

## DETERMINAÇÃO DO LDL OS INCONVENIENTES EM SE UTILIZAR A FÓRMULA DE FRIEDEWALD

### 1. INTRODUÇÃO

Vários métodos para a determinação direta da concentração de LDL (Low Density Lipoprotein) estão disponíveis atualmente como: imunoseparação, colorimetria enzimática, ultracentrifugação, beta quantificação, determinação por detergente seletivo, eletroforese enzimática e cromatografia em gel de alta resolução (HPGC). No entanto, é corrente o uso da fórmula introduzida por Friedewald e colaboradores em 1972, que permite estimar o valor de LDL a partir de valores plasmáticos do colesterol total, triglicérides e HDL (High Density Lipoprotein).

Apesar de vários autores terem publicado diferentes graus de inexatidão quanto à estimativa pela fórmula de Friedewald, e limitações em sua utilização, por não cumprir o atual requerimento nas determinações de LDL em não exceder o erro total de 12 %, o baixo custo e a simplicidade do cálculo popularizaram o uso clínico dessa fórmula.

Com diversas metodologias acessíveis, é uma ironia da medicina contemporânea, que tantos clínicos não tenham o conhecimento de que invariavelmente os valores de LDL recebidos não são oriundos de uma determinação direta e sim, originados de estimativas obtidas a partir da utilização da fórmula de Friedewald contendo os erros devido a sua aplicação.

### 2. IMPORTÂNCIA DO LDL NAS DOENÇAS CORONARIANAS

A doença arterial coronariana (DAC) é responsável pelo maior número de mortes de indivíduos adultos no mundo. Vários estudos têm demonstrado a relação de níveis aumentados do colesterol presente nas lipoproteínas de baixa densidade (LDL) com o risco de desenvolvimento da doença.

O colesterol total em humanos é distribuído em três principais classes de lipoproteínas: lipoproteínas de muito baixa densidade (Very Low Density Lipoprotein), lipoproteínas de baixa densidade (Low Density Lipoprotein) e lipoproteínas de alta densidade (High Density Lipoprotein). Menores quantidades de colesterol estão contidas no interior de duas classes menores de lipoproteína, a lipoproteína de densidade intermediária (Intermediate Density Lipoprotein) e lipoproteína (a) - Lp(a).

Condições com elevadas concentrações de partículas LDL oxidadas, estão associadas com a formação de ateromas, uma condição conhecida como aterosclerose, que é a principal causa de doença coronariana e outras formas de doenças cardíacas. Em contraste, as partículas de HDL, têm sido identificadas como participantes de um mecanismo pelo qual o colesterol e mediadores inflamatórios podem ser removidos do ateroma. As taxas aumentadas de HDL estão relacionadas a taxas menores de progressão e até mesmo regressão dos ateromas.

Como o colesterol LDL é um dado muito importante para a avaliação do risco de DAC em um indivíduo e é a base das decisões para introduzir um tratamento com dieta ou medicamentos, os laboratórios devem procurar aplicar todos os esforços para conseguir um desempenho igual ou melhor que o proposto pelo National Cholesterol Education Program (NCEP).

No relatório realizado pelo NCEP, no ATP III (Adult Treatment Panel III), foi divulgado valores alvos para o controle de colesterol LDL.

Tabela 1 – Classificação ATP III para adultos Colesterol total, LDL e HDL (mg/dL)

Colesterol LDL	
< 100	Ótimo
100 - 129	Limiar ótimo
130 - 159	Limiar elevado
160 - 189	Elevado
≥ 190	Muito elevado
Colesterol Total	
< 200	Desejável
200 - 239	Limiar elevado
≥ 240	Elevado
Colesterol HDL	
< 40	Baixo
≥ 60	Elevado (desejável)

### 3. INCONVENIENTES DA UTILIZAÇÃO DA FÓRMULA DE FRIEDEWALD

O método considerado de referência do Center for Disease, Control and Prevention (CDC) para a determinação do LDL, é um método que requer a ultracentrifugação com precipitação química, e foi denominado quantificação beta porque as LDL são também denominadas lipoproteínas de migração beta na terminologia eletroforética. Por se tratar de um método impraticável nos laboratórios clínicos, a beta quantificação está restrita a centros especializados e de pesquisa e, apesar de haver vários outros métodos disponíveis para determinação de LDL, muitos laboratórios de rotina utilizam a estimativa do colesterol LDL através da fórmula de Friedewald.

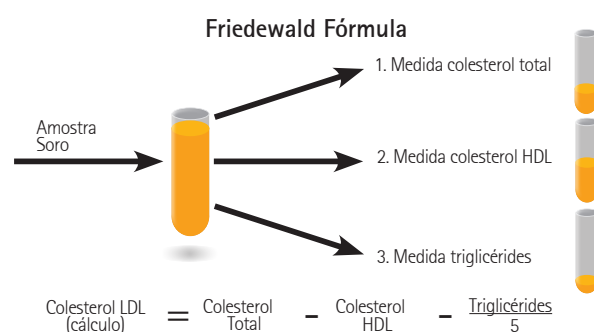


Figura 1 – Determinações envolvidas para a estimativa do colesterol LDL através da fórmula de Friedewald.

A fórmula de Friedewald,  $[LDL] = (CT - HDL) - (TG/5)$ , envolve várias etapas como, as determinações diretas do colesterol total (CT), colesterol HDL (HDL) e triglicérides (TG), conseqüentemente, cada quantificação contribui com uma potencial fonte de erro.

O erro da determinação do LDL por esta estimativa compreende a soma dos erros analíticos, tanto a imprecisão quanto a inexatidão, dos três parâmetros utilizados no cálculo, e normalmente não atende aos critérios de erro total do NCEP.

**Tabela 2 – Metas de desempenho do NCEP para colesterol LDL**

Bias	Imprecisão	Erro total
≤ ± 4,0%	≤ 4,0%	≤ 12 %

Como não existe método disponível para a determinação direta do colesterol VLDL, há também a estimativa potencialmente inexata dessa fração, que é calculada através da fórmula: triglicérides/ 5. Este cálculo se baseia no princípio em que a maioria dos triglicérides plasmáticos são transportados pela VLDL e que corresponde a 1/5 de seu valor, podendo agregar erro a todas as estimativas do colesterol LDL, e é especialmente inadequada para os indivíduos com níveis elevados de triglicérides.

A utilização da fórmula tem severas limitações, pois não pode ser aplicada em amostras que contenham quilomícrons ou triglicérides maior que 400 mg/dL.

Portanto, é necessário que o paciente esteja em jejum por pelo menos 12-14 horas antes do exame de sangue, pois os níveis de triglicéridios variam significativamente com a ingestão de alimentos. Por isso, há grupos onde não é possível utilizar a fórmula de Friedewald devido à dificuldade em realizar jejum prolongado como: pacientes geriátricos, diabéticos, pediátricos e pacientes que usam vários medicamentos.

Num estudo das concentrações da lipoproteína em humanos alimentados versus voluntários em jejum, observou-se que a fórmula de Friedewald, nas amostras colhidas após 3 horas da última ingestão, induz uma diminuição do colesterol LDL em 22% quando comparado com o método de referência. Desse modo, o risco de DAC será subestimado quando o colesterol LDL for determinado através da fórmula de Friedewald em amostras de pacientes que não estavam de jejum.

O cálculo do LDL através da fórmula também não pode ser usado em amostras de pacientes portadores de disbetilipoproteinemia (Hiperlipoproteinemia tipo III). Isso porque o β-VLDL contém proporcionalmente mais colesterol do que o VLDL normal. O uso do fator TG/5 subestima a quantidade de colesterol no VLDL, e consequentemente a Equação de Friedewald superestima o colesterol LDL.

Na tabela 3, constam os resultados de LDL por determinação direta, LDL estimado, colesterol total e colesterol HDL utilizados na aplicação da fórmula de Friedewald, agrupados de acordo com os diferentes intervalos de triglicérides.

Para gerar os resultados descritos abaixo 63 amostras distribuídas ao longo dos intervalos de triglicérides foram avaliadas.

**Tabela 3 – Resultados de colesterol total, LDL (direto), LDL (Friedewald) e HDL (Média/menor valor encontrado – maior valor encontrado) de acordo com os intervalos de triglicérides<sup>10</sup>**

Triglicérides (mg/dL)	Colesterol total (mg/dL)		LDL (direto) (mg/dL)		LDL (Friedewald) (mg/dL)		HDL (mg/dL)	
	Média	Menor – Maior valor encontrado	Média	Menor – Maior valor encontrado	Média	Menor – Maior valor encontrado	Média	Menor – Maior valor encontrado
≤ 150	208	113-328	121	50- 224	138	57-232	49	27-78
151-200	204	132-259	115	48-220	128	54-238	41	31-52
201 - 300	241	168-328	131	75-183	151	71-220	41	31-61
> 400	258	186-344	126	71-199	116	68-189	38	29-52

Reagentes utilizados: Colesterol Liquiform Ref. 76, HDL LE Ref. 98, Triglicérides Liquiform Ref. 87 e LDL Liquiform Ref. 111 – Fabricante Labtest Diagnostica S.A

De acordo com os dados acima, considerando as médias, pacientes com triglicérides <150 mg/dL com resultados desejáveis de LDL pelo método direto, poderiam estar recebendo tratamento medicamentoso com base em resultados de LDL obtidos com a estimativa pela fórmula de Friedewald. Por outro lado, pacientes com triglicérides acima de 400 mg/dL e valores de LDL em níveis limítrofes ou altos pelo método direto, não estariam recebendo o tratamento adequado considerando o valor de LDL obtido com o uso da fórmula.

O erro introduzido pela fórmula de Friedewald não apresenta uma tendência; em determinadas situações o LDL calculado é maior que o determinado em outras é menor, essa resposta heterogênea pode induzir a equívocos na classificação quanto ao risco de desenvolver doença arterial coronariana.

A estimativa do LDL pela fórmula de Friedewald apresenta um bom desempenho em amostras com níveis de triglicérides entre 151-300 mg/dL em comparação com o método direto.

Portanto, as desvantagens em usar a fórmula de Friedewald para determinar os níveis de colesterol LDL são:

- 1) É uma estimativa e não uma determinação
- 2) Requer a análise de 3 parâmetros, e portanto, agrega o erro analítico de cada um
- 3) Requer jejum de 12 a 14 horas antes da colheita
- 4) Não é padronizado.
- 5) O algoritmo triglicérides/5 é inexato à medida que se aumenta os níveis de triglicérides. Com triglicérides >400 mg/dL (4,5 mmol/L), LDL não pode ser estimado

#### 4. METODOLOGIA DISPONÍVEL

Devido à relevância do LDL na classificação quanto ao risco de desenvolver doença coronariana e na definição do tratamento preventivo, e as desvantagens em se estimar o LDL através da fórmula de Friedewald, sugere-se utilizar um método que apresente requisitos de exatidão e precisão conforme estabelecido pelo NCEP.

O sistema LDL Liquiform da Labtest não envolve a determinação de triglicérides, HDL e estimativa de VLDL, pois se trata de um método homogêneo, líquido, para medição direta do colesterol LDL. Possui equivalência com o método referência e apresenta características de precisão e exatidão que superam significativamente os requisitos de desempenho do NCEP. É certificado pelo Cholesterol Reference Method Laboratory Network (CRMLN) que utiliza métodos de referência ou métodos designados de comparação que são rigorosamente padronizados pelos métodos de referência do CDC.

#### Referências

1. Antonio Eblen-Zajjur and Marta Eblen-Zajjur -Estimation of low density lipoprotein cholesterol: regression analysis versus Friedewald's formula - Rev. méd. Chile v.129 n.11 Santiago nov. 2001.
2. [http://www.directldl.com/healthcare/dldl\\_healthcare\\_calculd.asp](http://www.directldl.com/healthcare/dldl_healthcare_calculd.asp).
3. NCEP. National Cholesterol Education Program. Second report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). Circulation 1994; 89:1329-1345
4. Grundy SM. Role of low-density lipoproteins in atherogenesis and development of coronary heart disease. Clin. Chem. 1995; 41:139-146
5. Gordon T, Kannel WB, Castelli WP et al. Lipoproteins, cardiovascular disease and death. The Framingham Study. Arch. Intern. Med. 1981; 141:1128-1130.
6. Cordova C.M, Schneider C. R et al. Avaliação da Dosagem Direta do Colesterol-LDL em Amostras de Sangue de 10.664 Pacientes em Comparação com o uso da Fórmula de Friedewald. Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Volume 83, Nº 6, Dezembro 2004.
7. Bachorik PS. Measurement of low density lipoprotein cholesterol. In: Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH, eds. Handbook of Lipoprotein Testing. Washington DC: AACC Press, 1997:145-160.
8. McNamara JR, Conh JS, Wilson PWF et al. Calculated values of low-density lipoprotein in the assessment of lipid abnormalities and coronary disease risk. Clin. Chem. 1990; 36:36-42.
9. Rubies-Prat J, Reveré RJ, Senti M et al. Calculated low-density lipoprotein cholesterol should not be used form management of lipoprotein abnormalities in patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 1993; 16:1081-1086.
10. Dados Labtest

#### Infotec – Informartivo Técnico da Labtest

Tiragem: 1.000 exemplares  
Distribuição gratuita

#### Equipe Labtest:

Presidente: Dra. Eliane Lustosa Cabral Gomez  
Diretor de Inovação e Tecnologia: Márcio de Almeida Basques  
Diretor Executivo: Tarcísio B. Vilhena Filho  
Gerente de Inovação: Fulvio Facco  
Tecnologista: Patrícia Donato Vaz de Melo  
Diagramação e Edição: Agência Fala! Minas

#### LABTEST DIAGNÓSTICA S/A

Av. Paulo Ferreira da Costa, 600 - Lagoa Santa  
Minas Gerais - Brasil. CEP 33400-000  
Fone +55 (31) 3689-6900. SAC (DDG) 0800 031 34 11  
E-mail: sac@labtest.com.br  
[www.labtest.com.br](http://www.labtest.com.br)

Visitando nossa página na internet, seu laboratório dinamiza suas rotinas e consulta:

- Manuais de automação de diversos produtos
- POPs (Procedimentos Operacionais Padrão)
- Instruções de uso dos produtos Labtest
- Notícias sobre o mercado