	F	302	242	45	209	48	574	333	22,46
21	M	270	274	37	178	55	477	381	29,21
22	M	271	280	34	181	56	498	470	27,74
23	F	279	281	35	188	56	478	370	22,85
24	F	374	282	37	281	56	603	266	28,42
25	M	264	349	32	162	70	513	305	27,70
26	M	311	376	37	199	75	434	532	30,71
27	M	326	393	40	207	79	238	704	28,28

TABELA 4 - APÓS A DIETA

PAC	SEXO	COLEST	TRIGL	HDL-C	LDL-C	VLDL-C	Sf0-20	Sf20-400	IMC
1	M	291	43	43	240	9	605	32	27,29
2	M	232	48	48	174	10	431	25	21,55
3	F	190	32	58	125	6	321	0	22,47
4	M	245	71	40	191	14	502	110	28,87
5	F	271	71	83	174	14	380	50	23,90
6	F	271	75	55	201	15	567	109	22,43
7	M	291	126	54	212	25	496	82	22,35
8	F	243	73	42	186	15	399	19	29,06
9	M	255	138	26	201	28	505	309	27,10
10	F	248	102	74	154	20	463	31	20,29
11	F	261	103	52	188	21	524	44	24,21
12	F	266	69	53	199	14	531	67	23,13
13	M	222	105	50	150	21	381	68	26,70
14	F	268	125	39	204	25	519	77	22,19
15	M	195	86	36	142	17	400	160	21,45
16	F	275	135	32	216	27	512	186	20,95
17	M	273	96	39	215	19	524	57	29,82
18	F	261	139	42	191	28	467	175	25,18
19	F	296	138	39	229	28	548	153	22,12
20	M	288	164	46	209	33	517	111	24,05
21	M	281	250	45	186	50	485	339	24,95
22	M	244	60	51	181	12	473	112	24,35
23	M	159	72	40	105	14	258	60	22,33
24	F	316	178	52	228	36	491	100	29,94
25	M	246	120	39	183	24	412	129	21,74
26	M	227	79	49	162	16	427	85	24,56
27	F	249	69	59	176	14	482	67	23,63
28	M	260	202	51	169	40	437	170	27,37
29	M	195	170	33	128	34	385	196	24,25
30	M	258	154	44	183	31	450	158	24,20
31	F	269	106	51	197	21	480	138	27,26
32	F	263	195	40	184	39	499	249	20,00
33	M	260	82	38	205	16	421	181	24,42
34	F	202	97	42	141	19	364	116	23,67
35	M	156	156	38	87	31	294	279	27,35
36	M	248	92	32	198	18	581	215	28,16
37	M	224	137	29	168	27	353	204	25,47
38	M	392	187	47	308	37	711	198	24,99
39	M	136	199	33	63	40	220	339	31,95
40	M	252	192	34	179	38	478	124	26,26
41	M	207	166	50	124	33	487	166	30,59
42	M	225	140	32	165	28	381	197	28,99
43	M	169	45	33	127	9	304	104	24,27
44	M	245	190	31	176	38	395	430	26,72
45	M	274	165	50	191	33	427	208	26,32
46	M	251	276	27	169	55	295	385	28,36
47	M	205	165	41	131	33	333	197	22,14
48	M	257	215	36	178	43	418	359	27,29

TABELA 5 - APÓS A LOVASTATINA

PAC	SEXO	COLEST	TRIGL	HDL-C	LDL-C	VLDL-C	Sf0-20	Sf20-400	IMC
1	F	252	51	81	161	10	313	42	22,37
2	M	223	44	42	172	9	424	98	22,14
3	F	321	34	62	252	7	588	0	22,76
4	M	253	69	48	191	14	463	111	25,56
5	F	236	49	50	176	10	454	67	23,28
6	F	274	73	53	206	15	479	47	28,83
7	F	256	100	66	170	20	434	178	22,24
8	M	227	55	52	164	11	391	86	24,17
9	M	249	66	62	174	13	425	30	24,45
10	F	212	85	45	150	17	368	129	27,25
11	F	297	74	57	225	15	500	35	29,90
12	F	242	120	42	176	24	459	202	27,32
13	M	245	122	33	188	24	510	197	23,76
14	M	235	93	47	169	19	436	154	27,26
15	F	278	95	53	206	19	489	131	24,14
16	F	244	128	32	186	26	501	273	24,33
17	F	263	122	38	201	24	455	252	24,12
18	M	274	127	54	195	25	498	282	26,51
19	M	308	234	26	235	47	581	441	26,80
20	F	349	92	56	275	18	609	129	23,42

TABELA 6 - APÓS OS FIBRATES

PAC	SEXO	COLEST	TRIGL	HDL-C	LDL-C	VLDL-C	Sf0-20	Sf20-400	IMC
1	M	284	78	42	226	16	458	57	21,69
2	F	262	36	72	183	7	319	5	26,98
3	F	283	63	84	186	13	406	7	23,29
4	F	235	42	50	177	8	451	10	23,32
5	F	265	83	54	194	17	491	55	28,98
6	M	223	76	46	162	15	415	15	24,94
7	M	239	52	41	187	10	495	44	28,56
8	M	265	90	46	201	18	431	76	25,08
9	M	273	92	51	204	18	692	65	28,65
10	F	367	77	66	286	15	675	21	23,83
11	F	239	50	61	168	10	407	61	29,08
12	F	219	144	46	144	29	389	130	20,57
13	M	216	133	38	151	27	442	172	27,03
14	M	252	124	52	175	25	478	101	23,79
15	F	295	98	63	212	20	566	30	28,35
16	M	366	114	34	309	23	575	151	26,81
17	F	182	80	49	117	16	416	79	25,29
18	M	273	57	44	218	11	541	140	25,48
19	M	177	110	31	124	22	337	139	26,09
20	F	240	118	51	165	24	359	83	22,24
21	M	257	177	37	185	35	548	295	30,66
22	M	247	130	46	175	26	474	156	28,21
23	F	199	73	51	133	15	260	29	23,37
24	F	283	84	46	220	17	477	114	28,42
25	M	309	185	32	240	37	591	195	26,67
26	M	320	119	53	243	24	571	221	31,39
27	M	257	176	48	174	35	368	304	27,69

MÉDIAS, DESVIOS PADRÃO (D.P.), VALORES MÍNIMOS (V. MÍN), VALORES MÁXIMOS (V. MAX) E SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA (S.E.) DOS GRUPOS ANTES E APÓS CADA PROCEDIMENTO TERAPÊUTICO.

TABELA 7 - ANTES E DEPOIS DA DIETA

1. COLESTEROL TOTAL :

	MÉDIA	D.P.	V. MÍN.	V. MAX.	% REDUÇÃO	S.E.
ANTES DA DIETA -	289	44,4	184	400		
DEPOIS DA DIETA -	246	44,1	136	392	14.88 %	S

2. TRIGLICÉRIDES :

	MÉDIA	D.P.	V. MÍN.	V. MAX.	% REDUÇÃO	S.E.
ANTES DA DIETA -	191	86,2	61	360		
DEPOIS DA DIETA -	127	56,7	32	276	33.55 %	S

3. HDL - COLESTEROL :

	MÉDIA	D.P.	V. MÍN.	V. MAX.	% ELEVÇÃO	S.E.
ANTES DA DIETA -	42	11,1	22	76		
DEPOIS DA DIETA -	43	11,1	26	83	3,60 %	NS

4. LDL - COLESTEROL :

	MÉDIA	D.P.	V. MÍN.	V. MAX.	% REDUÇÃO	S.E.
ANTES DA DIETA -	209	49,3	101	329		
DEPOIS DA DIETA -	177	41,2	63	308	15,21 %	S

OBS: S = significativa NS = não significativa

5. Sf 0-20 :

	MÉDIA	D.P.	V. MÍN.	V. MAX.	% REDUÇÃO	S.E.
ANTES DA DIETA -	486	118	228	787		
DEPOIS DA DIETA -	444	94	220	711	8.5 %	S

6. Sf 20-400 :

	MÉDIA	D.P.	V. MÍN.	V. MAX.	% REDUÇÃO	S.E.
ANTES DA DIETA -	258	154	25	535		
DEPOIS DA DIETA -	153	102	0	430	40,5 %	S

7. ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA :

	MÉDIA	D.P.	V. MÍN.	V. MAX.	% REDUÇÃO	S.E.
ANTES DA DIETA -	26,09	3,05	24,34	33,57		
DEPOIS DA DIETA -	25,14	2,91	20,00	31,95	3,63 %	S

TABELA 8 - ANTES E DEPOIS DA LOVASTATINA

1. COLESTEROL TOTAL :

		MEDIA	D.P.	V. MÍN.	V. MÁX.	% REDUÇÃO	S.E.
ANTES	-	366	78,6	276	597		
DEPOIS	-	262	34,8	212	349	28,45 %	S

2. TRIGLICERIDES :

		MEDIA	D.P.	V. MÍN.	V. MÁX.	% REDUÇÃO	S.E.
ANTES	-	105	44,0	38	178		
DEPOIS	-	92	44,6	34	234	12,83 %	S

3. HDL - COLESTEROL :

		MEDIA	D.P.	V. MÍN.	V. MÁX.	% ELEVAÇÃO	S.E.
ANTES	-	47	14,4	26	96		
DEPOIS	-	50	12,8	26	81	6,61 %	S

4. LDL - COLESTEROL :

		MEDIA	D.P.	V. MÍN.	V. MÁX.	% REDUÇÃO	S.E.
ANTES	-	298	77,0	195	518		
DEPOIS	-	194	32,2	150	275	35,05 %	S

5. Sf 0-20 :

		MEDIA	D.P.	V. MÍN.	V. MÁX.	% REDUÇÃO	S.E.
ANTES	-	658	151	454	1106		
DEPOIS	-	469	72,1	313	609	28,70 %	S

6. Sf 20-400 :

		MEDIA	D.P.	V. MIN.	V. MAX.	% REDUÇÃO	S.E.
ANTES	-	177	112	0	354		
DEPOIS	-	114	108	0	441	35,44 %	S

7. INDICE DE MASSA CORPÓREA :

		MEDIA	D.P.	V. MIN.	V. MAX.	% REDUÇÃO	S.E.
ANTES	-	25,31	2,35	21,86	30,03		
DEPOIS	-	25,03	2,26	22,14	29,90	1,12 %	NS

TABELA 9 - ANTES E DEPOIS DOS FIBRATES

1. COLESTEROL TOTAL :

		MÉDIA	D.P.	V. MÍN.	V. MÁX.	% REDUÇÃO	S.E.
ANTES	-	319	73,7	164	597		
DEPOIS	-	260	46,3	177	367	18,43 %	S

2. TRIGLICÉRIDES :

		MÉDIA	D.P.	V. MÍN.	V. MÁX.	% REDUÇÃO	S.E.
ANTES	-	207	88,3	47	393		
DEPOIS	-	98	40,8	36	185	52,31 %	S

3. HDL - COLESTEROL :

		MÉDIA	D.P.	V. MÍN.	V. MÁX.	% ELEVACÃO	S.E.
ANTES	-	40	8,5	23	61		
DEPOIS	-	49	12,0	31	84	22,61 %	S

4. LDL - COLESTEROL :

		MÉDIA	D.P.	V. MÍN.	V. MÁX.	% REDUÇÃO	S.E.
ANTES	-	237	75,2	95	518		
DEPOIS	-	191	44,7	117	309	19,51 %	S

5. Sf 0-20 :

		MÉDIA	D.P.	V. MÍN.	V. MÁX.	% REDUÇÃO	S.E.
ANTES	-	562	154	238	1106		
DEPOIS	-	468	104	260	692	16,78 %	S

6. Sf 20-400 :

		MEDIA	D.P.	V. MIN.	V. MAX.	% REDUÇÃO	S.E.
ANTES	-	290	155	29	704		
DEPOIS	-	102	82,9	5	304	64,88 %	S

7. INDICE DE MASSA CORPÓREA :

		MEDIA	D.P.	V. MIN.	V. MAX.	% REDUÇÃO	S.E.
ANTES	-	26,17	2,75	20,03	30,71		
DEPOIS	-	26,16	2,77	20,57	31,39	0,04 %	NS

FIGURA 1 - ANTES DA DIETA

GRUPO DE PACIENTES ANTES DE INICIAR A DIETA - 48 CASOS

$$r = 0,8296$$

OBS : A escala de X corresponde a 0,4 de Y, para todas as
figuras apresentadas.

FIGURA 2 - DEPOIS DA DIETA

GRUPO DE PACIENTES APÓS A DIETA - 48 CASOS

$$r = 0,8579$$

FIGURA 3 - ANTES DA LOVASTATINA

GRUPO DE PACIENTES ANTES DE INICIAR A LOVASTATINA - 20 CASOS

$r = 0,8912$

GRUPO DE PACIENTES APÓS 3 MESES DE USO DA LOVASTATINA - 20 CASOS

$$r = 0,8966$$

FIGURA 5 - ANTES DOS FIBRATES

GRUPO DE PACIENTES ANTES DE INICIAR OS FIBRATES - 27 CASOS

$$r = 0,8582$$

FIGURA 6 - DEPOIS DOS FIBRATES

GRUPO DE PACIENTES APÓS 3 MESES DE USO DOS FIBRATES - 27 CASOS

$$r = 0,7313$$

Sf20-400

710

FIGURA 7 - ANTES DA DIETA

GRUPO DE PACIENTES ANTES DE INICIAR A DIETA - 48 CASOS

$$r = 0,9096$$

Sf20-400
710

FIGURA 8 - DEPOIS DA DIETA

GRUPO DE PACIENTES APÓS A DIETA - 48 CASOS

$$r = 0,7698$$

FIGURA 9 - ANTES DA LOVASTATINA

GRUPO DE PACIENTES ANTES DE INICIAR A LOVASTATINA - 20 CASOS

$$r = 0,9472$$

Sf20-400
710

FIGURA 10 - DEPOIS DA LOVASTATINA

GRUPO DE PACIENTES APÓS 3 MESES DE USO DA LOVASTATINA - 20 CASOS

$$r = 0,9399$$

Sf20-400

710

FIGURA 11 - ANTES DOS FIBRATES

GRUPO DE PACIENTES ANTES DE INICIAR OS FIBRATES - 27 CASOS

$$r = 0,8371$$

Sf20-400

710

FIGURA 12 - DEPOIS DOS FIBRATES

GRUPO DE PACIENTES APÓS 3 MESES DE USO DOS FIBRATES - 27 CASOS

$$r = 0,8246$$

FIGURA 13 - TODOS OS CASOS ANTES DO TRATAMENTO

TODOS OS PACIENTES ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO COM
DIETA E DROGAS - 90 CASOS

$$r = 0,8709$$

FIGURA 14 - CASOS COM TG < 150 MG/DL (ANTES DO TRATAMENTO)

GRUPO DE PACIENTES COM TRIGLICÉRIDES ABAIXO DE 150 MG/DL ANTES
DE INICIAR O TRATAMENTO COM DIETA E DROGAS - 35 CASOS

$$r = 0,8429$$

FIGURA 15 - TG ENTRE 150 E 250 MG/DL (ANTES DO TRATAMENTO)

GRUPO DE PACIENTES COM TRIGLICÉRIDES ENTRE 150 E 250 MG/DL
ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO COM DIETA E DROGAS - 36 CASOS
 $r = 0,9471$

FIGURA 16 - TG ENTRE 250 E 400 MG/DL (APOS TRATAMENTO)

GRUPO DE PACIENTES COM TRIGLICERIDES ENTRE 250 E 400 MG/DL

DEPOIS DO TRATAMENTO COM DIETA E/OU DROGAS - 19 CASOS

$$r = 0,8532$$