

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA

ALCEU DE OLIVEIRA TOLEDO JÚNIOR

**MARCADORES BIOQUÍMICOS NAS DISLIPIDEMIAS E NO RISCO
CARDIOVASCULAR: ANÁLISE COMPARATIVA À FÓRMULA DE MARTIN**

**PONTA GROSSA
2018**

ALCEU DE OLIVEIRA TOLEDO JÚNIOR

**MARCADORES BIOQUÍMICOS NAS DISLIPIDEMIAS E NO RISCO
CARDIOVASCULAR: ANÁLISE COMPARATIVA À FÓRMULA DE MARTIN**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Área de Concentração – Atenção Interdisciplinar em Saúde do Setor de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual de Ponta Grossa, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof.^o Dr. Paulo Vitor Farago
Coorientador: Prof.^o Dr. Bernardo Sobreiro

**PONTA GROSSA
2018**

T749 Toledo Junior, Alceu de Oliveira
Marcadores bioquímicos nas dislipidemias e no risco cardiovascular: análise comparativa à fórmula de Martin/ Alceu de Oliveira Toledo Junior. Ponta Grossa, 2018.
106 f.; il.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde – Área de Concentração – Atenção Interdisciplinar em Saúde), Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Vitor Farago
Coorientador: Prof. Dr. Bernardo Sobreiro

1. Apoproteína B. 2. Lipoproteína a. 3. Lipoproteína de baixa densidade. I. Farago, Paulo Vitor. II. Sobreiro, Bernardo. III. Universidade Estadual de Ponta Grossa- Mestrado em Ciências da Saúde. IV. T.

CDD : 612.12

TERMO DE APROVAÇÃO

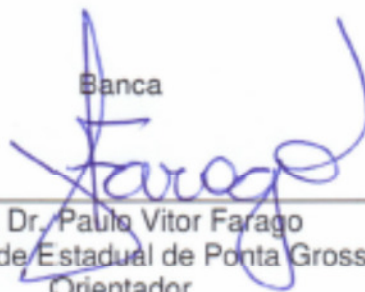
ALCEU DE OLIVEIRA TOLEDO JÚNIOR

MARCADORES BIOQUÍMICOS NAS DISLIPIDEMIAS E NO RISCO CARDIOVASCULAR: ANÁLISE COMPARATIVA À FÓRMULA DE MARTIN

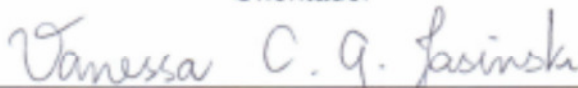
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Setor de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual de Ponta Grossa, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre

Ponta Grossa, 17 de dezembro de 2018.

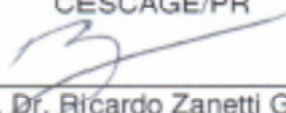
Banca



Prof. Dr. Paulo Vitor Farago
Universidade Estadual de Ponta Grossa
Orientador



Profa. Dra. Vanessa Cristina Godoy Jasinski
CESCAGE/PR



Prof. Dr. Ricardo Zanetti Gomes
Universidade Estadual de Ponta Grossa

*Aos amores incondicionais em meu viver, no sentir e no pensar:
Minha esposa, Ana Cristina, sempre presente ao meu lado estar.
Meu filho, Mateus, na esperança de estar perto de seu caminhar.*

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela existência e pela condição em refletir sobre minhas limitações.

Aos meus pais, Alceu (*in memorian*) e Vera Lúcia pelos exemplos de vida e amor nas relações familiares.

Ao meu sogro, Alonso (*in memorian*), pela convivência e sabedoria no viver.

Ao Prof.^o Dr. Paulo Vitor Farago, pela oportunidade concedida e otimismo na condução dessa orientação.

Ao Prof.^o Dr. Bernardo dos Passos Sobreiro, pelas palavras de estímulo e opiniões acadêmicas.

Ao Prof.^o Dr. Bruno Pedroso, coordenador do Curso de pós-Graduação em Ciências da Saúde, pela perseverança e gentileza nos esclarecimentos.

À Prof.^a Ana Cláudia Garabeli Cavalli Kluthcovsky, vice-coordenadora do curso de pós-Graduação em Ciências da Saúde, pela disposição sempre presente.

Ao Prof.^o Dr. Júlio César Miné, chefe do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, pela dedicação com que conduziu aspectos funcionais e administrativos.

À Prof.^a Dra. Fabiana Postiglione Mansani, chefe do Setor de Ciências Biológicas e da Saúde, pelas observações esclarecedoras.

Ao Prof.^o Dr. Ulisses Coelho, coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa, pela sua disponibilidade em atender.

À Prof.^a Dra. Pollyana Cássia de Oliveira Borges, do Departamento de Enfermagem, pelas palavras de estímulo e fortalecimento.

Ao Prof.^o Eduardo Baulm Campagnoli, do Departamento de odontologia, pela maneira dedicada em mostrar seu conhecer.

Ao Prof.^o Dr. Mário Augusto Cray da Costa, do Departamento de Medicina, pela amizade e vocação em sempre ajudar a todos.

Ao corpo técnico do Laboratório Hospital Vicentino, em especial aos farmacêuticos: Roseane Aparecida Gaião e André Luiz Zortea, pelo auxílio e disposição na condução inicial de nossos resultados.

Aos funcionários do Laboratório Hospital Vicentino, pelo seu trabalho desenvolvido e pela grande responsabilidade demonstrada.

Aos colegas de pós-graduação pelo convívio e aprendizado, especialmente a: Gilmar Alves do Nascimento, pelas conversas e opiniões sempre bem vindas, Emília Ferro de Melo, pela ajuda e otimismo sempre presentes e Alessandra Partica de Aguiar, pela espontaneidade e auxílio.

Ao Noel Antônio dos Santos, secretário do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, pela preocupação no atendimento.

Ao Hamilton José dos Reis, funcionário do Departamento de Odontologia, pela disposição em atender.

*Senhor, dai-me força para mudar o que pode ser mudado...
Resignação para aceitar o que não pode ser mudado...
E sabedoria para distinguir uma coisa da outra.*

São Francisco de Assis

TOLEDO JUNIOR, Alceu de Oliveira. **Marcadores bioquímicos nas dislipidemias e no risco cardiovascular:** análise comparativa à fórmula de Martin. 2018, 106f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2018.

RESUMO

Este estudo tem como objetivo avaliar comparativamente perfis de marcadores bioquímicos que melhor caracterizem e/ou associem-se às dislipidemias, na modalidade diagnóstica por ampliar a estratificação do risco cardiovascular ou no seu monitoramento para melhor condução. Para isso avaliamos o perfil lipídico composto por colesterol total, triglicérides, colesterol da lipoproteína de alta densidade e da lipoproteína de baixa densidade; esta com a fórmula de Martin, e ainda o colesterol em conteúdo que não faz parte das lipoproteínas de alta densidade, correlacionando-os com os marcadores: lipoproteína a, apoproteína B e colesterol da lipoproteína de baixa densidade; com uso do método homogêneo. Foram selecionados 1012 pacientes, segmentados por faixas etárias, sexo e condição de uso ou não de inibidores de produção hepática do colesterol. Para ampliar o poder dessa análise agrupada os exames realizados foram separados em subgrupos, considerando-se valores obtidos e metodologias utilizadas; correlacionando-se os resultados. A pesquisa foi realizada com variáveis qualitativas e quantitativas, procedendo-se ao uso de testes estatísticos não paramétricos para sua compreensão, distribuição e análise agrupada. Nossos resultados mostraram evidências que o risco cardiovascular não se associa apenas ao colesterol da lipoproteína de baixa densidade obtido pela fórmula de Martin, mas a outras variáveis, sob associação às seguintes análises comparativas: que o uso da apoproteína B amplia o diagnóstico de inclusão das dislipidemias em 43% usando valores referenciais sexo-independentes e com uma nova faixa de monitoramento em 84 mg/dL. Que o colesterol da lipoproteína de baixa densidade obtido pelo método homogêneo apresenta discordância analítica em +3,5% e tendo estratificação diagnóstica 48% superior. E que a lipoproteína a apresenta-se superior a 30 mg/dL em 26% dos pacientes, porém com prevalência e segmentação específicas nas mulheres entre 51 a 60 anos, sendo necessária sua análise numa aparente discordância, superior a 10 mg/dL, quando da comparação de resultados entre a fórmula de Martin e o método homogêneo.

Palavras-chave: Apoproteína B. Lipoproteína a. Lipoproteína de baixa densidade.

TOLEDO JUNIOR, Alceu de Oliveira. **Biochemical markers in dislipidemia and cardiovascular risk: comparative analysis with Martin's formula.** 2018, 106f. Master's Degree in Health Sciences) – State University of Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2018.

ABSTRACT

This study aims to comparatively evaluate the profiles of biochemical markers that best characterize and / or associate with dyslipidemias, in the diagnostic modality by increasing the stratification of cardiovascular risk or its monitoring for better conduction. For this, we evaluated the lipid profile composed of total cholesterol, triglycerides, high density lipoprotein cholesterol and low density lipoprotein; and the cholesterol in non-high density lipoprotein content, correlating them with the markers: lipoprotein A, apoprotein B and low density lipoprotein cholesterol; using the homogeneous method. A total of 1012 patients were selected, segmented by age, sex and condition of use or inhibition of hepatic cholesterol production. In order to increase the power of this group analysis the exams were separated into subgroups, considering the obtained values and methodologies used; correlating the results. The research was carried out with qualitative and quantitative variables, using non-parametric statistical tests for their comprehension, distribution and grouped analysis. Our results showed evidence that cardiovascular risk is not only associated with the low density lipoprotein cholesterol obtained by Martin's formula, but other variables, in association with the following comparative analyzes: that the use of apoprotein B expands the diagnosis of inclusion of dyslipidemias in 43 % using gender-independent baseline values and with a new monitoring range of 84 mg/dL. That the low density lipoprotein cholesterol obtained by the homogeneous method presents an analytical disagreement at + 3.5% and having a 48% higher diagnostic stratification. In addition, lipoprotein a levels were higher than 30 mg/dL in 26% of the patients, but with a specific prevalence and segmentation in women between the ages of 51 and 60 years, with an apparent disagreement of more than 10 mg/dL when of the comparison of results between the Martin formula and the homogeneous method.

Keywords: Apoprotein B. Lipoprotein a. Low density lipoprotein.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Relações nas faixas etárias entre LDL-c Martin e o LDL-c homogêneo.....	43
Figura 2 - Análise de concordância analítica entre os valores do LDL-c homogêneo e o LDL-c Martin (mg/dL).....	44
Figura 3 - Relações (mg/dL) entre Apo B e LDL-c Martin e suas associações com a variável sexo.....	53
Figura 4 - Relações nas faixas etárias entre a Apo B e o LDL-c Martin.....	56
Figura 5 - Análise de concordância analítica entre os valores da Apo B e o LDL-c Martin (mg/dL).....	57
Figura 6 - Relações nas faixas etárias entre Lp(a) e o LDL-c Martin.....	67
Figura 7 - Análise de concordância analítica entre Lp(a) e o LDL-c Martin (mg/dL).....	68
Figura 8 - Apo B e seu potencial uso na estratificação do risco residual, sob considerações de LDL-c e não HDL-c em valores fixos e no subgrupo 2.....	74
Figura 9 - Relações nas faixas etárias entre o não HDL-c e o LDL-c Martin.....	84
Figura 10 - Análise de concordância analítica entre os valores do não HDL-c e o LDL-c Martin (mg/dL).....	85

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Média e desvio padrão da idade e frequência das faixas etárias, sexo e uso de estatina nos pacientes avaliados.....	29
Tabela 2 - Variáveis, unidades de interesse e classificação quanto ao tipo.....	36
Tabela 3 - Média, mediana, desvio padrão e p-valor do teste de normalidade do LDL-c Martin, LDL-c Homogêneo, Apo B, Lp(a), não HDL-c, Triglicérides e relação não HDL-c/Apo B nos pacientes avaliados.....	38
Tabela 4 - Média, mediana, desvio padrão e p-valor de avaliação das diferenças do LDL-c homogêneo segundo os subgrupos do LDL-c Martin (mg/dL)	40
Tabela 5 - Frequência dos subgrupos do LDL-c Martin e do LDL-c homogêneo (mg/dL).....	40
Tabela 6a - Média \pm desvio padrão (mg/dL) e p-valor de avaliação das diferenças do LDL-c Homogêneo segundo os subgrupos do LDL-c Martin e as faixas etárias no sexo masculino.....	42
Tabela 6b - Média \pm desvio padrão (mg/dL) e p-valor de avaliação das diferenças do LDL-c Homogêneo segundo os subgrupos do LDL-c Martin e as faixas etárias no sexo feminino.....	42
Tabela 7 - Comparações duas-a-duas das variáveis significativas na avaliação de subgrupos de LDL-c Martin.....	43
..	
Tabela 8 - Frequências e p-valor das diferenças dos subgrupos do LDL-c Martin segundo os subgrupos de LDL-c Homogêneo (mg/dL) em todos os pacientes avaliados.....	45
Tabela 9 - Análise de regressão simples do LDL-c Martin com sexo, faixa etária e LDL-c Homogêneo.....	46
Tabela 10 - Coeficientes de correlação entre triglicérides, colesterol total, LDL-c Martin e LDL-c homogêneo.....	46
Tabela 11 - Média, mediana, desvio padrão (mg/dL) e p-valor de avaliação das diferenças da Apo B, segundo os subgrupos do LDL-c Martin.....	52
Tabela 12 - Frequência dos subgrupos do LDL-c Martin e Apo B, nos pacientes avaliados .(mg/dL).....	54

Tabela 13a - Média \pm desvio padrão (mg/dL) e p-valor de avaliação da Apo B segundo os subgrupos do LDL-c Martin e as faixas etárias no sexo masculino	55
Tabela 13b - Média \pm desvio padrão (mg/dL) e p-valor de avaliação da Apo B segundo os subgrupos do LDL-c Martin e as faixas etárias no sexo feminino	55
Tabela 14 - Comparações duas-a-duas das variáveis significativas na avaliação de subgrupos de LDL-c Martin.....	57
Tabela 15 - Frequências e p-valor das diferenças dos subgrupos do LDL-c Martin e Apo B em todos os pacientes avaliados.....	58
Tabela 16 - Análise de regressão simples do LDL-c Martin com sexo, faixa etária e Apo B.....	59
Tabela 17 - Coeficientes de correlação entre triglicerídeos, colesterol total, LDL-c Martin e Apo B.....	59
Tabela 18 - Média, mediana, desvio padrão e p-valor de avaliação das diferenças da Lp(a) segundo os subgrupos do LDL-c Martin.....	64
Tabela 19 - Frequência dos subgrupos do LDL-c Martin e Lp(a).....	65
Tabela 20a - Média \pm desvio padrão (mg/dL) e p-valor de avaliação da Lp(a) segundo os subgrupos do LDL Martin e as faixas etárias no sexo masculino.....	66
Tabela 20b - Média \pm desvio padrão (mg/dL) e p-valor de avaliação da Lp(a) segundo os subgrupos do LDL Martin e as faixas etárias no sexo feminino.....	66
Tabela 21 - Comparações duas-a-duas das variáveis significativas na avaliação de subgrupos de LDL-c Martin.....	69
Tabela 22 - Frequências e p-valor das diferenças dos subgrupos do LDL-c Martin segundo os subgrupos de Lp(a) (mg/dL), em todos os pacientes avaliados.....	69
Tabela 23 - Análise de regressão simples do LDL-c Martin com sexo, faixa etária e Lp(a).....	70
Tabela 24 - Coeficientes de correlação entre triglicerídeos, colesterol total, LDL-c Martin e Lp(a).....	70
Tabela 25 - Perfil dos pacientes com a relação não HDL-c/Apo B tipo B (densa).....	76

Tabela 26 - Perfil dos pacientes com Lp(a) elevada > que 30 mg/dL.....	77
Tabela 27 - Lp(a) e resultados de subgrupos (mg/dL) obtidos pós análise de discordância entre o LDL-c Martin e o LDL-c homogêneo.....	77
Tabela 28 - Média, mediana, desvio padrão e p-valor de avaliação das diferenças da Apo B, não HDL-c e Relação não HDL-c/Apo B segundo os subgrupos do não HDL-c.....	79
Tabela 29 - Frequência dos subgrupos do não HDL-c, LDL-c Martin, LDL-c homogêneo, Apo B, Lp(a), Triglicérides e relação não HDL-c/Apo B nos pacientes avaliados.....	80
Tabela 30a - Média \pm desvio padrão (mg/dL) e p-valor de avaliação das diferenças do LDL-c Homogêneo, Apo B e Lp(a) segundo os subgrupos do não HDL-c e as faixas etárias no sexo masculino.....	82
Tabela 30b - Média \pm desvio padrão (mg/dL) e p-valor de avaliação das diferenças do LDL-c Homogêneo, Apo B e Lp(a) segundo os subgrupos do não HDL-c e as faixas etárias no sexo feminino.....	83
Tabela 31 - Comparações duas-a-duas das variáveis significativas na avaliação de subgrupos de não HDL-c.....	86
Tabela 32 - Frequências e p-valor das diferenças dos subgrupos do não HDL-c segundo os subgrupos de LDL-c Homogêneo, Apo B e Lp(a) em todos os pacientes avaliados.....	87
Tabela 33 - Análise de regressão simples do LDL-c Martin com sexo, faixa etária, não HDL, LDL-c homogêneo, Apo B e Lp(a).....	87
Tabela 34 - Coeficientes de correlação entre TG, CT, LDL-c Martin, LDL-c Homogêneo, Lp(a), não HDL-c, Apo B e relação não HDL-c/Apo B.....	88

LISTA DE SIGLAS

Apo A-I	Apolipoproteína A-I
Apo B	Apolipoproteína B-100
Apo C-II	Apolipoproteína C-II
CETP	Proteína de Transferência de Ésteres de Colesterol
CMDH	Condição Metabólica Disglicêmica e Hiperinsulinêmica
CRC	Categoria de Risco Cardiovascular
CRs	Categorias Referenciais
CT	Colesterol Total
CVa	Coeficiente de Variabilidade Analítica
DAC	Doença Arterial Coronariana
DAP	Doença Arterial Periférica
DCV	Doença Cardiovascular
DEV	Doença Encéfalo Vascular
DM2	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 2
ECVA	Estenose Calcificante de Válvula Aórtica
ERG	Escores de Risco Global
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HDL-c	Colesterol da Lipoproteína de Alta Densidade
IDL	Lipoproteína de Densidade Intermediária
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LDL-c	Colesterol da Lipoproteína de Baixa densidade
LC-MS/MS	Cromatografia Líquida acoplada a Espectrometria de Massa
LH	Lipase Hepática
Lp(a)	Lipoproteína a
LPs	Lipoproteínas
Não HDL-c	Colesterol das Lipoproteínas sem Alta Densidade
PAS	Pressão Arterial Sistólica
Qm	Quilomícrons
Rem-c	Colesterol dos Remanescentes
RCV	Risco Cardiovascular
RMN-p	Ressonância Magnética Nuclear de Partículas
RPI	Resistência Periférica à Insulina
RO	Risco Oculto
RR	Risco Residual
TG	Triglicérides
TI	Tecnologia da Informação
TRT	Terapêutica de Reposição de Testosterona
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade
VLDL-c	Colesterol da Lipoproteína de Muito Baixa Densidade
VRs	Valores Referenciais

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	OBJETIVOS	21
2.1	Objetivo geral.....	21
2.2	Objetivos específicos.....	21
3	HIPÓTESES	21
4	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	22
4.1	LDL-c com fórmula de Martin.....	22
4.2	não HDL-c.....	23
4.3	LDL-c método homogêneo.....	25
4.4	Apoproteína B.....	26
4.5	Lipoproteína(a).....	27
5	PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	29
5.1	Delineamento.....	29
5.2	População e amostra.....	29
5.3	Equipamento utilizados.....	30
5.4	Procedimento de coleta.....	30
5.5	Procedimentos de separação de amostra.....	30
5.6	Procedimentos em plataforma analítica de automação.....	31
5.7	Descrição analítica dos marcadores laboratoriais.....	32
5.7.1	Colesterol total	33
5.7.2	HDL-c.....	33
5.7.3	Triglicérides.....	33
5.7.4	LDL-c Martin.....	33
5.7.5	LDL-c método homogêneo.....	33
5.7.6	Apoproteína B.....	34
5.7.7	Lipoproteína(a).....	34
5.8	Procedimentos para a obtenção dos resultados.....	34
5.9	Avaliação estatística dos resultados.....	35

6	RESULTADOS	37
6.1	Análise inicial dos resultados obtidos.....	37
6.2.	Análise do LDL homogêneo.....	39
6.2.1	LDL-c homogêneo e subgrupos do LDL-c Martin.....	39
6.2.2	LDL-c homogêneo e faixas etárias.....	41
6.2.3	LDL-c homogêneo e comparação duas-a-duas.....	43
6.2.4	LDL-c homogêneo e frequências com p-valor.....	44
6.2.5	LDL-c homogêneo e regressão simples.....	45
6.2.6	LDL-c homogêneo e coeficientes de correlação.....	46
6.2.7	LDL-c homogêneo, Martin e Friedwald - Discussão.....	46
6.3	Análise da Apoproteína B.....	51
6.3.1	Apoproteína B e subgrupos do LDL-c Martin.....	51
6.3.2	Apoproteína B e faixas etárias.....	54
6.3.3	Apoproteína B e comparação duas-a-duas.....	56
6.3.4	Apoproteína B e frequências com p-valor.....	58
6.3.5	Apoproteína B e regressão simples.....	58
6.3.6	Apoproteína B e coeficientes de correlação.....	59
6.3.7	Apoproteína B e LDL-c Martin - Discussão.....	59
6.4	Análise da Lipoproteína(a).....	64
6.4.1	Lipoproteína(a) e subgrupos do LDL-c Martin.....	64
6.4.2	Lipoproteína(a) e faixas etárias.....	65
6.4.3	Lipoproteína(a) e comparação duas-a-duas.....	67
6.4.4	Lipoproteína(a) e frequências com p-valor.....	69
6.4.5	Lipoproteína(a) e regressão simples.....	70
6.4.6	Lipoproteína(a) e coeficientes de correlação.....	70
6.4.7	Lipoproteína(a) e LDL-c Martin - Discussão.....	71
6.5	Análise não HDL-c e variáveis: LDL-c homogêneo, Apoproteína B e Lipoproteína(a)	73
6.5.1	Análise dos subgrupos e avaliação das LDL-c densas.....	73
6.5.2	Faixas etárias.....	80
6.5.3	Comparação duas-a-duas.....	85
6.5.4	Frequências com p-valor.....	86
6.5.5	Regressão simples.....	87

6.5.6	Coeficientes de correlação.....	88
6.5.7	não HDL-c, LDL-c homogêneo, Apoproteína B e Lipoproteína(a) - Discussão	89
7	CONCLUSÕES	94
8	PERSPECTIVAS FUTURAS	95
	REFERÊNCIAS	96
	ANEXOS	
	ANEXO A- TCLE.....	102
	ANEXO B - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	103

1 INTRODUÇÃO

O perfil lipídico composto pelas determinações de colesterol total (CT), conteúdo de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c), triglicérides (TG) e conteúdo de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), tem sido padronizado e utilizado ao longo dos últimos 30 anos como ferramenta laboratorial na avaliação das dislipidemias em toda sua extensão; definindo situações diagnósticas, amparando as condutas terapêuticas hipolipemiantes e promovendo avaliação prognóstica frente à doença cardiovascular (DCV).

Em anteriores períodos houve a difusão do uso do LDL-c pela fórmula de Friedwald (FRIEDWALD et al., 1972), seguido a partir de 2017 pela correção proposta por Martin (MARTIN, 2013) – essa última possibilitou um notável avanço nas limitações estatísticas e de interpretação clínica impostas pela primeira, revelando-se uma excelente ferramenta laboratorial e resolvendo problemas antes não solucionáveis e/ou restritivos gerados pelas concentrações elevadas dos TG, as *quais limitavam o cálculo do LDL-c obtido pela fórmula de Friedwald (MORA et al., 2014)*.

A fórmula de Martin promoveu inclusive uma outra perspectiva no uso do perfil lipídico, ao possibilitar torná-lo desvinculado da situação do jejum e com isso melhor definir e separar condutas médicas frente a realidade do estado metabólico real (não jejum) quando comparado ao anterior conceito do jejum (restrição alimentar de 12 horas), nesse formato a avaliação do risco cardiovascular ampliou-se, mas também provocou mudanças importantes nos protocolos clínico-laboratoriais em especial nesse último (NORDESTGAARD et al. 2016).

O uso integrado ao perfil lipídico do conceito colesterol não HDL-c implantou-se como meio simples nas rotinas clínicas e laboratoriais, definido como a simples subtração entre o CT e o HDL-c - avaliando as partículas lipoproteicas não associadas ao transporte reverso do colesterol: conteúdo de colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-c), lipoproteína de densidade intermediária (IDL), lipoproteína a (Lp(a)) e o LDL-c. Assim passamos a ter – mesmo que por um cálculo indireto e com suas limitações matemático-estruturais, um valor que nos orientava sobre o conjunto das lipoproteínas (LPs)

com possível perfil aterogênico e promovendo novos conceitos quando comparávamos o não HDL-c ao LDL-c (THANASSOULIS et al., 2014).

Considerando-se que o LDL-c vinha sendo usado quase que de forma isolada como estratificador no diagnóstico e no monitoramento da hipercolesterolemia, a inclusão do não HDL-c nos trouxe um importante complemento às informações sobre o ambiente aterogênico, ampliando nosso entendimento, principalmente no estado do não jejum e portanto de suas repercussões metabólicas imediatas; tais como obesidade e resistência periférica à insulina (RPI) e a associação dessas situações à DCV, ou seja: em um novo formato do não jejum passamos a avaliar melhor a participação do colesterol dos remanescentes (Rem-c) no processo aterogênico (ELSHAZLY 2013).

Ao definirem-se novos valores referenciais (VRs) e categorias referenciais (CRs) para o LDL-c, TG e o não HDL-c – e também mediante o uso de ferramentas estatísticas como escores de risco global (ERG), obtendo informações clínicas e laboratoriais mais amplas (D'AGOSTINO et al., 2008) passamos a estabelecer metas terapêuticas mais seguras e consistentes; quer pelas condições vinculadas ao paciente, tais como: presença de doença aterosclerótica significativa, *Diabetes mellitus* Tipo 2 (DM2), aterosclerose com medidas ultrassonográficas, doença renal crônica, sexo, idade, pressão arterial sistólica – com ou sem tratamento (PAS), tabagismo e eventual uso de estatinas (WURTZ et al., 2015).

Pelas informações laboratoriais - tais como: CT, HDL-c, passamos a classificar a condição clínica-laboratorial dos pacientes em categorias de risco cardiovascular: baixo, intermediário, alto e muito alto, sendo que em função da inclusão nessas categorias seriam definidas novas condutas para o tratamento do colesterol elevado - selecionando os pacientes em grupos mais específicos para o uso de estatinas, modulando-se a dose-potência farmacológica a ser utilizada, respectivamente em: baixa, média ou alta (HOLMES *et al.*, 2015).

Sob o efeito anteriormente descrito, promoveu-se uma nova e mais eficaz abordagem nas condutas clínicas das hipercolesterolemias, mas amparando-se em marcadores laboratoriais, que numa inicial análise eram simultaneamente mensurados: CT, TG e HDL-c e apenas calculados: LDL-c, esse último com uma

anotação importante: o uso da fórmula de Martin melhorou a concordância dos resultados (mesmo calculados) - quando comparados ao método de referência para o LDL-c (ultracentrifugação), mas ainda poderia impor limitações; pois não mensura analiticamente o LDL-c, apenas o calcula a partir de outros três elementos (CT, TG e HDL-c) (MARTIN, 2013)

Ao analisarmos as restrições estatísticas de tal cálculo (de forma simplista), poderíamos colocar em questão que a determinação efetiva do LDL-c (método homogêneo) poderia nos fornecer resultados mais seguros em relação a fórmula de Martin e que possíveis divergências quando da comparação entre esses dois meios anteriores (Martin e método homogêneo) pudessem nos mostrar novas situações clínicas; principalmente por ampliar a avaliação de risco das lipoproteínas aterogênicas – mensuradas (método homogêneo), ao invés de apenas calculadas (fórmula de Martin). Essa ampliação seria benéfica por expor um volume populacional que no atual contexto não teria nenhuma abordagem clínica; quer terapêutica ou diagnóstica não estando inclusa portanto nos percentuais daqueles pacientes sob risco cardiovascular dislipidemia-dependente (FERNANDEZ-FRIERA *et al.*, 2018).

Nesse contexto, teríamos então algumas questões não apenas conceituais – mas com possível repercussão clínica, são elas: o cálculo do não HDL-c reflete o teor das LPs aterogênicas – mas num formato da quantidade do colesterol transportado e presente em: VLDL-c, IDL, Lp(a) e LDL-c, mas não consegue estabelecer o tamanho, número ou mesmo as proporções de tamanho entre as referidas populações de LPs, pois somente a espectroscopia de ressonância magnética nuclear de partículas (RMN-p) assim o estabeleceria de forma definitiva (RAMASAMY, 2018).

Porém essa metodologia está restrita somente a unidades de pesquisa e não ao uso corrente, uma alternativa laboratorial ao anterior método (em nosso pensar) seria o uso da Apo B, que promove também a análise de VLDL-c, IDL, Lp(a) e LDL-c, contudo em um meio de maiores consistência e relevância; pela associação na estequiometria molecular entre as referidas LPs e a Apo B – onde há apenas uma molécula da Apo B para cada estrutura micelar de LP que a contém; ou seja uma relação de 1:1 entre a proteína e a estrutura molecular envolvida (RAMASAMY, 2018), (COLE, 2013).

Com a determinação adicional da Apo B poderíamos melhor avaliar possível número das LPs que transportam o colesterol e que não fossem o HDL-c; ou seja: o número das partículas de LPs que não fazem parte do transporte reverso do colesterol, mas ainda nessa hipótese teríamos a limitação laboratorial (erro analítico total) imposta pelo resultado do LDL-c obtido pela fórmula de Martin, considerando-se a sua estruturação a qual abrange CT, TG e HDL-c (BANGALORE et al., 2015).

Possível resposta a essa questão, seria uso do LDL-c por método homogêneo, mas com associação ao resultado da Apo B – o que poderia ser uma alternativa eficaz ao processo de avaliação das lipoproteínas pró-aterogênicas e de suas características, principalmente de seu número (MORA et al., 2009). Há descrição de uma grande proximidade nos resultados do LDL-c quando comparamos a fórmula de Martin ao método de referência (ultracentrifugação) mas ainda há a restrição pela perda da concordância analítica e no desalinhamento nos resultados à medida que apresenta-se a dislipidemia, especialmente pela elevação do LDL-c (WILKINS et al., 2016).

Considere-se ainda a restrição metodológica ao uso do método homogêneo devido a amplitude (fabricante-dependente) do coeficiente de variabilidade analítico (CVa), quando comparamos uma mesma amostra frente a diferentes equipamentos e/ou fabricantes, motivo inicial para que tal método tivesse pouco uso e menor aceitação técnica, limitado ainda pelo seu elevado custo e restrito a poucos equipamentos que assim o realizem no formato de automação (LANGLOIS et al., 2014).

Associa-se a isso o crescimento das unidades laboratoriais de automatização plena, sua ampla resolatividade operacional e o interesse dos fabricantes em estabelecerem novas matrizes laboratoriais – nem sempre sob rastreabilidade analítica consistente, promovendo um desordenado crescimento de métodos analíticos para o LDL-c homogêneo e a inexistência de um processo de harmonização destes frente ao método de referência; pois mesmo o anterior uso da fórmula de Friedwald (considere-se com suas restrições) já havia sido estabelecido como medida indireta do LDL-c e com ampla difusão internacional junto aos laboratórios (FRIEDWALD et al., 1972).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Estabelecer uma abordagem clínica e laboratorial mais específica na avaliação das dislipidemias, tornando esclarecedor o uso comparativo de marcadores bioquímicos.

2.2 Objetivos específicos:

1. Avaliar a correlação dos resultados de LDL-c homogêneo, Apo B e Lp(a), frente ao LDL-c Martin.
2. Avaliar a correlação dos resultados de LDL-c homogêneo, Apo B e Lp(a), frente ao não HDL-c.
3. Avaliar a correlação dos resultados entre LDL-c homogêneo, Apo B e Lp(a).
4. Selecionar os perfis bioquímicos que melhor avaliem o risco cardiovascular, pela análise de discordância entre os resultados obtidos.

3 HIPÓTESES

1. O LDL-c homogêneo e a Apo B ampliam a análise do risco cardiovascular, quando comparados ao LDL-c Martin.
2. O uso da Lp(a) definiria condições não avaliadas pelos marcadores anteriores, possivelmente apresentando-se como fator de risco independente.
3. O risco cardiovascular - considerando-se as faixas etárias e/ou gênero, seria melhor avaliado com o LDL-c homogêneo, Apo B e/ou Lp(a).
4. O uso da relação não HDL-c/Apo B - associada aos demais marcadores, ampliaria a compreensão sobre as LPs com características de pequenas e densas.

4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 LDL-c com fórmula de Martin

A avaliação do LDL-c pela fórmula de Martin possibilitou uma melhor relação de concordância com o método de referência (ultracentrifugação), aprimorando a relação conceitual e matemática entre os TG e o LDL-c, assim descritos: $LDL-c = CT - (HDL-c + TG/f)$ – por considerar f como uma variável escalonada pelas relações entre TG e o não HDL-c, e não mais como um denominador fixo ($f:5$). O uso anterior da relação $TG/5$ fundamentava-se na suposta estabilidade existente entre o percentual de 20% em conteúdo de colesterol transportado pelas VLDL-c em estado de jejum, situação melhor avaliada e adaptada pela nova formulação de Martin (MARTIN, 2013).

Essa abordagem tornou o cálculo do LDL-c mais estável, ao reduzir divergências entre seus resultados (anteriormente entre 25% a 31%), ampliando seu uso e tornando mais estável sua interpretação (sem a limitação de TG até 400 mg/dL), mas ainda sob dependência dos TG e de sua concentração plasmática. Essa última associada à elevada variabilidade intra-individual, descrita com 22%, e sobre a qual pouco interferimos; ou seja: resolvemos problemas matemático-estruturais mas mantivemos a limitação de vincular o LDL-c aos elementos de uma fórmula e aos erros dela decorrentes (OLIVEIRA et al., 2013).

Encontramos na determinação do HDL-c – especialmente em métodos homogêneos, elevada precisão analítica porém com preocupante inexatidão nos resultados fabricante-equipamento dependentes. Promovendo resultados discordantes entre laboratórios que usem diferentes plataformas comerciais e sem conhecermos o impacto dessa divergência no LDL-c obtido por cálculo.

Essas restrições anteriores e seus impactos não são completamente considerados ou conhecidos quando do uso do cálculo para a obtenção do LDL-c, ampliando nossa intenção no uso do LDL-c (método homogêneo) como meio comparativo à anterior fórmula do cálculo do LDL-c (OLIVEIRA et al., 2013).

Mesmo sob o efeito das limitações expostas, o uso do LDL-c Martin passou a ser usado em substituição à anterior avaliação (LDL-c Friedwald), promovendo maior nitidez clínica e tornando nossas avaliações laboratoriais menos inseguras, mas

ainda restritas a um cálculo cuja resultante agrupa os erros intrínsecos de seus constituintes: erro analítico total + variabilidade intraindividual. Há clareza em avaliarmos que o uso do LDL-c Martin eliminou restrições anteriores (TG > que 400 mg/dL), melhor estabeleceu as relações entre CT e LDL-c; principalmente naqueles pacientes submetidos ao uso das estatinas, permitiu o uso do perfil lipídico em condições de não jejum e não promoveu impactos financeiros junto ao sistema de saúde. (MARTIN, 2013).

Mas mesmo a alteração para essa nova matriz matemática poderia promover ainda desalinhamento nos resultados de uma população com resultados prévios do LDL-c – principalmente àquelas sob uso de estatinas quando agora comparadas ao LDL-c Martin, mas tendo com principal análise crítica o fato de que o resultado calculado não avaliar diretamente (medida laboratorial) o conteúdo de colesterol transportado pelas lipoproteínas (LPs) de baixa densidade (LDL-c) (MARTIN, 2013).

Apesar das restrições o LDL-c Martin tem uma forte consistência nos resultados obtidos pela aplicação de sua fórmula – relação possivelmente decorrente da robustez estatística da população analisada, portanto sendo meio atualmente adequado e seguro, mas não necessariamente definitivo para análise das informações sobre o LDL-c. Importante relatar que todas as bases de estratificação de risco cardiovascular, prevalência da DCV até então haviam sido estabelecidas pela fórmula de Friedwald, e isso ao longo dos últimos quarenta anos (FRIEDWALD et al., 1972).

Sob o efeito dessas considerações, definimos um processo comparativo - LDL-c Martin dependente em relação aos outros marcadores bioquímicos que nós avaliamos, num formato associativo com análise não paramétrica dos valores obtidos e de suas variáveis, na tentativa de obter informações e/ou hipóteses que auxiliassem na compreensão de possíveis divergências entre os resultados laboratoriais obtidos - para assim tentarmos melhor resolvê-las, tornando mais ampla e resoluta a avaliação do risco cardiovascular.

4.2 não HDL-c

O uso do conceito não HDL-c possibilitou avaliarmos o conjunto das LPs que não estão envolvidas no transporte reverso do colesterol; ou seja: o conteúdo em

colesterol de todas as LPs que não fazem parte do HDL-c, assim teríamos: não HDL-c = CT – HDL-c. Nesse contexto o cálculo obtido ainda nos traz uma importante informação: a quantidade de Rem-c (no formato do VLDL-c) obtido pela relação: Rem-c = não HDL-c – LDL-c Martin, mas que desconsidera as concentrações de Lp(a) e IDL. O uso do não HDL-c assumiu maior relevância em condições anteriores ao do LDL-c Martin, notadamente quando havia resultado com TG > que 400 mg/dL – seu uso tornando-se assim meio alternativo para avaliarmos o conteúdo de colesterol transportado pelas LPs aterogênicas (SILVERMAN et al., 2016).

Há VRs e CRs estabelecidos para o não HDL-c – inclusive associados aos segmentos de metas terapêuticas LDL-c dependentes, expostos aqui na seguinte relação: LDL-c até 70 mg/dL com não HDL-c até 100 mg/dL, LDL-c até 100 mg/dL com não HDL-c até 130 mg/dL e LDL-c até 130 mg/dL com não HDL-c até 160 mg/dL. Note-se que há uma constante de acréscimo de 30 mg/dL quando avaliamos o não HDL-c em relação ao LDL-c, isso ainda decorre da consideração de que os VRs dos TG em estado de jejum limitam-se a 150 mg/dL e de sua respectiva divisão pelo fator 5 – relação obtida na anterior fórmula do LDL-c Friedwald, mas que ainda hoje permanece em uso mesmo no novo modelo do LDL-c Martin (SATHIYAKUMAR et al., 2018).

Seu uso, apesar de simples, tem sido pouco compreendido e dele pouco extraídas as informações em utilizá-lo como uma meta terapêutica secundária – não apenas subjacente ao LDL-c mas a ele agrupada, como meio de melhor conduzir dislipidemias e avaliarmos o risco decorrente das LPs aterogênicas (em seu conteúdo de colesterol) (ELSHAZLY, 2013).

Mas há uma crítica em sua apresentação – quer pela constante dos 30 mg/dL ou mesmo pela inexatidão dos resultados no HDL-c, no primeiro caso por não considerar oscilações nessa relação e no segundo pela falta de informações nos resultados laboratoriais sobre método-fabricante-plataforma utilizados, pois apesar das metodologias HDL-c homogêneos serem automatizadas e terem alta precisão, alguns fabricantes possuem elevada inexatidão em seus resultados - quando comparamos uma mesma amostra e a submetemos a diferentes fabricantes-plataformas (MILLER et al., 2010).

4.3 LDL-c método homogêneo

A determinação do LDL-c com uso de método homogêneo representa a medida direta do conteúdo de colesterol das LPs de baixa densidade através de método automatizado que possui elevada precisão, baixa interferência com valores dos TG (< que 2.000 mg/dL) e possibilidade de resultados sem dependência da realização de outros analitos (CT, HDL-c ou TG) e/ou cálculos e a vantagem de obtenção de seus resultados através de uma interface imediata via tecnologia da informação (TI), sem contato do operador (cálculos) e apresentando-se inicialmente com vantagens teóricas a serem melhor avaliadas em nosso estudo (ROCHE, 2013)

Uma de suas maiores limitações está na variabilidade entre resultados obtidos (com uma mesma amostra) e entre os diferentes fabricantes-equipamentos, promovendo uma assimetria de difícil correção na avaliação dos resultados assim analisados, o que imporá aos pacientes a determinação do LDL-c homogêneo – sempre em um mesmo laboratório; desde que mantidas as mesmas condições reativos-equipamentos (MIIDA et al., 2012). Mas também passaríamos a melhor compreender que se o LDL-c reflete o conteúdo do colesterol transportado pelas LPs de baixa densidade, essa condição poderia ser melhor avaliada com um método de menor erro total ao não considerarmos a determinação dos TG para efeitos de cálculo.

Ao avaliarmos isso - fizemos a escolha de um fabricante que apresentasse baixa inexatidão e elevada precisão (LANGLOIS et al., 2014), quando em comparação a outros fabricantes disponíveis, pois entendemos que seu resultado poderia nos apresentar informações que mesmo discordantes do LDL-c Martin pudessem ser ponto de esclarecimento complementar (análise de discordância). Há elementos quase que proibitivos no uso desse método, sendo seu custo possivelmente o de maior expressão - demonstração disso é que a maioria dos serviços de saúde não realiza pagamentos para realização dessa metodologia, por entender que a perspectiva do cálculo não comportaria tal gasto, ou mesmo a disponibilidade dos insumos necessários para tal, o que exige uma antecipada programação na aquisição dos mesmos.

A direta mensuração poderia ser útil para estabelecer inclusive uma melhor

compreensão clínica em situações de não concordância com o cálculo - até mesmo em situações que envolvam a Lp(a), promovendo um alerta sobre possível elevação dessa última (NORDESTGAARD *et al.*, 2010). Aspecto relevante é a oportunidade em compararmos, sob o efeito do erro analítico total, as relações entre o cálculo e o método homogêneo – ao considerarmos que todo o painel do perfil lipídico e dos outros marcadores foi realizado com o uso de equipamentos e reagentes de um mesmo fabricante, ou seja: poderíamos analisar a comutabilidade entre diferentes marcadores laboratoriais - mas vinculado-os a uma mesma informação clínica, tornando-a mais consistente frente à estratificação de risco cardiovascular.

Realizando-se ainda a segmentação de grupos: masculino e feminino em faixas etárias pré-definidas, com ou sem uso de estatina com TG referenciais (até 150 mg/dL) ou mesmo elevados (superior a 150 mg/dL), poderíamos obter melhores informações sobre o método em questão; mas lembrando que tais resultados seriam sempre fabricante-equipamento dependentes; ou seja: talvez não tivessem simetria clínica ou mesmo significância estatística caso comparados a um outro fabricante-equipamento. – isso especialmente vinculado ao LDL-c homogêneo.

4.4 Apoproteína B

O uso da apoproteína B (apoB) possibilita uma importante informação, quando analisada de forma comparativa ao LDL-c, pois teríamos o número total de partículas de LPs presentes na amostra - que por possuírem em sua estrutura a Apo B (relação estequiométrica de 1:1) seriam mensuradas não como colesterol presente nas LPs, mas sim como unidades dessas mesmas LPs. Isso traria melhor compreensão das relações que envolvem: conteúdo de colesterol das LPs associado ao número de partículas das LPs, num possível desdobramento de maior sensibilidade diagnóstica nas dislipidemias (CONTOIS *et al.*, 2009).

Considerando ainda que uma possível divergência (pós comparação) entre os marcadores anteriores poderia melhor expor a presença de LDL-c pequenas e densas – que assim poderiam estar associadas ao que aqui nominamos como sendo condição metabólica disglucêmica ou hiperinsulinêmica (CMDH) - presente em situações de obesidade, resistência periférica à insulina (RPI) e no DM 2 (SNIDERMAN *et al.*, 2012).

Relevante descrevermos que as condições anteriores tem promovido forte impacto em protocolos terapêuticos com uso de estatinas; quer pela segmentação específica (DM 2 dependente), ou pelo maior risco de DCV nessa população – inclusive com estabelecimentos de metas terapêuticas específicas aos pacientes sob essa condição. Assim poderíamos ter complementos mais abrangentes nas informações do perfil lipídico convencional, obtendo maiores segurança e eficácia terapêuticas ao ampliarmos a estratificação atual - apenas do conteúdo de colesterol transportado (LDL-c), para um novo formato - o número de LPs que o contém (ROBINSON et al., 2012).

Apesar da Apo B ter seus resultados expressos na mesma unidade que o LDL-c (mg/dL), a informação por ela fornecida é muito diferente do LDL-c e isso tem sido um importante problema na avaliação clínica dos resultados da Apo B. Possível solução seria a troca da unidade m/dL para nmol/L, pois nesse formato melhor poderíamos entender e segmentar a relação LDL-c *versus* Apo B – separando o significado de cada marcador bem como de sua abordagem clínica, mas sempre associando-os, mesmo que de forma independente (COLE et al., 2013).

Há na determinação da Apo B alguns aspectos analíticos interessantes, tais como: baixa variabilidade intraindividual, ótima precisão e baixa inexatidão (inclusive inter-laboratoriais) com ótima comutabilidade mesmo entre diferentes fabricantes e equipamentos, aspecto este que possibilita termos um potencial marcador sob efeito de uma futura homologação internacional; ainda a condição de ser um analito proteico permitir sua melhor avaliação por método de referência - a cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa baseada em análise proteômica (LC-MS/MS), o que reforça ainda as perspectivas futuras no seu uso e num melhor processo de harmonização (PECHLANER et al., 2017).

4.5 Lipoproteína(a)

A lipoproteína(a) (Lp(a)) é uma LP a qual possui em sua estrutura a presença simultânea da Apo B e da Apo(a), sua participação no metabolismo lipídico ainda não é definitivamente esclarecida e sua concentração é fortemente influenciada por aspectos genotípicos que promovem seu amplo polimorfismo e em diferentes populações (NORDESTGAARD et al., 2010) Apesar de seu pequeno tamanho e

transporte de pequeno conteúdo de colesterol, sua elevação promove distorções nas concentrações de LDL-c e CT; por neles interferir (aumentando-os) mas não ser influenciada pelo uso de estatinas; ou seja: elevações da Lp(a) elevam o LDL-c, mas a concentração da Lp(a) não é reduzida pela ação isolada das estatinas (NORDESTGAARD et al., 2016).

Há nessa consideração dois elementos importantes, apesar de sua função metabólica específica não ser conhecida de forma mais ampla, sua participação nos mecanismos pró-aterogênicos é esclarecedora: pela mesma ser uma inibidora do ativador do plasminogênio – inibindo a fibrinólise, portanto sendo elemento envolvido na geração do mecanismo trombogênico duro (fibrinogênio-dependente) e pela sua concentração interferir nos formatos do diagnóstico e da condução terapêutica do LDL-c – ao apresentar-se como elemento oculto interferindo na concentração do LDL-c, promovendo aparentes discordâncias de resultados, mas principalmente na condução terapêutica do uso das estatinas pela dissociação promovida na relação resultados laboratoriais *versus* dose-potência-resposta (KRONENBERG; UTERMANN, 2013).

Mesmo não havendo condução terapêutica específica e de alta eficácia para abordagem das elevações da Lp(a), uma melhor compreensão de seu papel específico nas dislipidemias, ou mesmo aspectos que pela modulação no perfil e/ou estilo de vida das pessoas alterassem sua presença (reduzindo-a), conhecendo sua concentração e em situações mais singulares nos pareceu representar importância; notadamente quando tivéssemos uma divergência entre o LDL-c Martin e o LDL-c homogêneo – valor aqui por nós estabelecido a partir de 10 mg/dL (KHERA et al., 2014).

É infrequente o uso da Lp(a) associada ao perfil lipídico, quer como método de rastreio ou mesmo na investigação específica para doenças trombóticas, mesmo àquelas associadas a DCV em suas extensões: doença arterial periférica (DAP), doença encéfalo-vascular (DEV) ou doença arterial coronariana (DAC) e principalmente em relação a estenose calcificante de válvula aórtica (ECVA) – condição com participação da Lp(a). Mas ao desconhecermos esse resultado - em pacientes com valores elevados de Lp(a), fragmentamos diagnósticos, modulamos inadequadamente a terapêutica e subestimamos o risco evolutivo associado a essa condição.

5 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

5.1 Delineamento

Estudo caracterizado pela associação complementar ao perfil lipídico dos pacientes – e sob análise comparativa ao LDL-c Martin, dos seguintes marcadores bioquímicos: LDL-c homogêneo, Apo B e Lp(a).

5.2 População e Amostra

População sob estudo foi composta de homens e mulheres com idades entre 15 a 85 anos - em situação de rotina ambulatorial, mediante demanda espontânea dos pacientes ao escolherem nosso laboratório para realização de seus exames; quer em situação diagnóstica ou de controle terapêutico (uso de estatinas). A nossa amostragem foi não intencional (probabilística), sendo composta por 1012 pessoas, com segmentação em faixas etárias (tabela 1).

Elemento para inclusão nesse trabalho foi a apresentação do pedido médico para realização dos exames do perfil lipídico, composto por: CT, TG, HDL-c e LDL-c, todos sendo realizados em estado basal (jejum 12 horas). O estudo foi realizado no Laboratório Hospital Vicentino, localizado na cidade de Ponta Grossa – PR.

Tabela 1. Média e desvio padrão da idade e frequência das faixas etárias, sexo e uso de estatina nos pacientes avaliados.

Idade (média ± DP)	48,44 ± 18,38
Faixa etária (n/%)	Até 20 anos 80 / 7,9%
	21 a 30 anos 106 / 10,5%
	31 a 40 anos 155 / 15,3%
	41 a 50 anos 171 / 16,9%
	51 a 60 anos 224 / 22,1%
	> 60 anos 276 / 27,3%
Sexo (n/%)	Feminino 601 / 59,4%
	Masculino 411 / 40,6%
Uso de estatina (n/%)	Sim 119 / 11,8%
	Não 893 / 88,2%

5.3 Equipamento utilizados

Centrífuga LS-3™ - Celm, com sistemas individuais no controle de tempo e da velocidade rotacional (total de 8 centrífugas).

Equipamentos Cobas Integra 400™ - Roche, plataforma de automação com uso de tubos primários e identificação com duplo código de barras para rastreabilidade na relação cadastro exames-programação das rotinas (total de 2 equipamentos).

O local das bancadas analíticas de amostras possui controle térmico, com temperatura constante e diariamente controlada em 22°C.

5.4 Procedimentos de coleta

Coleta em sistema de vácuo, com o uso de tubos com acelerador de coagulação e sistema de gel-separador – BD-SST II Advance™

Estabilização da pressão arterial por tempo de 3 minutos, anteriores a coleta, uso de garrote somente para exposição do sistema venoso, com a coleta realizada preferencialmente em fossa cubital.

Descrição ao paciente dos procedimentos de coleta a serem realizados e sobre a natureza dos exames realizados.

Local das salas de coleta possui controle térmico, com temperatura constante e diariamente controlada em 22 °C.

5.5 Procedimentos de separação de amostra

Realizada em tempo máximo de dez minutos após a coleta (flebotomia), com centrifugação sob efeito de 3.000 rotações/minuto por tempo médio de dez minutos, nenhum dos tubos foi submetido a ação pró coagulante de banho-maria 37°C.

Local de separação de amostras possui controle térmico, com temperatura e constante e diariamente de 22 °C.

5.6 Procedimentos experimentais em plataforma analítica de automação

Realização diária de rodadas analíticas pré-ensaios – para análise do desempenho de cada um dos marcadores laboratoriais envolvidos, com o uso de calibradores proteicos em três níveis de concentração, respectivamente: baixo, referencial e elevado (considerando-se os VRs de cada exame) e avaliação dos resultados obtidos com o uso de controle proteicos também em três níveis de concentração respectivamente: baixo, referencial e elevado, também avaliando-se os VRs de cada um dos exames realizados.

Avaliação diária das medidas obtidas: fatores, dispersão, amplitude da variação e limites permitidos (desvio-padrão), para somente após sua aprovação – por parte do operador analítico, iniciarmos as rotinas de trabalho com as amostras dos pacientes (rodadas analíticas)

Cadastro dos pacientes via codificação unidirecional (código de barras), com as informações: idade, sexo, perfil dos exames e protocolo de atendimento. Tal procedimento era realizado com o uso de leitores de codificação e somente após essa anterior fase era iniciada a rodada para obtenção dos resultados dos pacientes.

A realização da rotina de automação, com obtenção dos resultados iniciais – os quais eram separados em referenciais e não referenciais - nesses últimos (de forma particular), procedíamos a uma confirmação (dos resultados iniciais) utilizando uma das seguintes alternativas: troca na posição dos tubos primários (mesmo equipamento) ou inserção em um outro equipamento (sob mesmas condições pré-rodada analítica) ou ainda: análise de concordância adicional (mesma posição e mesmo equipamento). Somente após a avaliação do operador analítico os resultados eram aceitos e assim estando disponíveis para serem liberados pela interface TI.

Todas as amostras, após a rodada analítica, eram mantidas em tubos primários – os quais eram separados considerando-se o dia de sua realização, e armazenados em freezer -20°C por período de 30 dias, para posterior confirmação caso houvesse divergências de resultados em análise estatística inicial.

5.7 Descrição analítica dos marcadores laboratoriais envolvidos

Todos os insumos necessários para determinação dos exames aqui descritos foram adquiridos usando-se um mesmo lote para cada um dos marcadores, controles e/ou calibradores envolvidos – ou seja: todos os anteriores elementos tiveram sua rastreabilidade assegurada por estarem vinculados a um mesmo lote de produção. Realizamos tal processo por considerarmos que a variabilidade analítica inter-lotes poderia de alguma forma promover alterações não parametráveis nesse estudo, sendo que o fornecimento dos reagentes e/ou insumos anteriormente descritos foi realizado pela empresa Roche™

Todas as determinações que envolveram as amostras dos pacientes foram processadas – e em todas as suas etapas, no mesmo dia da coleta; com emissão final dos resultados diários, arquivamento das informações e armazenamento de amostras. Nesse formato evitávamos a indevida presença de elementos de variação alheios ao nosso controle quando da análise dos resultados.

Os procedimentos de calibração e/ou aferição dos marcadores para sua realização nos respectivos equipamentos foi feito sob protocolos recomendados pelo fabricante – mas variável dependente em cada uma das orientações individuais descritas para cada um dos marcadores utilizados, sendo por nós seguida essa premissa para implantação das rodadas analíticas (ROCHE, 2006).

Armazenamento dos reativos (em uso imediato) foi realizado inserido nos próprios equipamentos – por contarem com sistema de refrigeração específicos para tal. Reativos que ainda não estivessem em uso imediato foram armazenados em geladeiras em temperaturas de 4°C, sob controle térmico diário e com o uso de planilhas de controle para cada unidade térmica que assim os armazenava.

Relatamos a seguir os marcadores utilizados, bem como informações técnicas de cada um dos ensaios realizados, considerando-se o descrito pelo fabricante (ROCHE, 2013).

5.7.1 Colesterol total

Método enzimático-colorimétrico, com coeficiente de variação analítica (CVa) de 0,9% e inexatidão de 2,1%, faixa dinâmica da metodologia: 5 a 800 mg/dL, sem interferência de TG (até 2.000 mg/dL).

5.7.2 HDL-c

Método enzimático-colorimétrico via ensaio homogêneo e bloqueio das partículas das LPs com surfactantes específicos Apo B dependentes (via ação detergente), com CVa de 1,7% e inexatidão de 2,7% e faixa dinâmica da metodologia: 3 a 150 mg/dL.

5.7.3 Triglicérides

Método enzimático-colorimétrico, com CVa de 1,9% e inexatidão de 2,8% e faixa dinâmica da metodologia: 9 a 885 mg/dL.

5.7.4 LDL-c Martin

Fórmula com o uso da relação $LDL-c = CT - (HDL-c + TG/f)$ onde o f é variável em função da associação entre as concentrações do TG e do não HDL-c.

5.7.5 LDL-c método homogêneo

Método enzimático-colorimétrico - via ensaio homogêneo e bloqueio das partículas das LPs não LDL-c com ação de surfactantes específicos dependentes (via ação detergente), sem interferências dos TG (até 2.000 mg/dL) com CVa de 1,9%, inexatidão de 8% e faixa dinâmica da metodologia: 4 a 449 mg/dL.

5.7.6 Apoproteína B

Método imunoturbidimétrico, com uso de anticorpo monoclonal de ovelhas, como sistema de marcação das LDL-c, sem interferência dos TG (até 1.000 mg/dL), com CVa 1,7%, inexatidão de 1,9% e faixa dinâmica da metodologia: 20 a 400 mg/dL.

5.7.7 Lipoproteína(a)

Método imunoturbidimétrico, com uso de partículas de látex revestidas com anticorpo anti-Lp(a), sem interferências dos TG (até 2.000 mg/dL), sem interferências da Apo B (até 200 mg/dL), com CVa 2,8, inexatidão de 3,7% e faixa dinâmica da metodologia: 3 a 100 mg/dL.

5.8 Procedimentos para a obtenção dos resultados

Resultados aprovados pelo operador analítico eram transferidos ao cadastro inicial dos pacientes via interface bidirecional estabelecida entre os equipamentos e o servidor central – eliminando possível fragmentação e/ou perda dos valores numéricos, evitando-se trocas de amostras, erros de transcrição, divergências entre resultados ou mesmo perda das informações geradas. O LDL-c Martin era obtido - através da inserção de sua fórmula junto às informações coletadas: CT, HDL-c e TG, dessa forma também evitando-se a realização manual em cada um dos cálculos realizados.

Os resultados para os exames: LDL-c método homogêneo, Apo B e Lp(a) por não fazerem parte do perfil lipídico (solicitação médica), apesar de seguirem tais protocolos, eram armazenados em planilha específica, para posterior avaliação dos resultados – sob o uso de ferramentas estatística mais adequada para tal. Tais planilhas eram integradas aos resultados obtidos pelo perfil lipídico num formato também bidirecional – para melhor avaliação das informações entre os marcadores usados nesse estudo.

5.9 Avaliação estatística dos resultados

Inicialmente realizamos a análise estatística descritiva com média, mediana e desvio padrão das medidas quantitativas e estimativas de frequência das variáveis qualitativas para todos os indivíduos e separados por sexo, faixa etária e segundo o uso ou não de estatina. As variáveis quantitativas foram testadas quanto à aderência e à distribuição normal pelo teste de Shapiro-Wilk e não tiveram distribuição normal ($p < 0,001$), portanto, todas as análises foram realizadas com testes não paramétricos.

Os VRs para cada um dos marcadores aqui utilizados foi definido de maneira a tornar simétrico o processo de avaliação dos resultados – a seguir descritos de forma individual: LDL-c Martin e não HDL-c foram estabelecidos por novas indicações internacionais (NORDESTGAARD et al. 2016), LDL-c homogêneo – mesmos VRs do LDL-c Martin, Lp(a) – VRs definidos por (TSIMIKAS, 2016), Apo B-100 - VRs foram inicialmente estabelecidos pelo fabricante (ROCHE, 2013). Porém sob mais ampla avaliação estatística não paramétrica - nos subgrupos avaliados nesse trabalho, adaptamos esses VRs escalonando-os também em relação aos demais marcadores e seus respectivos subgrupos.

Em seguida, foram aplicados testes estatísticos para verificação de diferenças da Apo B, LDL-c homogêneo e Lp(a) de acordo com os subgrupos do LDL-c Martin e não HDL-c com o teste de Kruskal-Wallis e U de Mann-Whitney para comparações duas-a-duas. Em seguida, separaram-se os pacientes de acordo com o sexo; homens (M) e mulheres (M) e associadas faixas etárias e realizaram-se os mesmos testes para detecção de possíveis diferenças em cada segmento.

Para melhor interpretação destas análises foram produzidos gráficos de dispersão, histogramas ou *boxplots* de acordo com a melhor aplicação aos dados. Foram avaliadas também as diferenças do LDL-c Martin, LDL-c homogêneo e Lp(a) de acordo com os tipos de LPs – respectivamente: A e B obtidas pela seguinte relação: não HDL-c/Apo B e segundo sexo e faixa etária com o teste U de Mann-Whitney. Todos os testes estatísticos foram considerados significantes quando $p < 0,05$, abaixo nas tabelas 2 e 3 estão descritas as variáveis, seus VRs, os subgrupos envolvidos bem como as características das variáveis sob análise.

Tabela 2. Variáveis, unidades de interesse e classificação quanto ao tipo.

Variável	Unidade	Tipo
LDL-c Martin	mg/dL	Quantitativa
Subgrupos	1 – até 100 2 – 101 a 130 3 – > 130	Qualitativa
LDL-c Homogêneo	mg/dL	Quantitativa
Subgrupos	1 – até 100 2 – 101 a 130 3 – > 130	Qualitativa
Apo B	mg/dL	Quantitativa
Subgrupos	1 – Até 84 2 – 85 a 130 3 – > que 130	Qualitativa
Lp(a)	mg/dL	Quantitativa
Subgrupos	1 – até 30 2 – > 30	Qualitativa
Faixa etária	1 – até 20 anos 2 – 21 a 30 anos 3 – 31 a 40 anos 4 – 41 a 50 anos 5 – 51 a 60 anos 6 – > 60 anos	Qualitativa
Sexo	1 – masculino (M) 2 – feminino (F)	Qualitativa
Estatina	1 – sim 2 – não	Qualitativa
não HDL-c	mg/dL	Quantitativa
Subgrupos	1 – até 130 2 – 131 a 160 3 – > 160	Qualitativa
Triglicérides	mg/dL	Quantitativa
Subgrupos	1 – até 150 2 – > 150	Quantitativo
Relação não HDL-c/Apo B	1 – 1,20 a 2,30 – tipo A 2 – < que 1,20 – tipo B	Qualitativa

6 RESULTADOS

6.1 Análise inicial dos resultados obtidos

Encontramos um nível de significância ($p < 0,001$), para todos os marcadores realizados e mesmo nos modelos sob efeito de cálculo: LDL-c Martin, não HDL-c e na relação não HDL-c/Apo B, obtendo uma boa consistência nos resultados, isso em um formato mais abrangente; ou seja: sem análise nas relações entre os subgrupos ou mesmo inter-subgrupos (tabela 3).

As relações entre LDL-c Martin e LDL-c homogêneo mantiveram-se sob proximidade, porém este último apresentou uma tendência a mostrar resultados maiores; mas não necessariamente conflitantes, talvez como possível decorrência do formato da metodologia empregada (via automação) e também pelo fato de que o cálculo poderia – em algum aspecto ter reduzido o conteúdo de colesterol na LDL-c, ao considerarmos que o método de sua obtenção associa-se a resultados de outros marcadores; CT, HDL-c e TG.

Percebemos que a mudança de faixa etária, para o segmento 51 a 60 anos promove uma elevação de 30,7% na inclusão ao uso de estatinas – o que poderia indicar que nessa faixa em especial os processos de diagnóstico deveriam ter seu maior poder de análise de resultados com elevadas especificidade e sensibilidade clínicas – mas necessariamente dependentes das informações laboratoriais, ou seja: a participação do laboratório mostra-se amplamente reforçada, ainda mais pela prevalência nessa mesma faixa etária dos envolvimento da DCV (ROTH et al., 2018).

Sobre o acima descrito ainda torna-se necessária uma mais ampla abordagem – na avaliação do perfil lipídico nas anteriores faixas referenciais, num contexto que permita associarmos: precocidade diagnóstica, prevenção, resolutividade terapêutica (quando indicada) e um mais amplo controle laboratorial, esse conjunto de ações poderia ter maiores repercussões; inclusive na eficiência de custos financeiros de saúde.

As relações entre LDL-c Martin e Apo B mostraram-se sob maior simetria – numa visão de mais ampla abrangência (sem avaliação inter-subgrupos) mas mesmo assim com menor imprecisão analítica apresentada por essa última.

Importante lembrarmos que mesmo sob uma mesma apresentação de unidades (mg/dL) – os resultados fornecidos pelo LDL-c Martin e a Apo B não representam a mesma medida do que estes marcadores significam sob o enfoque clínico e/ou laboratorial.

As relações entre LDL-c Martin e Lp(a) não mostraram-se sob equivalência, onde encontramos forte teor de independência dessa última (sem avaliação inter-subgrupos). Mesmo assim demonstraram haver uma relação entre elevações do CT quando dos maiores valores da Lp(a)

Tabela 3. Média, mediana, desvio padrão e p-valor do teste de normalidade do LDL-c Martin, LDL-c Homogêneo, Apo B, Lp(a), não HDL-c, Triglicérides e relação não HDL-c/Apo B nos pacientes avaliados.

	Média	Mediana	Desvio padrão	p-valor
LDL-c Martin	105,82	102,00	37,48	<0,001
LDL-c Homogêneo	120,06	115,00	39,48	<0,001
Apo B	105,64	102,00	30,59	<0,001
Lp(a)	25,79	11,00	33,41	<0,001
não HDL-c	130,57	124,85	43,79	<0,001
TG	145,14	119,00	95,25	<0,001
Relação não HDL-c/Apo B	1,26	1,20	0,02	<0,001

6.2 Análise do LDL-homogêneo

6.2.1 LDL-c homogêneo e subgrupos do LDL-c Martin

A associação entre as informações do LDL-c homogêneo nos mostrou que a dispersão dos resultados foi significativamente menor no subgrupo 2 – inclusive com uma mediana próxima do limite de inclusão ao subgrupo 3, tal aspecto seria compatível com resultados analíticos de maior consistência ou seja: nesse segmento a comparação entre resultados obtidos tenderia a mostrar-se com menor amplitude, mas com maior possibilidade (50%) de que uma nova determinação (nova coleta) promover sua reclassificação; inserindo-os agora no subgrupo 3.

A maior dispersão encontrada no subgrupo 3 nos mostraria que situações de dislipidemia – pela elevação do LDL-c, teriam pelo método homogêneo uma maior amplitude de sua variação. Descartamos a possibilidade da interferência da lipemia (elevação dos TG), ao analisarmos informações dos pacientes e seus resultados, bem como do limite metodológico e de suas características (ROCHE, 2013).

Considerando-se que o subgrupo 1 fosse estatina-dependente, seu desvio padrão poderia inclusive reclassificar alguns indivíduos – incluindo-os no subgrupo 2, ou seja: com possível resposta na modulação na condução de estatinas (elevação de dose e/ou potência), ou mesmo sua inclusão em um novo grupo na avaliação do risco cardiovascular. Esse anterior entendimento torna-se mais relevante ao avaliarmos as relações entre as médias e as medianas obtidas em nosso estudo.

Percebemos que os resultados obtidos apontam para uma tendência de que os valores do LDL-c homogêneo promovam elevação nos valores do LDL-c (migração inter-sugbrupos) – com maior expressão no subgrupo 2 e menor efeito no subgrupo 1, aonde não teríamos alterações na interpretação clínica e laboratorial dos resultados; ou seja: não haveria migração inter-grupos quando obtivéssemos resultados elevados para o LDL-c homogêneo (subgrupo 3), mesmo em uma possível confirmação dos mesmos com coleta de nova amostra. (tabela 4)

Tabela 4. Média, mediana, desvio padrão e p-valor de avaliação das diferenças do LDL-c homogêneo segundo os subgrupos do LDL-c Martin (mg/dL).

Todos	Subgrupo 1 LDL-c Martin			p-valor
	Média	Mediana	Desvio padrão	
LDL-c Homogêneo	89,29	91,00	19,78	<0,001

Todos	Subgrupo 2 LDL-c Martin			p-valor
	Média	Mediana	Desvio padrão	
LDL-c Homogêneo	129,08	128,50	14,27	<0,001

Todos	Subgrupo 3 LDL-c Martin			p-valor
	Média	Mediana	Desvio padrão	
LDL-c Homogêneo	173,00	167,00	27,86	<0,001

Ao associarmos os resultados em maior amplitude, - comparando o total das pessoas e nos subgrupos entre si, a comparação entre LDL-c homogêneo e LDL-c Martin promove outras informações: no subgrupo 1 a inclusão seria 40% maior ao usarmos o LDL-c Martin; isso promove um possível entendimento que nessa faixa analítica – aonde também inclui-se a maior extensão das metas terapêuticas (LDL-c < que 100 mg/dL) o uso do LDL-c Martin promoveria o uso de estatinas com menores relações de dose-potência, teríamos aqui uma maior segurança terapêutica ou poderíamos ter uma subavaliação das LPs aterogênicas? (ROSENSON; UNDERBERG, 2013).

Tabela 5. Frequência dos subgrupos do LDL-c Martin e do LDL-c homogêneo (mg/dL)

Variável	Subgrupo	N	%
LDL-c Martin	Até 100	489	48,30%
	101 a 130	288	28,50%
	> que 130	235	23,20%
LDL-c Homogêneo	Até 100	347	34,30%
	101 a 130	302	29,80%
	> que 130	363	35,90%

No subgrupo 2 as relações entre LDL-c homogêneo e LDL-c Martin parecem ser simétricas: indicando a melhor faixa de concordância entre os resultados obtidos. No subgrupo 3 teríamos uma inversão: uma taxa de inclusão pelo uso de LDL-c homogêneo 54,7% mais elevada que o LDL-c Martin; ou seja: aqui a dispersão (positiva_ dos resultados do LDL-c homogêneo seriam as maiores observadas. (tabela 5).

6.2.2 LDL-c homogêneo e faixas etárias

Ao relacionarmos valores do LDL-c homogêneo e LDL-c Martin, agrupando-os sob as faixas etárias, observamos que os menores valores do LDL-c (nas duas modalidades), são observados na faixa entre 51 a 60 anos, justamente aquela na qual haveria elevação da condição de uso das estatinas e na qual a ocorrência da DCV é mais prevalente.

No segmento masculino há crescente elevação dos valores médios do LDL-c em função do aumento da idade – isso bem demonstrado em todos os subgrupos

avaliados (1,2 e 3) (tabela 7a), uma importante percepção é de que atingem-se na faixa etária entre 41 a 50 anos os maiores valores do LDL-c, sendo nas faixas posteriores observados seus menores valores (comparando-os com a faixa etária 3).

A última faixa etária demonstra a manutenção e/ou continuidade dos valores encontrados na respectiva faixa anterior – significado de possível processo de adesão à condução terapêutica no uso de estatinas, portanto com aparente demonstração de maior controle. Sob efeito da relação de faixas etárias descrevemos associações entre os subgrupos do LDL-c homogêneo e o LDL-c Martin, onde percebemos haver uma ótima correlação entre as variáveis analisadas (figura 1).

No segmento feminino apesar de haver também uma aparente relação entre elevação do LDL-c e idade observamos dois aspectos mais relevantes: no subgrupo 2 – faixa etária até 20 anos, parece não haver significativa diferença nos valores do LDL-c – isso poderia indicar relação com uma maior intensidade do ciclo estrógeno-dependente? Outro elemento é que a faixa etária 51 a 60 anos pareceu ser menos sensível à possível abordagem terapêutica com estatinas - comparada a mesma faixa etária, mas agora na população masculina, aonde na primeira teríamos uma redução no LDL-c de 8,8% e na segunda uma redução de 18,6%. (tabelas 6a e 6b).

Confrontando-se essa associação percebemos que a redução do LDL-c no grupo masculino seria duas vezes maior que no mesmo grupo feminino, isso poderia ser melhor avaliado pelas relações intergrupos, mas em mesmas faixas etárias como decorrente de mecanismos testosterona-dependentes (homens) e estrógenos-dependentes (mulheres)?

Tabela 6a. Média \pm desvio padrão (mg/dL) e p-valor de avaliação das diferenças do LDL-c homogêneo segundo os subgrupos do LDL-c Martin e as faixas etárias no sexo masculino.

Sexo masculino	Subgrupo 1 LDL-c Martin Média \pm DP	Subgrupo 2 LDL-c Martin Média \pm DP	Subgrupo 3 LDL-c Martin Média \pm DP	p-valor
Faixa etária 1				
LDL-c Homog.	91,87 \pm 13,22	127,73 \pm 9,91	146,50 \pm 24,53	<0,001
Faixa etária 2				
LDL-c Homog.	92,75 \pm 22,27	128,36 \pm 15,65	160,00 \pm 22,63	<0,001
Faixa etária 3				
LDL-c Homog.	98,54 \pm 18,09	130,06 \pm 13,23	165,27 \pm 21,35	<0,001
Faixa etária 4				
LDL-c Homog.	98,46 \pm 29,06	125,95 \pm 22,92	176,64 \pm 27,66	<0,001
Faixa etária 5				
LDL-c Homog.	82,95 \pm 22,19	130,07 \pm 14,32	176,35 \pm 27,03	<0,001
Faixa etária 6				
LDL-c Homog.	82,42 \pm 20,51	127,04 \pm 13,98	164,96 \pm 15,63	<0,001

Tabela 6b. Média \pm desvio padrão (mg/dL) e p-valor de avaliação das diferenças do LDL-c homogêneo segundo os subgrupos do LDL-c Martin e as faixas etárias no sexo feminino.

Sexo feminino	Subgrupo 1 LDL-c Martin Média \pm DP	Subgrupo 2 LDL-c Martin Média \pm DP	Subgrupo 3 LDL-c Martin Média \pm DP	p-valor
Faixa etária 1				
LDL-c Homog.	87,70 \pm 16,72	135,27 \pm 13,21	170,67 \pm 22,19	<0,001
Faixa etária 2				
LDL-c Homog.	92,77 \pm 14,93	130,36 \pm 12,25	167,00 \pm 26,46	<0,001
Faixa etária 3				
LDL-c Homog.	91,37 \pm 15,32	131,06 \pm 11,70	166,25 \pm 23,12	<0,001
Faixa etária 4				
LDL-c Homog.	98,31 \pm 17,66	129,39 \pm 12,61	178,70 \pm 27,53	<0,001
Faixa etária 5				
LDL-c Homog.	90,47 \pm 17,87	131,67 \pm 14,91	180,22 \pm 25,39	<0,001
Faixa etária 6				
LDL-c Homog.	84,65 \pm 20,75	123,37 \pm 14,77	169,81 \pm 22,73	<0,001

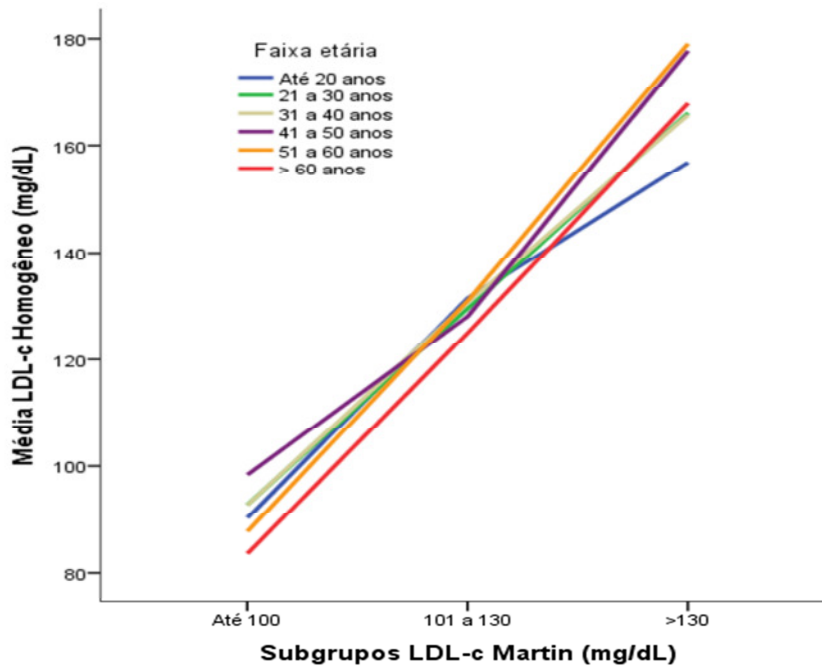


Figura 1. Relações nas faixas etárias entre LDL-c Martin e o LDL-c homogêneo.

6.2.3 LDL-c homogêneo e comparação duas-a-duas

O processo de avaliação pareada associada com a segmentação entre os subgrupos, mostrou-se com satisfatório valor de significância (tabela 7), apesar dessa mesma associação não ter apresentado concordância analítica de maior simetria quando avaliamos os resultados em um formato mais amplo – associando-os na relação: LDL-c homogêneo e LDL-c Martin.

Numa representação gráfica mais abrangente (sem subgrupos), essa menor concordância poderia ser explicada pela maior variabilidade na comparação entre os métodos – considerando-se suas diferentes formas de obtenção; analítica e sob cálculo (figura 2).

Tabela 7. Comparações duas-a-duas das variáveis significativas na avaliação de subgrupos de LDL-c Martin.

LDL-c Martin	LDL-c Homogêneo
Subgrupo 1 e 2	<0,001
Subgrupo 1 e 3	<0,001
Subgrupo 2 e 3	<0,001

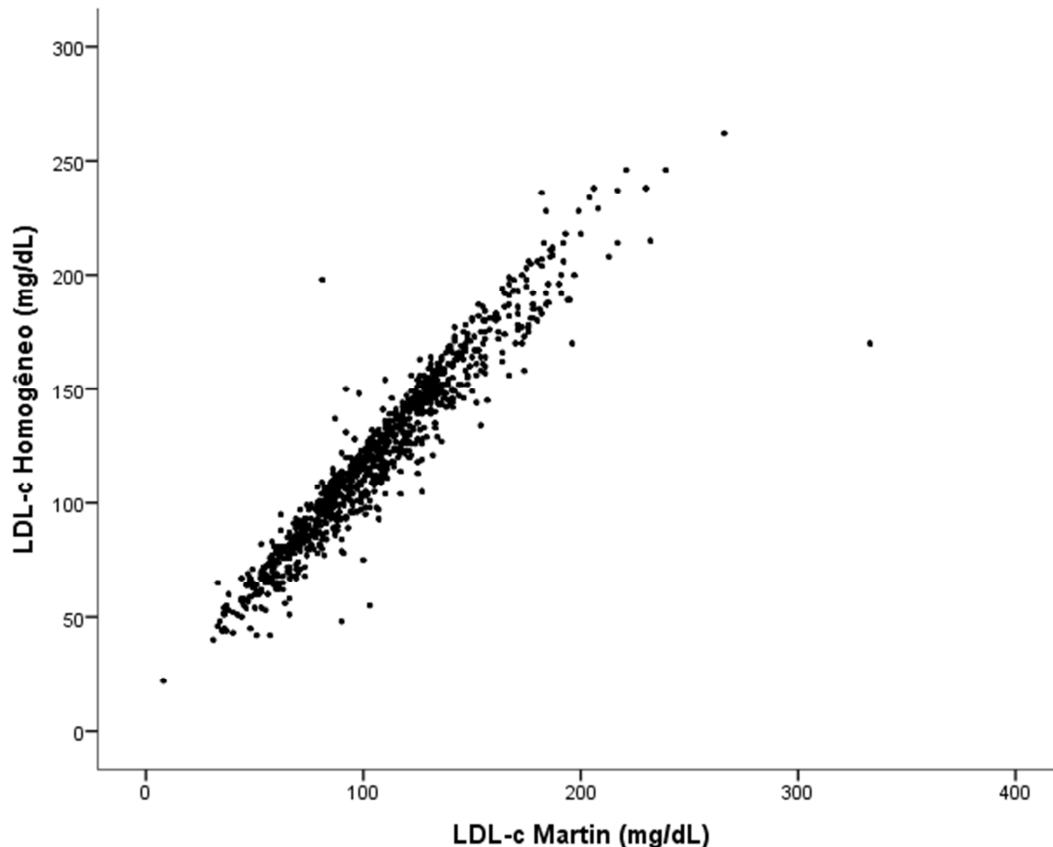


Figura 2. Análise de concordância analítica entre os valores do LDL-c homogêneo e o LDL-c Martin (mg/dL).

6.2.4 LDL-c homogêneo e frequências com p-valor

Quando estabelecemos o processo de avaliação, sob frequências e comparação entre todos os subgrupos verificamos que há uma importante diferença (não concordância) entre o LDL-c homogêneo subgrupo 2 e o LDL-c Martin subgrupo 1: isso apontaria para uma maior sensibilidade do LDL-c homogêneo em alterar categoria de risco cardiovascular (CRC) – em uma análise aproximada essa condição inicial seria o dobro; a qual poderia indicar com maior exposição a existência de risco residual (RR) mesmo em um grupo com aparente valores referencias para o LDL-c Martin (tabela 8).

A maior relação de concordância ficou estabelecida no subgrupo 1 (97,70%) isso possui uma interessante abordagem ao considerarmos que as metas terapêuticas (redução LDL-c) tem sido mais agressivas, portanto teríamos um melhor uso do LDL-c homogêneo nesse subgrupo? Mesmo que a resposta nos estimulasse a um inicial sim, devemos lembrar que ainda temos relevantes

limitações nos métodos homogêneos – notadamente quando há comparação entre seus resultados analíticos, numa avaliação fabricante-equipamentos dependente mas com baixa comutabilidade.

A concordância nos subgrupos 2 (51%) e 3 (63,90%) poderia indicar uma maior sensibilidade do LDL-c homogêneo em melhor avaliar situações de risco cardiovascular – ao promover migrações inter-subgrupos, com um possível valor discricionário maior no subgrupo 2.

Tabela 8. Frequências e p-valor das diferenças dos subgrupos do LDL-c Martin segundo os subgrupos de LDL-c Homogêneo (mg/dL) em todos os pacientes avaliados.

Todos	LDL-c Martin Subgrupo 1		LDL-c Martin Subgrupo 2		LDL-c Martin Subgrupo 3		p-valor
	N	%	N	%	N	%	
LDL-c Homogêneo							
Até 100	339	97,70%	8	2,30%	0	0,00%	
101 a 130	145	48,00%	154	51,00%	3	1,00%	<0,001
> que 130	5	1,40%	126	34,70%	232	63,90%	

6.2.5 LDL-c homogêneo e regressão simples

Com o uso de um melhor modelo de ajuste para as informações - considerando-se o r-quadrado e ainda um adequado valor de significância, obtivemos uma relação intergrupos que mostrou que para cada elevação do LDL-c homogêneo em 1 mg/dL haveria uma concordante e positiva elevação do LDL-c Martin em 0,965 mg/dL. Isso indicaria, pelo menos inicialmente, que a inexatidão entre os resultados obtidos seria de aproximadamente +3,5% numa escala que abrange toda a faixa em análise (tabela 9).

Mas num outro formato poderia indicar uma mais ampla sensibilidade do LDL-c homogêneo na caracterização das elevações do LDL-c nessa mesma população, ou seja: a isolada avaliação do LDL-c homogêneo não seria por si o melhor elemento da estratificação aqui encontrada, sendo seu melhor uso associado ao LDL-c Martin ou mesmo outros marcadores bioquímicos.

Tabela 9. Análise de regressão simples do LDL-c Martin com sexo, faixa etária e LDL-c homogêneo.

Equações de regressão simples	Coeficiente	r-quadrado	p-valor
Dependente: LDL-c Martin			
Sexo	2,09	0,001	0,383
Faixa etária	0,47	0,001	0,524
LDL-c Homogêneo	0,965	0,930	<0,001

6.2.6 LDL-c homogêneo e coeficientes de correlação

Coeficientes de correlação são medidas que nos auxiliam a melhor compreender as relações entre as variáveis aqui apresentadas, sob o entendimento que a proximidade ao 1 (independente de -1 ou +1) revela ser adequada essa relação, aonde ainda teríamos: valor positivo define variáveis que tenham entre si um mesmo sentido (diretamente proporcionais) e valor negativo define variáveis que tenham entre si sentidos opostos (inversamente proporcionais), (tabela 10).

Nesse formato teríamos as relações obtidas pelos coeficientes com as seguintes considerações: o LDL-c homogêneo apresenta uma forte, positiva e significativa correlação com CT e o LDL-c Martin, mas uma fraca, positiva e não significativa correlação com TG.

Tabela 10. Coeficientes de correlação entre TG, CT, LDL-c Martin e LDL-c homogêneo.

Todos pacientes		TG	CT	LDL-c Martin	LDL-c homog.
LDL-c Martin	Coeficiente	0,337	0,903	1,000	0,965
	p-valor	<0,001	<0,001	<0,0001	<0,001
LDL-c homog.	Coeficiente	0,303	0,899	0,965	1,000
	p-valor	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

6.2.7 LDL-c homogêneo, LDL-c Martin e LDL-c Friedwald - Discussão

O uso do LDL-c pela fórmula (Friedwald ou Martin) foi inicialmente implantado como alternativa simples na obtenção de resultados do conteúdo do colesterol transportado pelas lipoproteínas de baixa densidade para assim podermos avaliar clínica e laboratorialmente as seguintes condições: diagnóstico,

monitoramento e prognóstico das manifestações cardiovasculares decorrentes das dislipidemias.

Inicialmente o uso da fórmula de Friedwald promoveu uma nova abordagem na condução das dislipidemias ao fornecer a informação sobre o LDL-c num formato de simplicidade mas cálculo dependente – aonde teríamos: $LDL-c = CT - (HDL-c + TG/5)$, sendo que o fator 5 descrevia que no estado basal (jejum restritivo de 12 horas) não haveria a presença de quilomícrons (Qm) ou remanescentes de colesterol (Rem-c). Considerando ainda que sob o efeito do jejum as partículas de VLDL-c transportariam um percentual fixo de colesterol - ou seja aproximadamente 20% de seu conteúdo. Inicialmente esse método foi analisado sob efeito de comparação ao método de referência (ultracentrifugação) (FRIEDWALD et al., 1972) obtendo-se valores que permitiram seu uso no formato aqui descrito, mas ainda com restrições em seus resultados quando encontrávamos concentrações de TG > que 200 mg/dL e com resultados proibitivos quando estas fossem > que 400 mg/dL.

Mesmo inserido na faixa de maior segurança na concentração dos TG (até 200 mg/dL), os resultados para o LDL-c ainda apresentavam-se com percentuais de discordância – quando comparados ao método referencial, respectivamente: até 200 mg/dL (14%), 201 a 300 mg/dL (25%), 301 a 400 mg/dL (39%), 401 a 500 mg/dL (49%) e > que 500 mg/dL (80%), nesse formato ainda seria útil descrevermos que a discordância também ocorria pela presença (no referido cálculo) da lipoproteína de densidade intermediária (IDL) ou mesmo da Lp(a) que mesmo sendo sobrepostas ao resultado final do LDL-c nos permitia a avaliação de risco desse conjunto (superestimado), pois tanto IDL quanto a Lp(a) possuem ações aterogênicas.

Precisamos ainda descrever que a modalidade desse cálculo do LDL-c considerava – naquele momento, o uso de outra metodologia para a determinação do HDL-c – os processos de precipitação; que apesar do pouco uso atual (limitações das técnicas manuais) promoviam resultados de maior proximidade com métodos de referência; ao contrário das metodologias em uso corrente – métodos homogêneos os quais promovem resultados com elevada precisão, mas com maior inexatidão (fabricante-dependente), assim tendo resultados maiores que o método de precipitação (VESPER et al., 2012).

Ao anterior descrito, ainda teríamos: a fórmula de Friedwald promovia distorções nos valores do LDL-c mesmo dentro da faixa de concentração dos TG <

que 200 mg/dL – isso somente ao considerarmos a mudança de metodologia do HDL-c, mais ainda ao manter a relação TG/5 apenas por considerá-la estável no estado de jejum e como simétrica a todos os pacientes - numa mesma faixa de concentração dos TG, independente dos percentuais de colesterol existentes nas lipoproteínas (em conteúdo) poderem ser alterados por essa anterior variável. Em forma sintética verifica-se com isso que quanto maior fosse a concentração dos TG menor seria a concentração do LDL-c (TG até 400 mg/dL) e quanto maiores os resultados do HDL-c (sem precipitação) menores seriam os resultados do LDL-c – ou seja: estaríamos subavaliando o possível efeito aterogênico do LDL-c obtido pela fórmula de Friedwald?

A nova fórmula para cálculo do LDL-c, proposta por Martin avaliou de forma consistente 1.340.614 pessoas (MARTIN et al., 2013) alterando a relação estável (TG/5) ao analisarem-se sob diferentes concentrações de TG os resultados obtidos para LDL-c, promovendo uma importante alteração na relação TG/f – onde f passou a ser relação-dependente da concentração dos TG e vinculada à concentração obtida do não HDL-c – isso sob segmentação cruzada das duas anteriores variáveis (e não mais uma constante), associação esta realizada sob maior concordância ao método de referência, criando uma fórmula mais robusta e aparentemente mais segura que o LDL-c Friedwald.

Importante descrição é a de que nessa nova formulação – TG independente, passamos a inclusive usar o perfil lipídico em condições de não jejum; dela podendo extrair informações do período pós alimentar que antes não eram possíveis e ainda, nessa anterior condição, calcular o LDL-c.

Mas ainda assim a fórmula de Martin estaria vinculada ao método homogêneo do HDL-c – o qual ainda possui inexatidão fabricante-dependente e a extensa variabilidade intraindividual dos TG, no primeiro caso uma das soluções poderia ser um processo de harmonização nos métodos homogêneos para o HDL-c, pois seus resultados ainda mantêm-se sob extensa variação (inexatidão) quando analisamos diferentes fabricantes, o que promove ainda hoje resultados de LDL-c Martin ainda dependentes das oscilações encontradas no HDL-c homogêneo (VAN DEVENTER et al., 2011).

Quando avaliamos o LDL-c, dele queremos obter informações que melhor descrevam o potencial aterogênico das LPs de baixa densidade; inicialmente como

definição diagnóstica – que quando associada aos perfis de risco (escore global de risco), nos permitem avaliar a ocorrência estratificada de categorias de risco para DVC e assim definirmos possível abordagem terapêutica no uso de fármacos da classe das estatinas – as quais promovem uma redução não seletiva sobre a produção hepática do colesterol (redução), pela modulação da ação da enzima 3-hidroxi 3-metilglutaril Coenzima A.

Mas é pela classificação em categorias referenciais que definimos para o LDL-c as metas terapêuticas, sob segmentação de valores laboratoriais, a seguir descritos como inferior a: 50 mg/dL, 70 mg/dL, 100 mg/dL ou 130 mg/dL. Ou seja; mais do que fornecer um resultado inicial, devemos adequadamente monitorá-lo – disso decorrendo segurança e eficácia quer na condição terapêutica como no prognóstico da DCV. A questão seria não apenas clínica, mas fundamentalmente laboratorial, pois quais seriam os melhores formatos na avaliação desse LDL-c ao considerarmos não apenas sua redução, mas como simetricamente monitorarmos isso – usando a fórmula de Martin ou a possibilidade do método homogêneo (determinação analítica)?

Situação técnica e que envolve a métrica dos ensaios sob cálculo, mesmo quando extensamente comparados com o método referencial, é que este apresenta uma sobreposição em seus resultados e entre as classes de LPs – ao considerarmos LDL-c, IDL e Lp(a), pois os gradientes de densidade das LPs não são completamente individualizados ou definitivamente separados – havendo superposição de classes em um mesmo gradiente de densidade da ultracentrifugação, como por exemplo: LDL-c com d: 1,006 a 1,063, IDL-c com d: 1,006 a 1,019 e Lp(a) com d: 1,040 a 1,130 (RAMASAMY, 2018).

Nesse formato poderíamos entender que a totalidade das LPs classe da IDL está incluída no gradiente das LDL-c, assim como 25,5% das LPs classe da Lp(a), assim em uma visão mais abrangente teríamos: a mensuração via ultracentrifugação das LDL-c inclui as IDL e a Lp(a) – isso seria interessante por associarmos ao risco RCV suas presenças - mesmo que o efeito fosse a superposição dessas frações ao LDL-c.

Mas todo esse raciocínio estaria vinculado ao conteúdo em massa (mg/dL) de colesterol inserido nessas LPs sem separá-las de forma mais abrangente e

específica – classe dependente individualizada; ou seja: mesmo a ultracentrifugação possui alguma limitação em função do aqui exposto, ainda sem considerar que a dislipidemia (associada à elevação exclusiva do LDL-c) promoveria maior superposição entre as classes das LPs do paciente nessa condição; alterando mais ainda a relação entre os gradientes da densidade.

Sob essa ótica a determinação do LDL-c homogêneo poderia trazer mais informações para uma melhor análise comparativa entre resultados do LDL-c. mas em diferentes matrizes quando da sua realização. Mesmo que o processo comparativo esbarre em limitações da metodologia homogênea – quer pela sua mais ampla variabilidade da inexatidão, ou mesmo pela sua maior fragilidade que seria a dependência método-fabricante em resultados entre eles comparados, mesmo que com baixa amplitude de sua variação analítica (CVa).

Nessa consideração última definimos como escolha a metodologia da empresa Roche™, pela associação dos seguintes fatores: perfil de comutabilidade entre os marcadores utilizados aqui (mesmo fabricante), menor amplitude da variação entre os fabricantes de LDL-c homogêneo, perspectiva de associação entre diferentes marcadores sob a realização em uma mesma plataforma de automação (equipamento Cobas™ Integra 400), mesmo sabendo que não há definição e/ou consenso que excluam definitivamente o uso do LDL-c homogêneo da rotina laboratorial ou não o indiquem como método (mesmo que adicional) de avaliação do LDL-c.

Portanto entendemos que o LDL-c homogêneo pelos resultados aqui apresentados, ainda mantém-se como método adequado na avaliação das dislipidemias (associado ao perfil lipídico) e que possibilita principalmente analisar eventuais discrepâncias apresentadas pelo LDL-c Martin – nesse sentido como método complementar. Há limitação de cunho financeiro em sua avaliação, quer pelos custos operacionais ou mesmo pela não remuneração (sistemas de saúde) dos laboratórios que assim o realizem, mas seus resultados necessariamente descrevem o conteúdo mensurado das LDL-c, deles podendo serem obtidas informações importantes quanto ao conteúdo de colesterol incluso nas LPs de baixa densidade.

6.3 Análise da Apoproteína B-100

6.3.1 Apoproteína B e subgrupos do LDL-c Martin

A associação dos resultados obtidos entre a Apo B e o LDL-c Martin nos mostra uma menor dispersão dos valores no subgrupo 2, inclusive com a mediana em proximidade com a média (após o ajuste sexo-independente), (tabela 11). Tal procedimento foi por nós realizado considerando-se que havia VRs segmentados entre homens e mulheres - isso como descrição técnica da metodologia do fabricante (ROCHE 2013) mas sob pouca aceitação de atuais publicações que melhor definiriam essa situação (PENCINA et al., 2015).

Essa segmentação sexo-dependente promoveria limitações no monitoramento laboratorial pelo uso de estatinas ao consideramos que: a diferença entre os valor máximo masculino (até 130 mg/dL) e feminino (até 117 mg/dL) seria de 11,11%, note-se que há uma semelhança entre o VRs máximos para a Apo B e o LDL-c Martin quando consideramos apenas o grupo masculino. Considerando-se que o estabelecimento de metas terapêuticas atuais (BIBBINS, 2016). não descrevem diferentes valores laboratoriais a serem definidos ao considerarmos homens ou mulheres, essa separação aqui descrita pela Apo B (em nosso entendimento) poderia ser equacionada pela definição de VRs sexo-independentes – talvez mesmo pela simetria a ser aplicada nos VRs da Apo B quando associados ao LDL-c Martin, em todos os subgrupos.

Perceba que o estabelecimento desses mesmos VRs para Apo B foram avaliados em tempo muito anterior ao das definições das metas terapêuticas atuais (RAMJEE et al., 2011) não tendo sido mais revistos e/ou melhor conduzidos em estudos de prospecção ou desfecho clínicos, portanto podemos estar diante de uma abordagem assíncrona ao utilizarmos esses mesmos VRs e em qualquer condição; quer diagnóstica ou de monitoramento. Com ainda maior impacto ao avaliarmos a dispersão dos resultados – sob importante migração entre subgrupos (alterando CRC?), quando comparamos resultados da Apo B com o LDL-c Martin.

Tabela 11. Média, mediana, desvio padrão (mg/dL) e p-valor de avaliação das diferenças da Apo B, segundo os subgrupos do LDL-c Martin.

Todos	Subgrupo 1 LDL-c Martin			p-valor
	Média	Mediana	Desvio padrão	
Apo B	83,34	84,00	17,58	<0,001
Todos	Subgrupo 2 LDL-c Martin			p-valor
	Média	Mediana	Desvio padrão	
Apo B	111,56	111,00	13,84	<0,001
Todos	Subgrupo 3 LDL-c Martin			p-valor
	Média	Mediana	Desvio padrão	
Apo B	144,77	141,00	23,33	<0,001

Análise da frequência dos participantes (sexo-independente) entre as variáveis e seus subgrupos, promoveu maior concordância no subgrupo 3 – no uso dos dois marcadores em diferentes situações. A avaliação nos subgrupos 1 e 2 mostrou-se com ampla discordância (maior no 1 que no 2), (tabela 12) isso poderia estar associado ao escalonamento dos VRs no subgrupo 2 em um intervalo mais amplo - a seguir descrito: Apo B 85 a 130 mg/dL *versus* LDL-c Martin 101 a 130 mg/dL ou seja: esbarramos na limitação dos VRs estabelecidos para a Apo B não terem sido adaptados ao novo contexto de categorias de risco (D'AGOSTINO et al., 2008).

Avaliando a mediana nos subgrupos, especialmente no subgrupo 1 pensamos numa melhora dessa abordagem: o estabelecimento de uma nova faixa referencial (até 84 mg/dL) - por também considerarmos que o DP obtido nesse mesmo subgrupo (17,58) torna essa ideia mais consistente. Estabelecemos nesse formato o subgrupo 2 (85 a 130 mg/dL) e o subgrupo 3 (> que 130 mg/dL) (tabela 12) – amparando tais escolhas nas medidas estatísticas de nosso N amostral (1012 pessoas), mas considerando-se que há segmentações de valores (mg/dL) muito próximas às nossas (um pouco diferentes) mas sem a segmentação sexo-dependente (STEFFEN et al., 2015).

Há descrição (ROCHE, 2013) - com VRs diferentes dos aqui por nós propostos e utilizados, e que ainda são separados por sexo: masculino 65 a 130 mg/dL e feminino 60 a 117 mg/dL (N 150) sendo que desse anterior fabricante utilizamos equipamentos e insumos para condução de nossos resultado. Tal segmentação nos VRs e entre diferentes sexos é também estabelecida por outros

fabricantes, a seguir descritos – Abbott: masculino 54 a 163 mg/dL e feminino 64 a 182 mg/dL (N 121) (ABBOTT, 2017) Siemens: masculino 55 a 140 mg/dL e feminino 55 a 125 mg/dL (N 108) (SIEMENS, 2013).

Notamos que todos os anteriores N são inferiores ao nosso (N 1012), sendo que uma mais ampla compreensão dessas diferenças – por não concordarmos com os VRs anteriores ou mesmo a segmentação por sexo, poderia ser estabelecida pela avaliação dos resultados sob uma matriz que associasse todas as anteriores variáveis em uma comparação entre os 3 subgrupos do LDL-c Martin, os quais não segmentam valores pelo sexo (figura 3). Sabemos que tal comparação poderia ser restrita, ao lembrarmos as diferenças entre conteúdo de colesterol (LDL-c) e número de partículas (Apo B) e ainda a associação a uma mesma métrica (mg/dL), mas mesmo divergências poderiam nos conduzir a um novo entendimento e não apenas conceitual.

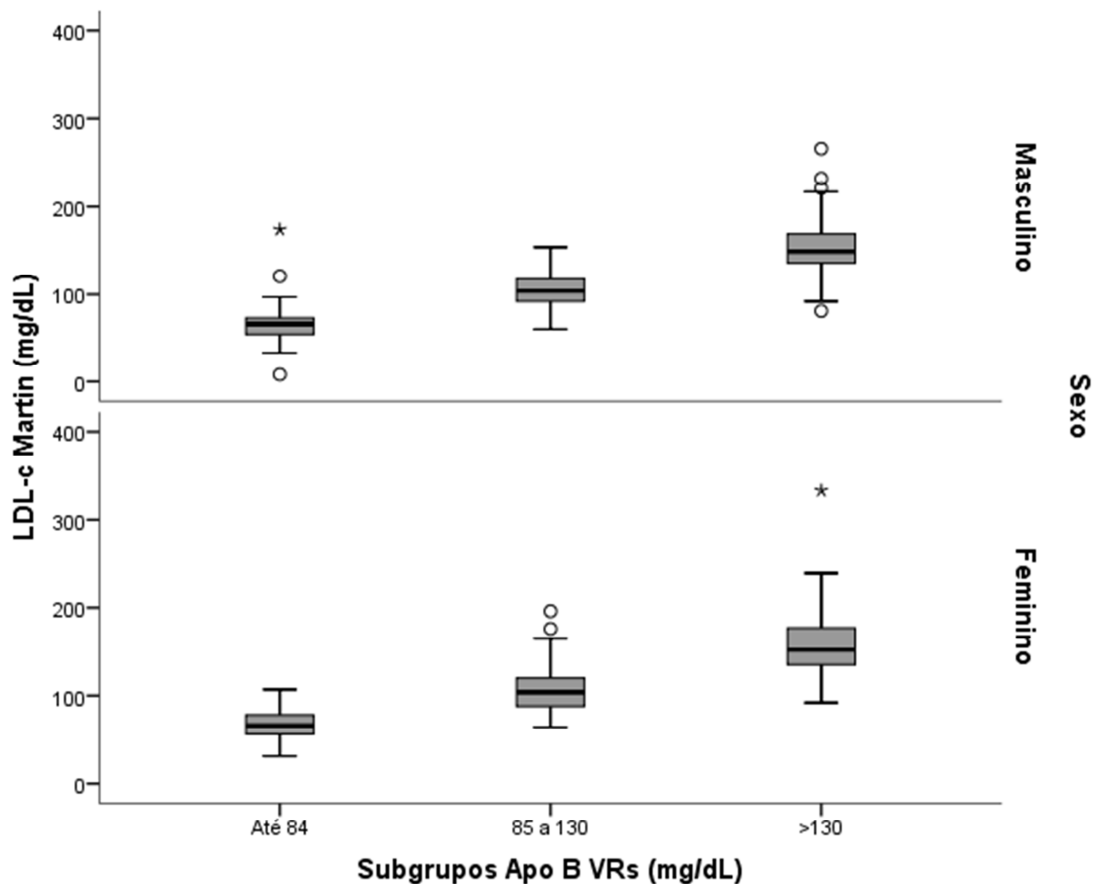


Figura 3. Relações entre Apo B e LDL-c Martin e suas associações com a variável sexo.

Tabela 12. Frequência dos subgrupos do LDL-c Martin e Apo B (mg/dL).

Variável	Subgrupo	N	%
LDL-c Martin	Até 100	489	48,30%
	101 a 130	288	28,50%
	> que 130	235	23,20%
Apo B	Até 84	255	25,20%
	85 a 130	550	54,30%
	> que 130	207	20,50%

6.3.2 Apoproteína B e faixas etárias

A segmentação por idade mostrou-se melhor compreendida ao avaliarmos que justamente na faixa etária 4 há os maiores valores encontrados, sendo que nas subsequentes faixas 5 e 6 os valores são proporcionalmente menores – indicando que na primeira teríamos os processos que melhor descreveriam situações de diagnóstico e nas duas finais o estabelecimento de possível condução terapêutica.

Mas precisamos também expor que nas faixas 3 e 4 (subgrupo 1) a comparação entre gêneros mostrou-se com diferença respectivas de: 9,80 e 11,62% - maior nos homens do que nas mulheres mas com adequado valor de significância, o que ainda nos fez refletir sobre como equacionar as possíveis diferenças sexo-dependentes, mas somente encontradas nas faixas etárias compreendidas entre 31 a 40 anos e 41 a 50 anos (Tabelas 13a e 13b).

Apo B crescente e proporcional aumento à medida que as faixas etárias elevam-se – numa proximidade com o LDL-c homogêneo (tabelas 7a e 7b), mas isso entre as faixas 1 até a 4, pois a partir da faixa 5 (masculino e subgrupo 1) há decréscimo de valores. Fizemos uma associação entre as reduções percentuais na concentração de Apo B e LDL-c homogêneo a partir da faixa etária 4 somente grupo masculino – obtendo-se as seguintes relações: média para a Apo B -15,86% e média para LDL-c homogêneo -19,07% o que indica uma adequada relação nessas reduções, mas que não necessariamente possam estar associadas ao uso de estatinas.

Tabela 13a. Média \pm desvio padrão (mg/dL) e p-valor de avaliação da Apo B segundo os subgrupos do LDL-c Martin e as faixas etárias no sexo masculino.

Sexo masculino	Subgrupo 1 LDL Martin Média \pm DP	Subgrupo 2 LDL Martin Média \pm DP	Subgrupo 3 LDL Martin Média \pm DP	p-valor
Faixa etária 1				
Apo B	77,84 \pm 9,83	98,45 \pm 20,89	133,50 \pm 16,36	<0,001
Faixa etária 2				
Lp(a)	82,00 \pm 14,00	108,07 \pm 13,36	145,00 \pm 32,53	<0,001
Faixa etária 3				
Apo B	91,08 \pm 14,57	112,31 \pm 10,12	143,77 \pm 20,47	<0,001
Faixa etária 4				
Apo B	96,04 \pm 32,20	112,75 \pm 14,71	152,08 \pm 23,97	<0,001
Faixa etária 5				
Apo B	85,06 \pm 19,81	116,48 \pm 14,04	150,06 \pm 25,69	<0,001
Faixa etária 6				
Apo B	80,82 \pm 16,78	115,58 \pm 12,61	140,12 \pm 20,36	<0,001

Tabela 13b. Média \pm desvio padrão (mg/dL) e p-valor de avaliação da Apo B segundo os subgrupos do LDL-c Martin e as faixas etárias no sexo feminino.

Sexo feminino	Subgrupo 1 LDL Martin Média \pm DP	Subgrupo 2 LDL Martin Média \pm DP	Subgrupo 3 LDL Martin Média \pm DP	p-valor
Faixa etária 1				
Apo B	78,90 \pm 15,82	111,45 \pm 7,05	143,67 \pm 11,37	<0,001
Faixa etária 2				
Apo B	84,46 \pm 13,29	107,95 \pm 15,64	133,08 \pm 17,43	<0,001
Faixa etária 3				
Apo B	82,95 \pm 15,47	113,84 \pm 10,71	135,75 \pm 22,92	<0,001
Faixa etária 4				
Apo B	86,33 \pm 17,67	108,42 \pm 15,93	142,83 \pm 22,09	<0,001
Faixa etária 5				
Apo B	85,59 \pm 14,77	114,42 \pm 13,31	147,93 \pm 18,10	<0,001
Faixa etária 6				
Apo B	80,13 \pm 18,32	108,47 \pm 13,39	148,54 \pm 31,78	<0,001

Essa mesma associação (feita anteriormente) foi agora realizada mas no grupo feminino – com as reduções percentuais nas concentrações de Apo B e LDL-c homogêneo, obtendo-se: média para Apo B -7,67% e média para o LDL-c homogêneo -15,53%, o que mais uma vez demonstraria haver uma pouco esclarecida relação sexo-dependente nos valores da Apo B, de forma mais relevante na comparação dentro do grupo feminino, mas ainda sim na comparação entre os

dois marcadores laboratoriais anteriormente citados, o que torna mais difícil sua análise comparativa.

Sob a relação de faixas etárias descrevemos associações entre os subgrupos da Apo B e o LDL-c Martin, onde percebemos haver uma ótima correlação entre as variáveis analisadas (figura 4).

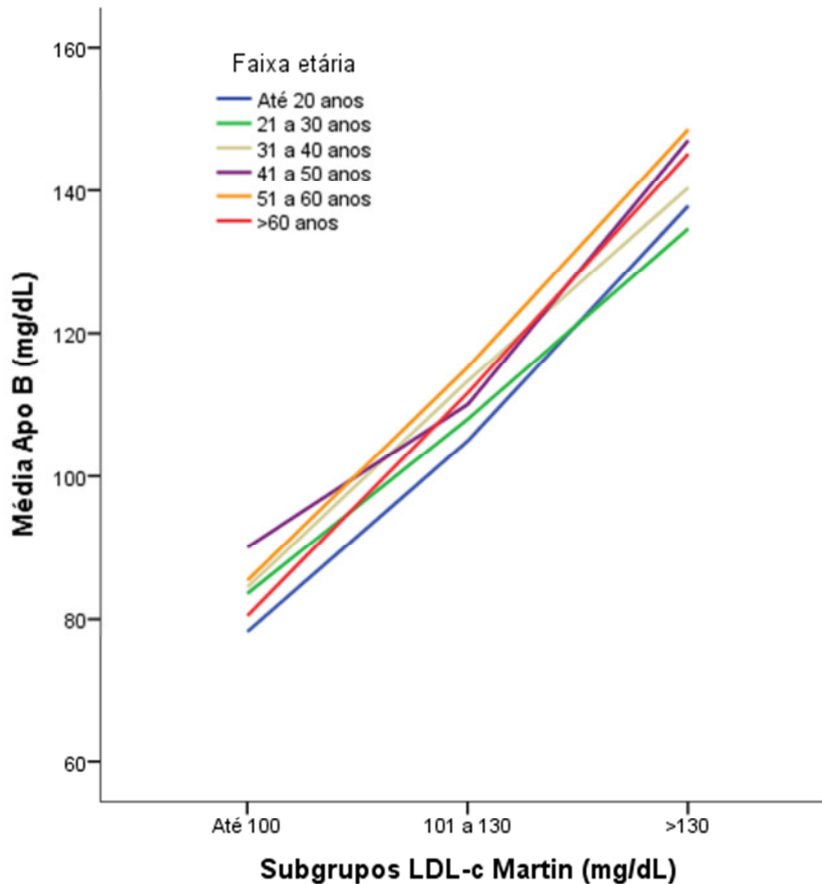


Figura 4. Relações nas faixas etárias entre a Apo B e o LDL-c Martin.

6.3.3 Apoproteína B-100 e comparação duas-a-duas

O processo de avaliação pareada associada com a segmentação subgrupos mostrou-se com satisfatório valor de significância (tabela 14), apesar dessa mesma associação não ter apresentado concordância analítica quando avaliamos os resultados em um formato mais amplo – associando-os na relação: Apo B e LDL-c Martin, numa representação sem subgrupos.

Essa menor concordância poderia ser melhor justificada pelos diferentes VRs da Apo B utilizados nos respectivos subgrupos (principalmente no subgrupo 2) – considerando-se sua maior faixa analítica (85 a 130 mg/dL) frente ao subgrupo 2 do LDL-c Martin (101 a 130 mg/dL), do que ao erro analítico total da Apo B quando comparado ao erro analítico total do LDL-c Martin, menor naquele do que neste. (figura 5)

Tabela 14. Comparações duas-a-duas das variáveis significativas na avaliação de subgrupos de LDL-c Martin.

LDL-c Martin	Apo B
Subgrupo 1 e 2	<0,001
Subgrupo 1 e 3	<0,001
Subgrupo 2 e 3	<0,001

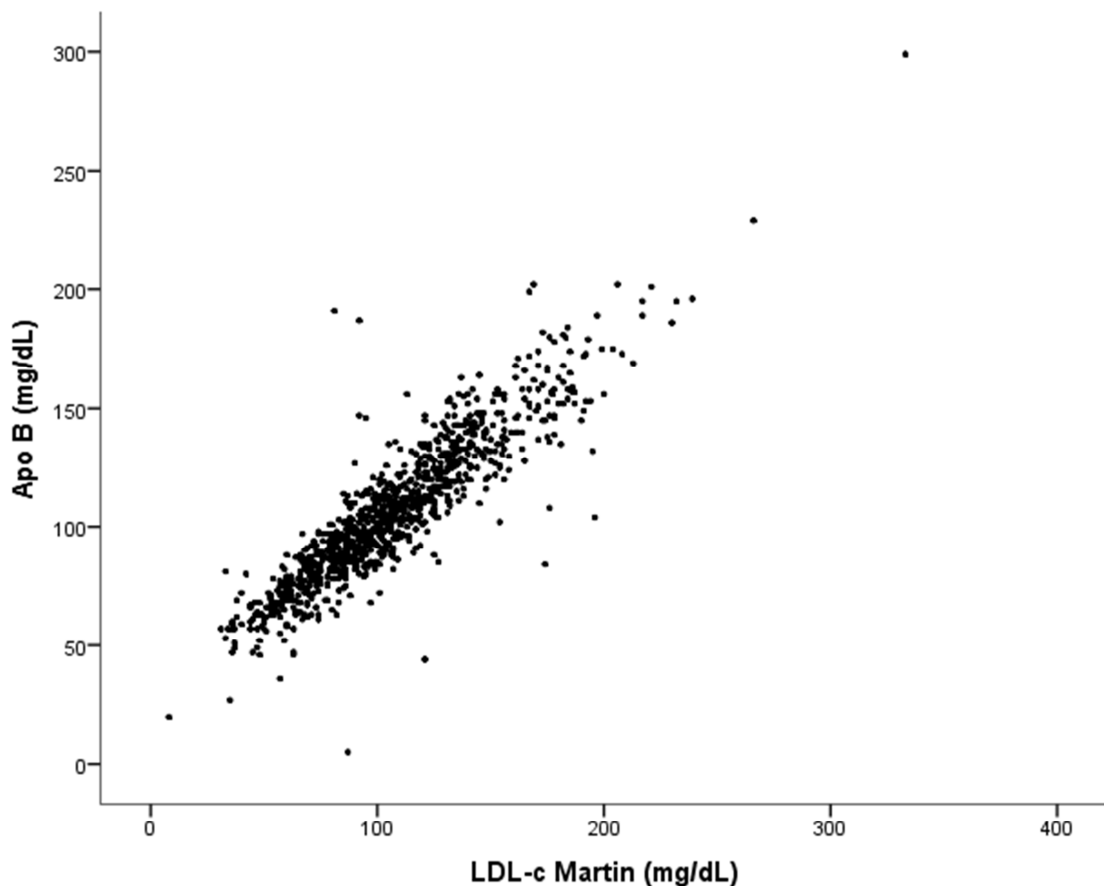


Figura 5. Análise de concordância analítica entre os valores da Apo B e o LDL-c Martin (mg/dL).

6.3.4 Apoproteína B-100 e frequências com p-valor

Quando estabelecemos o processo comparativo, sob frequências e avaliação entre todos os subgrupos verificamos que há uma importante diferença (não concordância) entre os subgrupos 2 da Apo B e o subgrupo 1 e 2 do LDL-c Martin – inicialmente descrevendo uma maior sensibilidade da Apo B na caracterização das pessoas supostamente com LDL-c Martin referencial mas num segmento de maior expressão sob condução terapêutica de estatinas, ou seja: a Apo B teria pelo menos um valor comparativamente maior em 42,70% na avaliação do risco cardiovascular ou mais amplamente no RR nesse subgrupo (tabela 15).

Nesse mesmo conceito, verificamos haver uma discordância entre os subgrupos 3 da Apo B e o subgrupo 2 do LDL-c Martin, mas nesse caso inferior em 13% ao comparativo mencionado no anterior parágrafo, ou seja: ainda teríamos o efeito das VRs nesse segmento.

A melhor relação foi estabelecida entre: os subgrupos 1 e 3 da Apo B e os subgrupos 1 e o 3 do LDL-c Martin (respectivamente) apontando uma ótima relação nesses segmentos e com perspectivas de uso tanto como meio de monitoramento ou diagnóstico. Tal efeito simétrico – de maior expressão encontrada entre os subgrupos 1, poderia indicar seu melhor uso na condução terapêutica das dislipidemias (monitoramento)

Tabela 15. Frequências e p-valor das diferenças dos subgrupos do LDL-c Martin e Apo B em todos os pacientes avaliados.

Todos	LDL-c Martin Subgrupo 1		LDL-c Martin Subgrupo 2		LDL-c Martin Subgrupo 3		p-valor
	N	%	N	%	N	%	
Apo B							
Até 84	250	98,00%	4	1,60%	1	0,40%	
85 a 130	235	42,70%	257	46,70%	58	10,50%	<0,001
> que 130	4	1,90%	27	13,00%	176	85,00%	

6.3.5 Apoproteína B e regressão simples

Com o uso de um melhor modelo de ajuste para as informações - considerando-se o r-quadrado e ainda um adequado valor de significância, obtivemos uma relação intergrupos que mostrou que para cada elevação da Apo B

em 1 mg/dL haveria uma concordante e positiva elevação do LDL-c Martin em 0,904 mg/dL. Isso indicaria, pelo menos inicialmente, que a inexatidão entre os resultados obtidos seria de aproximadamente +9,6% numa escala que abrange todos os resultados obtidos – independente da análise dos grupos masculino e feminino. (tabela 16).

Tabela 16. Análise de regressão simples do LDL-c Martin com sexo, faixa etária e Apo B.

Equações de regressão simples	Coefficiente	r-quadrado	p-valor
Dependente LDL-c Martin			
Sexo	2,09	0,001	0,383
Faixa etária	0,47	0,001	0,524
Apo B	0,904	0,818	<0,001

6.3.6 Apoproteína B e coeficientes de correlação

Nesse formato teríamos as relações obtidas pelos coeficientes com as seguintes considerações: a Apo B apresenta uma forte, positiva e significativa correlação com CT, LDL-c Martin, mas uma fraca, positiva e não significativa correlação com TG (tabela 17).

Tabela 17. Coeficientes de correlação entre Triglicerídeos, Colesterol total, LDL-c Martin e Apo B.

Todos pacientes		TG	CT	LDL-c Martin	Apo B
LDL-c Martin	Coefficiente	0,337	0,903	1,000	0,904
	p-valor	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Apo B	Coefficiente	0,471	0,840	0,904	1,000
	p-valor	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

6.3.7 Apoproteína B e LDL-c Martin - Discussão

Quando avaliamos as relações entre a Apo B e o LDL-c Martin, é preciso definirmos que há importantes diferenças, não apenas conceituais mas sobretudo nas implicações decorrentes do uso das determinações laboratoriais desses dois marcadores – e em todas as etapas clínicas que envolvam a abordagem das dislipidemias, dessa forma sua comparação somente mediante associação de valores referenciais não nos parece ser a melhor abordagem, ainda mais quando verificamos que os VRs da Apo B mostram-se segmentados por grupos sexo-

dependentes (problema ou solução?), isso definido por muitos fabricantes (ABBOTT, 2007), (ROCHE, 2013), (SIEMENS, 2013).

Apo B significa a quantidade ou número de partículas que possuem em sua estrutura a presença do marcador proteico aqui avaliado, falamos então das LPs: LDL-c, VLDL-c, IDL-c e mesmo da Lp(a). Note-se que essa associação poderia ser avaliada como muito ampla ou mesmo inespecífica pois estaríamos agrupando essas mesmas LPs sob uma mesma determinação analítica, o que em uma visão superficial seria correto mas provocaria dificuldade em processos comparativos com o modelo LDL-c Martin (somente o LDL-c), ainda mais ao verificarmos que as duas anteriores determinações laboratoriais são expressas em uma mesma unidade: mg/dL.

A Apo B representa o conjunto das LPs que possuem potencial aterogênico – independente de suas relações percentuais dentro desse anterior grupo, ao passo que o LDL-c Martin ou mesmo o LDL-c homogêneo representa o conteúdo de colesterol transportado respectivamente pelo LDL-c, poderíamos melhor descrever que a Apo B é marcador da superfície das LPs (relação estequiométrica 1:1) ao passo que o LDL-c é o marcador do que há no interior dessa LP – conteúdo de colesterol transportado, portanto relação dependente do tamanho das LPs avaliadas.

Precisamos agora melhor entender como informações distintas (Apo B *versus* LDL-c) possam nos ajudar a entender e conduzir as dislipidemias, pois esses conceitos tem sido compreendidos como sendo simétricos entre si (diretamente proporcionais), quando em realidade deveriam ser complementares (e ainda sob individualização) e/ou analisados sob diferentes enfoques clínicos, para que sua compreensão produza benefícios e não conflitos na avaliação dos resultados laboratoriais ou nas condutas clínicas, ou mesmo que não tenhamos desnecessários custos aos sistemas de saúde.

Protocolos clínicos para condutas em dislipidemias tem sido revistos e adaptados com a necessidade em estabelecermos de forma segura e eficaz a redução da DCV, notadamente pela redução do LDL-c - sob uso do ERG e segmentação de seus valores ao classificarmos o risco em: baixo, intermediário, alto ou muito alto. Mas essa classificação está atualmente vinculada à quantidade de colesterol (em conteúdo) carregada pelas LPs da classe das LDL-c, percebe-se que mesmo dentro do grupo das LDL-c há diferentes tamanhos, mesmo que nelas haja

um estável percentual de 50% em seu conteúdo de colesterol transportado. Teríamos então um problema: estamos avaliando a quantidade de colesterol transportado (na LDL-c), mas não sabendo – nem aproximadamente, o número de partículas que o fazem!

Sob o enfoque clínico do prognóstico, a diminuição do LDL-c traz benefícios na prevenção das DCV, principalmente quando observamos a participação das LDL-c associadas às condições clínicas metabólicas que intensifiquem esse mesmo risco: obesidade, RPI e DM 2, portanto reduzir (e monitorar) o LDL-c tornou-se condição necessária nesse último grupo (DM 2), inclusive com o estabelecimento de metas terapêuticas específicas e mais rígidas à essa condição, para melhor conduzir sua evolução.

Mas mesmo sob um mais extenso controle terapêutico e laboratorial nos valores do LDL-c nesse grupo (DM 2), verificamos ainda a presença do que chamamos de risco residual (RR) - o qual poderia ser aqui definido como o risco cardiovascular que ainda persiste mesmo quando há o aparente controle de aspectos clínicos e laboratoriais, este último sob a redução do LDL-c. E a presença desse RR traz a essa população (especificamente) uma maior incidência das DCV, criando um aparente conflito com o controle clínico-laboratorial que tenha sido bem conduzido sob atuais metas terapêuticas, mas possivelmente falho (subavaliado?) ao prevenir futuros eventos associados à DCV (TIBREWALA et al., 2018).

Estaríamos diante de um desfecho clínico-evolutivo natural dessas mesmas doenças ou da necessidade de uma mais ampla compreensão em como melhor avaliarmos os marcadores laboratoriais existentes – vinculando-os em grupos (associação) ou mesmo deles extraindo informações mais específicas? Sabemos que o RR também é relação-dependente de aspectos nem sempre sob definitivo controle clínico (notadamente os agudos) tais como: efeitos vasomotores, mecanismos pró-trombogênicos, alterações arrítmicas ou pressóricas, mas também entendemos que os RR possam ser melhor compreendidos e assim entendermos e usarmos diferentes marcadores laboratoriais e em diferentes situações que envolvam grupos-específicos nos quais os RR possuiriam uma maior incidência.

O DM 2 possui uma especificidade interessante ao avaliarmos o seu metabolismo lipídico: as relações entre TG, HDL-c e LDL-c – quer no período pós-prandial imediato ou mesmo nos períodos que a ele seguem-se, aonde temos como

elemento mais prevalente a elevação dos TG, a redução do HDL-c e valores variáveis no LDL-c. Mas com a presença de subpopulações de LDL-c com menor tamanho e em maior número, mas nem sempre associadas com a elevação do conteúdo do colesterol transportado e mensurado pelo LDL-c.

Temos então uma situação a ser melhor compreendida: pois podemos ter elevação no número de partículas de LDL-c sem que isso promova obrigatório aumento no valor do LDL-c conteúdo, ou elevação no número de partículas com possível elevação no conteúdo do LDL-c – no primeiro caso teríamos a presença das LDL-c pequenas e densas (depletadas em seu conteúdo de colesterol), no segundo caso a presença de LDL-c com tamanhos maiores (transportando mais colesterol) (ROBINSON et al., 2012).

Tal situação tem sua ocorrência explicada pelas trocas de conteúdos das LPs mediadas pela proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP) a qual promove interações respectivamente entre: HDL-c com VLDL-c e LDL-c com VLDL-c. Nas duas situações HDL-c e LDL-c recebem TG das VLDL-c e a ela entregam uma parte de seu conteúdo de colesterol, tornando-se inicialmente maiores pelo enriquecimento com os TG – sendo agora mais sensíveis à ação da lipase hepática (LH), e sob esse efeito tendo o seu conteúdo de TG hidrolisado com a subsequente redução de seu tamanho e assim com a formação de duas novas subpopulações de LPs (VARBO et al., 2013).

Esse HDL-c terá então um menor tamanho, promovendo a redução no seu conteúdo de colesterol transportado na modalidade reversa e assim alterando também sua concentração, ou seja: partículas LPs menores transportariam menor quantidade de colesterol (período de jejum). Mas no período pós-prandial imediato o efeito de menores trocas apoproteicas entre quilomícrons (Qm) e o HDL-c - onde os Qm entregam Apo A-I ao HDL-c e este entrega Apo C II ao Qm, promoveriam uma efeito associado: elevação dos Rem-c por um maior período e a redução do número de partículas de HDL-c.

Com o LDL-c teríamos também o mesmo efeito na diminuição em seu tamanho, com redução em seu conteúdo do colesterol transportado, mas com a manutenção das características da relação partícula lipoproteica e Apo B (estequiometria 1:1), tornando a partícula mais densa e pequena (LDL-c pequena e densa) - o que não é adequadamente avaliado apenas pela determinação isolada do

LDL-c. Isso ainda promove no LDL-c uma maior sensibilidade frente às ações que possam alterar a funcionalidade da Apo B – a qual estaria mais exposta ao meio externo, sofrendo com maior intensidade mecanismos de: oxidação, glicação, dessialização ou mesmo modificações em sua estrutura, tais mudanças conferem um elevado efeito pró- aterogênico a essas novas LDL-c – promovendo sua mais ampla participação nos mecanismos imuno-dependentes vinculados à aterosclerose (VARBO, 2013).

O LDL-c apenas avalia o conteúdo de colesterol transportado – sem considerar o número ou a quantidade das partículas envolvidas nesse transporte, portanto criamos um maior interesse na avaliação do conteúdo do colesterol transportado, esquecendo-nos de um importante efeito agora existente: a presença das LDL-c pequenas e densas. Estas ao serem subavaliadas conferem à população dos pacientes que as possuam um RR que além de pouco avaliado, esconde-se nas entrelinhas dos valores referenciais do LDL-c, tornando essa associação – LDL-c densas x LDL-c , um importante elemento a melhor ser estratificado e conduzido na relação clínico-laboratorial.

As limitações decorrentes dessa possível (mas nova) abordagem estão mais associados ao modo adequado com que possamos entender a suposta divergência entre os resultados entre Apo B e LDL-c Martin do que aos métodos atuais em suas determinações. Mas para isso é necessário a compreensão de que os anteriores marcadores devem ser entendidos como meios de informações diferentes, mas não necessariamente conflitantes entre si – pois quando um deles estivesse elevado haveria presença de risco subjacente, mesmo que o outro assim não o mostrasse (SNIDERMAN et al., 2012).

Há uma nítida associação entre valores de Apo B e LDL-c quando os avaliamos na estratificação do risco cardiovascular – onde a redução do LDL-c em 1 mg/dL promove redução na DCV em 0,5%, ou mesmo na redução do valor total do LDL-c em 50% promover redução nas DCV em 35%. Quando estendemos isso a Apo B, teríamos: redução de 1 mg/dL promoveria diminuição de 0,6% na DCV e redução de 30% na Apo B estaria vinculada a diminuição de 50% no LDL-c (THANASSOULIS et al., 2014), notamos que apesar do efeito associado a simetria não é igual – por não sabermos da eventual presença de LDL-c pequenas e densas, portanto haveria necessidade de avaliarmos de forma simultânea esses dois

marcadores, num formato que nos permita deles extrair o que de mais importante cada um nos entregue, para obtermos informações distintas sobre uma mesma situação.

6.4 Análise da Lipoproteína(a)

6.4.1 Lipoproteína(a) e subgrupos do LDL-c Martin

As informações obtidas entre os subgrupos da Lp(a) e os subgrupos do LDL-c Martin apresentam-se com baixa consistência – quer nas medianas (sem associação aos VRs), no p-valor obtido (pouco representativo) ou ainda pelo elevado DP em cada subgrupo, mas isso com elevada precisão analítica intra-ensaio, em valores obtidos quando da implantação da metodologia.

Por um aspecto demonstrando que haveria baixa relação entre as concentrações da Lp(a) e sua comparação aos subgrupos do LDL-c Martin, mas em outro por mostrar a independência dos valores da Lp(a) nas relações anteriores, portanto sua concentração a uma variável com forte aspecto dissociado aos demais métodos por nós analisados (tabela 18).

Tabela 18. Média, mediana, desvio padrão e p-valor de avaliação das diferenças da Lp(a) segundo os subgrupos do LDL-c Martin.

Todos	Subgrupo 1 LDL-c Martin			p-valor
	Média	Mediana	Desvio padrão	
Lp(a)	23,91	9,00	32,93	0,025
Todos	Subgrupo 2 LDL-c Martin			p-valor
	Média	Mediana	Desvio padrão	
Lp(a)	27,36	12,00	34,50	0,025
Todos	Subgrupo 3 LDL-c Martin			p-valor
	Média	Mediana	Desvio padrão	
Lp(a)	27,78	12,00	32,99	0,025

Avaliando-se a distribuição das frequências há uma aparente melhoria das relações de concordância entre os subgrupos 1 de LDL-c Martin e o subgrupo 1 da Lp(a) - quando associamos os VRs para a Lp(a), necessária a descrição de uma elevada prevalência de Lp(a) em valores > que 30 mg/dL (em nossa amostra) a qual

poderia ser um importante indicador associado ao LDL-c Martin, mesmo que apenas em um uso de estratificação em sua mais ampla forma.

Há importante diferença entre o N amostral nas comparações aqui realizadas entre o LDL-c Martin (1012 pessoas) e a Lp(a) (706 pessoas) – tal diferença deve-se ao estabelecimento de uma regra (por nós definida), na qual somente haveria a determinação da Lp(a) em condições onde tivéssemos diferença > que 10 mg/dL entre o LDL-c Martin e o LDL-c homogêneo (tabela 19). Entendemos que nessa faixa (sob diferentes concentrações) – numa eventual divergência de resultados, poderíamos estar diante da presença de LPs que não fossem adequadamente demonstradas pelo LDL-c Martin, mas fossem mensuradas pelo LDL-c homogêneo. Portanto melhor amparando esse contexto havendo ainda a possibilidade em avaliarmos eventual presença da Lp(a) em valores > que 30 mg/dL.

Tabela 19. Frequência dos subgrupos do LDL-c Martin e Lp(a).

Variável	Subgrupo	N	%
LDL-c Martin	Até 100	489	48,30%
	101 a 130	288	28,50%
	> 130	235	23,20%
Lp(a)	Até 30	519	73,51%
	> que 30	187	26,48%

A Lp(a) foi mensurada em 706 pessoas – (N total 1012)

6.4.2 Lipoproteína(a) e faixas etárias

A avaliação da Lp(a) frente aos subgrupos do LDL-c Martin mostrou-se pouco esclarecedora pela associação de elevados DP e p-valor – análise de seus dois subgrupos quanto entre os subgrupos do LDL-c Martin, mas quando essa mesma análise foi estendida aos grupos masculino e feminino, há uma importante associação na presença de maiores valores da Lp(a) e sua prevalência em grupos femininos: faixas etárias 5 e 6 e subgrupos LDL-c Martin 2 e 3, com indicação mínima de que nesses mesmo grupo e em seus respectivos subgrupos poderíamos ter uma melhor avaliação da Lp(a) – principalmente na condição de informação diagnóstica complementar ao LDL-c Martin e a eventual fator de risco cardiovascular (tabelas 20a e 20b).

Tabela 20a. Média \pm desvio padrão (mg/dL) e p-valor de avaliação da Lp(a) segundo os subgrupos do LDL-c Martin e as faixas etárias no sexo masculino.

Sexo masculino	Subgrupo 1 LDL-c Martin Média \pm DP	Subgrupo 2 LDL-c Martin Média \pm DP	Subgrupo 3 LDL-c Martin Média \pm DP	p-valor
Faixa etária 1				
Lp(a)	22,05 \pm 27,95	16,13 \pm 20,55	65,00 \pm 89,10	0,971
Faixa etária 2				
Lp(a)	11,69 \pm 14,92	23,13 \pm 36,67	*	0,498
Faixa etária 3				
Lp(a)	28,75 \pm 34,87	25,23 \pm 36,76	19,94 \pm 27,97	0,996
Faixa etária 4				
Lp(a)	19,71 \pm 16,92	16,00 \pm 19,48	34,83 \pm 36,74	0,052
Faixa etária 5				
Lp(a)	30,79 \pm 33,74	29,70 \pm 41,05	31,00 \pm 35,59	0,867
Faixa etária 6				
Lp(a)	29,41 \pm 41,79	16,79 \pm 18,52	15,11 \pm 23,32	0,415

* Não houve pessoas nesse subgrupo

Tabela 20b. Média \pm desvio padrão (mg/dL) e p-valor de avaliação da Lp(a) segundo os subgrupos do LDL Martin e as faixas etárias no sexo feminino.

Sexo feminino	Subgrupo 1 LDL-c Martin Média \pm DP	Subgrupo 2 LDL-c Martin Média \pm DP	Subgrupo 3 LDL-c Martin Média \pm DP	p-valor
Faixa etária 1				
Lp(a)	20,18 \pm 27,66	18,00 \pm 29,36	*	0,914
Faixa etária 2				
Lp(a)	27,61 \pm 27,72	30,84 \pm 31,53	28,50 \pm 30,74	0,932
Faixa etária 3				
Lp(a)	14,05 \pm 19,82	25,88 \pm 33,02	14,00 \pm 13,71	0,089
Faixa etária 4				
Lp(a)	26,45 \pm 39,84	25,24 \pm 32,15	26,12 \pm 32,81	0,701
Faixa etária 5				
Lp(a)	28,81 \pm 44,04	35,88 \pm 47,01	39,37 \pm 39,58	0,227
Faixa etária 6				
Lp(a)	21,94 \pm 28,28	40,16 \pm 41,10	26,13 \pm 27,77	0,094

* Não houve pessoas nesse subgrupo

Comparando-se somente as relações entre faixas etárias, notamos que somente na faixa 5 (51 a 60 anos) há uma associação positiva e com discreta linearidade entre os marcadores – mas ainda assim numa estreita faixa de elevação (30 a 40 mg/dL). A elevação observada na faixa etária 1 (até 20 anos) apesar de aparentemente representativa – pela sua forte associação positiva e linearidade, deve ser revista pois esse segmento é representado por apenas 12 pessoas ou 6,4% da pessoas aqui por nós avaliada.

Nas faixas etárias 2 (21 a 30 anos), 3 (31 a 40 anos) e 6 (> que 60 anos) - apesar da aparente concordância entre os marcadores, verificamos que todos os valores estão ainda dentro do limite referencial; ou seja: a suposta simetria não é relevante sob enfoque clínico. O mesmo entendimento deve ser aplicado a faixa etária 4 (41 a 50 anos), pois mesmo sob inversão em seu formato (apresentação) sua interpretação, por estar inclusa na faixa referencial, não se apresenta com consistência de interpretação clínica ou laboratorial. Sob a relação de faixas etárias descrevemos associações entre os subgrupos da Lp(a) e o LDL-c Martin, onde nota-se baixa correlação entre as variáveis analisadas, excetuando-se a faixa etária 5 (51 a 60 anos) (figura 6).

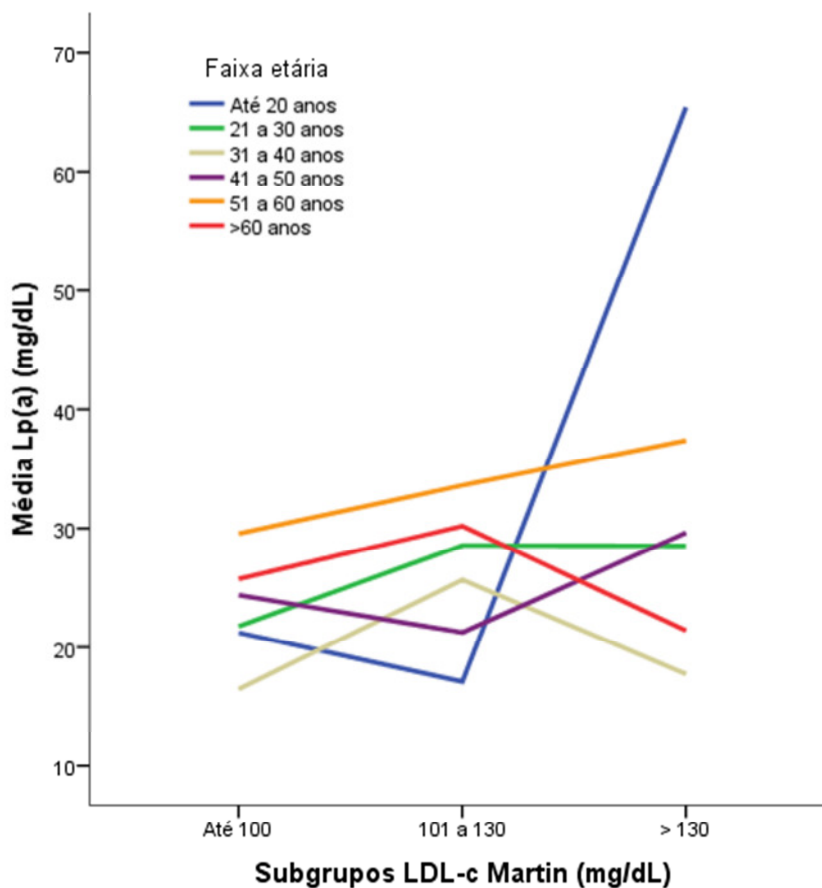


Figura 6. Relações nas faixas etárias entre Lp(a) e o LDL-c Martin.

6.4.3 Lipoproteína(a) e comparação duas-a-duas

Há uma extensa dispersão nos resultados elevados da Lp(a) (> que 30 mg/dL) – sob pulverização em todos os subgrupos do LDL-c Martin, indicando mais

uma vez que não há associação vinculante entre valores elevados da Lp(a) e sua relação aos resultados maiores do LDL-c Martin (figura 7).

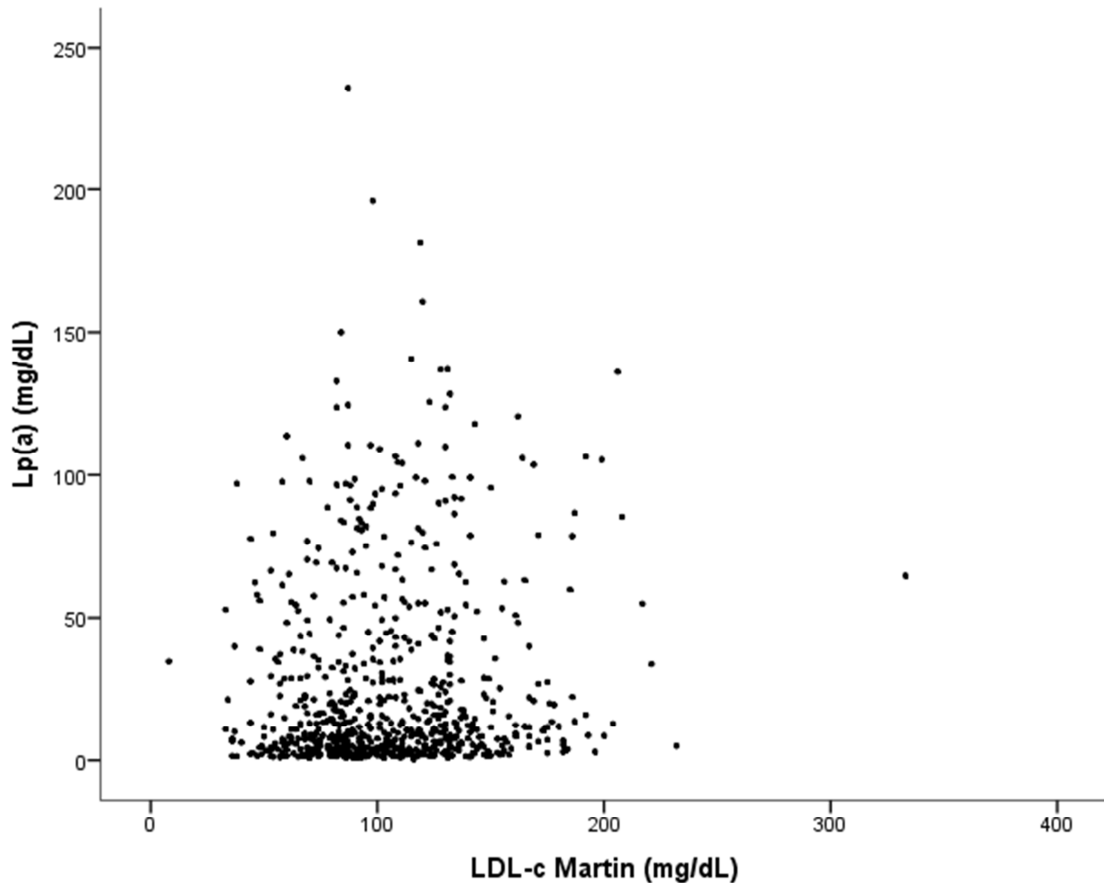


Figura 7. Análise de concordância analítica entre Lp(a) e o LDL-c Martin (mg/dL).

O processo de avaliação pareada associada com a segmentação subgrupos mostrou-se com baixa significância entre todos os subgrupos apresentados, mas mesmo assim apontando para um menor desequilíbrio entre os subgrupos 1 e 3, poderíamos esperar que nessa maior amplitude inter grupos a Lp(a) pudesse ser melhor utilizada? (tabela 21).

Não há concordância analítica nos valores encontrados - quando realizada a comparação entre todos os resultados obtidos, a dispersão encontrada reforça a independência dos resultados da Lp(a), apontando contudo para uma frágil tendência ao encontro de resultados referenciais da Lp(a) (até 30 mg/dL) que oscilam entre os subgrupos 1, 2 e 3 do LDL-c homogêneo – numa disposição em formato horizontal e numa faixa que oscila entre 1 a 30 mg/dL.

Tabela 21. Comparações duas-a-duas das variáveis significativas na avaliação de subgrupos de LDL-c Martin.

LDL-c Martin	Lp(a)
Subgrupo 1 e 2	0,047
Subgrupo 1 e 3	0,015
Subgrupo 2 e 3	0,614

6.4.4 Lipoproteína(a) e frequências com p-valor

Quando estabelecemos o processo comparativo sob frequências e avaliação entre todos os subgrupos, verificamos que haveria uma importante inclusão no subgrupo 1 do LDL-c Martin de pessoas com Lp(a) elevada – nessa condição teríamos duas outras variáveis: a) uso de estatinas – situação que poderia definir o encontro de importante RR ou mesmo de piores resultados em seus efeitos (dose-potência) pois a Lp(a) é insensível à ação daquela, b) sem uso de estatinas – situação que promoveria uma baixa associação ao risco de DCV (falso negativo), por desconsiderar que a elevação da Lp(a) (tabela 22).

Tabela 22. Frequências e p-valor das diferenças dos subgrupos do LDL-c Martin segundo os subgrupos de Lp(a) (mg/dL), em todos os pacientes avaliados.

	LDL-c Martin Subgrupo 1		LDL-c Martin Subgrupo 2		LDL-c Martin Subgrupo 3		p-valor
	N	%	N	%	N	%	
Todos							
Lp(a)							
Até 30	256	49,32%	150	28,90%	113	21,77%	0,728
> que 30	85	45,45%	55	29,41%	47	25,13%	
Total avaliado	341	48,30%	205	29,00%	160	22,70%	

Esse mesmo quadro comparativo anterior poderia ser aplicado aos subgrupos 2 e 3 do LDL-c Martin (com menor intensidade), mas ainda assim com importante repercussão ao considerarmos que a diferença relativa entre o subgrupo 2 e o subgrupo 3 é de 17% maior no primeiro. Isso apresenta maior relevância ao considerarmos que no subgrupo 2 poderíamos ter as mesmas variáveis descritas antes (uso ou não de estatinas)

6.4.5 Lipoproteína(a) e regressão simples

Com o uso de um melhor modelo de ajuste para as informações - considerando-se o r-quadrado e ainda um valor de significância (mesmo restritivos), obtivemos uma relação intergrupos que mostrou não haver realmente relação que possa ser estabelecida entre a concentração da Lp(a) e o LDL-c Martin – pelo menos não em um formato de maior reciprocidade, Porém é necessário descrevermos que a elevação da Lp(a) promove discordâncias entre os resultados do LDL-c Martin quando comparados aos resultados do LDL-c homogêneo (tabela 23).

Tabela 23. Análise de regressão simples do LDL-c Martin com sexo, faixa etária e Lp(a).

Equações de regressão simples	Coeficiente	r-quadrado	p-valor
Dependente: LDL-c Martin			
Sexo	2,09	0,001	0,383
Faixa etária	0,47	0,001	0,524
Lp(a)	0,081	0,005	0,032

6.4.6 Lipoproteína(a) e coeficientes de correlação

Nesse formato teríamos as relações obtidas pelos coeficientes com as seguintes considerações: a Lp(a) não apresenta forte correlação com nenhuma das variáveis avaliadas: não tendo correlação de significância com os TG, mas com uma fraca, positiva e significativa correlação com CT, LDL-c Martin – o que apresenta-se com sentido por a Lp(a) fazer parte da medida (no conjunto) dessas anteriores LPs (tabela 24).

Tabela 24. Coeficientes de correlação entre Triglicerídeos, colesterol total, LDL-c Martin e Lp(a).

Todos pacientes		TG	CT	LDL-c Martin	Lp(a)
LDL-c Martin	Coeficiente	0,337	0,903	1,000	0,098
	p-valor	<0,001	<0,001	0,001	0,001
Lp(a)	Coeficiente	0,038	0,096	0,098	1,000
	p-valor	0,318	0,011	0,009	0,032

6.4.7 Lipoproteína(a) e LDL-c Martin - Discussão

Os resultados obtidos para a Lp(a) mostraram-se pouco vinculados (proporcionais) quando de sua comparação com todos os anteriores parâmetros laboratoriais – mesmo considerando-se a pequena associação ao CT, indicando um formato de pequena correlação (independente) em sua concentração, fato inicialmente esperado pelas descrições anteriores, mas de necessária confirmação.

Porém quando melhor analisamos as variáveis faixas etárias e sexo, percebemos que a prevalência de valores > que 30 mg/dL ocorreu em 26,48% das pessoas que apresentaram diferença > que 10 mg/dL entre o LDL-c Martin e o LDL-c homogêneo (706 pessoas) – sendo que o grupo mulheres representou 16,78% e o grupo homens 9,70%, com essas informações entendemos que a prevalência da Lp(a) > que 30 mg/dL entre as mulheres é maior que entre os homens. Tal associação mostrou-se ainda mais importante ao avaliarmos que a faixa etária 5 (51 a 60 anos) apresenta-se com a maior prevalência nesse segmento de valores maiores (mulheres).

Valores elevados da Lp(a) contribuem para a ocorrência não apenas do RR nas DVC, mas principalmente por representam maiores riscos associados a DAC – pela maior inibição dos mecanismos fibrinolítico e/ou plasminogênio-dependentes, portanto com potente estímulo ao desenvolvimento de mecanismos trombóticos mais extensos e mesmo fatais – trombos fibrinogênio-dependentes (trombos “duros”), mesmo em populações sob uso e adequado (aparente) controle clínico na terapêutica das estatinas pois na maioria dessas pessoas não conhecemos os resultados da Lp(a).

Poderíamos então imaginar que haveria uma ampla importância em determinarmos a Lp(a) em todas as pessoas – pois em uma análise superficial e sob correção do N total (1012) em relação ao N Lp(a) (706), teríamos que a prevalência corrigida da Lp(a) elevada (> que 30 mg/dL) seria de 18,47%. Para assim melhor obtermos as informações – que associadas ao perfil lipídico, histórico familiar trombótico e/ou tromboembólico (com elevação da Lp(a)) e sob uso de estatinas que orientassem condutas clínico-laboratoriais mais resolutas ao reduzirem tais eventos ou melhor controlá-los.

Entretanto mesmo sob o enfoque da elevação da Lp(a), não há exata informação de qual seria o mais adequado valor de corte que assim definisse a importância de sua avaliação: > que: 30, 50, 70 ou mesmo 100 mg/dL. O inicial valor (30 mg/dL) foi estabelecida em estudos populacionais (KRONENBERG; UTERMANN, 2013), sendo por nós aqui utilizado com a finalidade em ampliarmos a estratificação do RR e mesmo o aspecto diagnóstico inicial em populações que pudessem obter algum efeito (vinculante) aos seus resultados.

Mas é necessário descrever que há importantes implicações nessa elevação – mesmo que ainda no segmento 30 mg/dL, pois há nítida contribuição dos valores da Lp(a) na associação aos valores do LDL-c e mesmo da Apo B (elevando-os). Portanto a Lp(a) é uma variável independente quando comparada as elevações do LDL-c e da Apo B – com influência positiva mas não única, isso tudo descrito em relação ao conteúdo de colesterol transportado, mas numa proporção que não é exatamente simétrica – ou seja: a elevação do LDL-c pode estar associada à elevação da Lp(a) (valores > que 30 mg/dL), mas esta por sua vez tem concentrações que são independentes em relação ao LDL-c.

Ao avaliarmos um possível uso de estatinas, quer pela elevação do LDL-c ou mesmo da Apo B, poderíamos ter um efeito redutor menor que o inicialmente esperado - promovendo-se inclusive alterações na dose ou mesmo potência do anterior fármaco, mas sem ainda obtermos os efeitos esperados por não considerarmos a presença da Lp(a) e sua baixíssima sensibilidade à ação das estatinas. Tal consideração ampara-se no fato de que mesmo sob o limite de 30 mg/dL – a Lp(a) acrescente ao LDL-c 10 mg/dL ou a Apo B 4,8 mg/dL (valores aproximados) resultados estes que seriam refratários à redução mesmo sob o efeito de estatinas de maior potência. Relevante lembrarmos que o olhar da condução terapêutica analisa com frequência LDL-c, eventualmente a Apo B e raríssimas vezes a Lp(a); desconhecendo seu valor e restringindo-se um maior entendimento.

Portanto teríamos algumas situações decorrentes do anteriormente exposto: mesmo em paciente sob adequado valor de LDL-c – categorização de risco (com ou sem uso de estatinas) poderíamos ter um RR, isso poderia ainda ser mais intenso ao considerarmos pacientes com histórico familiar de doenças trombóticas – mas sem sabermos se o seriam Lp(a) dependentes. Em pacientes com elevado valor de LDL-c – categorização de risco com indicação ao uso de estatinas, suas metas

terapêuticas seriam menos atingidas (com pior controle) e quando assim o fossem (uso de estatina de maior potência), ainda não iriam considerar o RR presente pelos valores da Lp(a); pois a mesma não foi sequer inicialmente avaliada como marcador laboratorial.

Mesmo a vinculação da Lp(a) elevada aos mecanismos trombóticos não apresenta-se tão simétrica e simples em sua associação, pois há muitos fatores que modulam sua interação e ocorrência, tais como: mecanismos vasomotores, pressóricos e de fluxo sanguíneo, fatores de coagulação, uso de inibidores da agregação plaquetária, ou mesmo uso de estrógenos, entre os principais. Portanto a exclusiva associação entre Lp(a) e eventos trombóticos também não deve ser analisada em um único formato de dependência das concentrações daquela primeira, mas com a perspectiva de que sua elevação contribua para um maior RR, mas tudo isso sob bom amparo clínico-laboratorial.

Nesse enfoque, após nossa anterior descrição e com o relato de nossos resultados obtidos, pensamos que o uso da Lp(a) pudesse melhor ser definido em algumas condições: histórico familiar de DAC prematura, doença trombótica sem etiologia definida, assimetria no resultado LDL-c pós estatina (pequena redução), faixa etária entre 51 a 60 anos (maior prevalência), sexo feminino e possivelmente como melhor estratificação e/ou investigação laboratorial da estenose calcificante da válvula aórtica (ECVA) – principal evento associado às elevações da concentração da Lp(a).

Mesmo sob essas anteriores condições é importante anotarmos que os resultados da Lp(a) apresentam-se como relação-dependentes ao método utilizado – principalmente o aspecto erro analítico total, portanto sua adequada avaliação (resultado) deve necessariamente ser amparada por uma associação fabricante-equipamento que estabeleça boas diretrizes técnicas – preferencialmente sob automação.

6.5 Análise do não HDL-c e variáveis: LDL-c homogêneo, Apoproteína B e Lipoproteína(a)

6.5.1 Análise dos subgrupos e avaliação das LDL-c densas

Quando associamos as relações entre a não HDL-c/Apo B poderíamos estimar a possível relação na densidade das LPs aterogênicas, classificando-as sob as seguintes linhas de separação: tipo A ou não densa: entre 1,21 a 2,30, tipo B ou densa: até 1,20 (BITTNER 2003), (THANASSOULIS et al., 2014). Tal informação nos seria útil - para melhor definir abordagens nas dislipidemias, principalmente em situações nas quais teríamos maior participação das LPs de maior densidade (depletadas em conteúdo de colesterol) (WILKINS et al., 2016), tais como em pacientes que apresentassem obesidade, RPI, pré DM ou DM 2 – o que antes definimos sob a descrição de CMDH (figura 8).

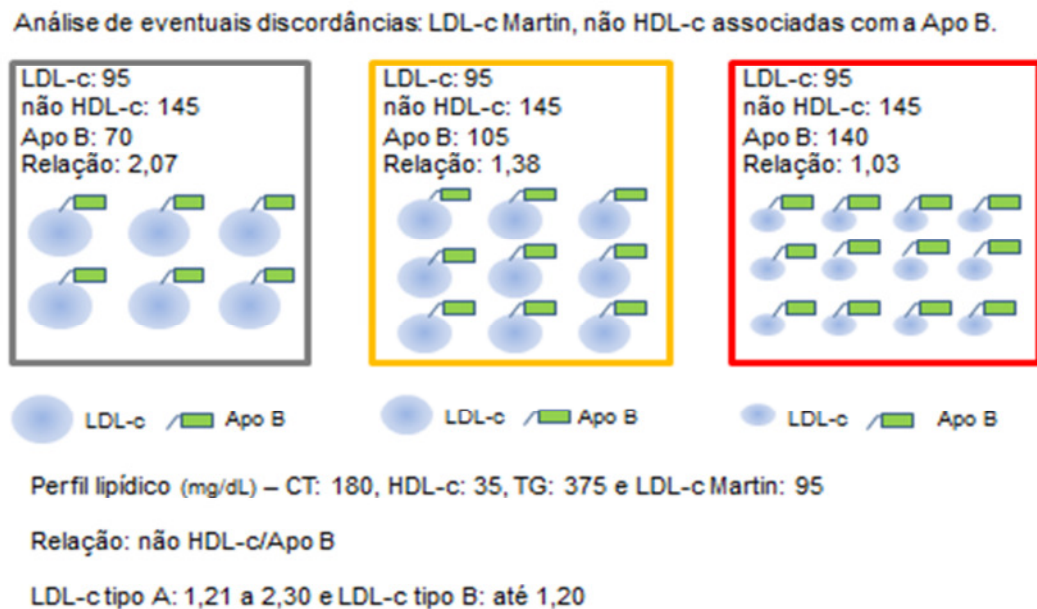


Figura 8. Apo B e seu potencial uso na estratificação do risco residual, sob considerações de LDL-c e não HDL-c em valores fixos e no subgrupo 2.

O perfil das pessoas avaliadas mostrou que há uma maior prevalência das LPs tipo B nas mesmas populações anteriormente por nós avaliadas com o uso do marcador Lp(a) – mulheres e na faixa etária 51 a 50 anos, sobre isso percebemos que nas mulheres a prevalência é 51,25% maior que nos homens (comparação intergrupos) (tabela 25).

Dessa forma pensamos que o processo de estratificação para LPs densas poderia ganhar uma nova abordagem; quer pelo uso da Lp(a) ou da Apo B – mas entendendo que apesar das informações serem semelhantes sob o aspecto

densidade (LPs aterogênicas densas) elas refletiriam aspectos conceituais distintos, mas sinérgicos sob o ponto de vista de risco cardiovascular ou mesmo o RR.

Assim teríamos que a relação não HDL-c/Apo B (densa ou tipo B) nos indicaria o conjunto das LPs com potencial aterogênico vinculado à sua densidade – pequeno tamanho e depletadas em seu conteúdo de colesterol, enquanto que a Lp(a) nos indicaria uma classe específica das LPs que apesar do pequeno tamanho e da depleção em colesterol teria um efeito principal de inibição da fibrinólise. As questões seriam então: há superposição entre essas subpopulações de LPs com menores densidades? Há alguma dessas subpopulações que apresente-se com maior sensibilidade clínica frente a outra? Teríamos diferentes abordagens clínico-terapêuticas para cada uma dessas informações anteriores?

O perfil das pessoas que mostraram elevações – quer na relação não HDL-c/Apo B ou na Lp(a), mostrou que há uma maior prevalência das LPs tipo B nas mesmas populações anteriormente por nós avaliadas com o uso do marcador Lp(a) – mulheres e na faixa etária 51 a 60 anos, para melhor avaliar essa situação realizamos uma comparação entre as diferentes variáveis, descrevendo a seguir considerações: nas mulheres a prevalência é 51,25% maior que nos homens (comparação intergrupos) – mas com uma importante simetria nas comparações, os valores percentuais encontrados entre as mulheres dos diferentes grupos são muito próximos, assim como também o são os valores percentuais encontrados no sexo masculino (tabela 26).

Comparando-se agora com a variável faixa etária, verificamos que a prevalência desta elevação é maior na Lp(a) – numa relação que apresenta-se comparativamente em +41,66%, importante lembramos que o N é diferente nos dois grupos: sendo de 427 na relação não HDL-c/Apo B e de 187 na Lp(a). Há ainda outras questões quando comparamos a relação não HDL-c/Apo b e a Lp(a): sob o enfoque da sensibilidade clínica e análise de variáveis, percebemos não haver diferenças entre os grupos masculino e feminino; onde as prevalências nas faixas etárias 4 e 5 são similares.

Assim poderíamos aqui – consideradas as anteriores informações e com suas limitações, descrevermos que a Lp(a) teria um maior valor na estratificação do risco cardiovascular e mesmo do RR que a relação não HDL-c/Apo B, isso numa análise que simultaneamente abrangesse informações sobre menor densidade e o efeito de

inibição da fibrinólise por parte dessa LP (tabela 27). Há maior erro analítico total nos resultados obtidos pela relação não HDL-c/Apo B do que no resultado isolado da Lp(a), mesmo assim entendemos ser importante o uso da Apo B e de suas informações – necessariamente pelas diferenças impostas entre o conteúdo de colesterol nas LPs (não HDL-c) e o número de LPs que o transportam (Apo B).

Avaliando um painel mais amplo - agora com todas as variáveis envolvidas e em seus subgrupos, analisamos que a sensibilidade encontrada para inclusão em segmentos que representariam (em nosso estudo) maior estratificação ao risco (subgrupos com elevações maiores) seriam em ordem crescente: Apo B, não HDL-c, LDL-c Martin, Lp(a), LDL-c homogêneo e a relação não HDL-c/Apo B (LPs tipo B) (tabela 29).

Nas extremidades dessa avaliação há a presença da Apo B, inicialmente com um menor valor de estratificação, mas sua associação ao não HDL-c parece promover uma maior e mais expressiva sensibilidade (relação não HDL-c/Apo B), possivelmente pela forma mais discricionária em avaliarmos as LPs – agora num formato que associa-se a uma nova abordagem dos aspectos conceituais – conteúdo do colesterol do não HDL-c das LPs/número de LPs que contém a Apo B.

Analisando a frequência dos participantes (sexo-independente) entre as variáveis e seus respectivos subgrupos – todos sob comparação ao LDL-c Martin, faremos abaixo algumas considerações em relação a cada uma das variáveis melhor analisando-as.

Tabela 25. Perfil dos pacientes com a relação não HDL-c/Apo B – tipo B (densa)

Variável	Subgrupo	N	%
Sexo	Masculino	170	39,8
	Feminino	257	60,2
Faixa etária	Até 20 anos	31	7,3
	21 a 30 anos	47	11,0
	31 a 40 anos	70	16,4
	41 a 50 anos	57	13,3
	51 a 60 anos	87	20,4
	> 60 anos	135	31,6

Tabela 26. Perfil dos pacientes com Lp(a) elevada: > que 30 mg/dL

Variável	Subgrupo	N	%
Sexo	Masculino	71	38,0
	Feminino	116	62,0
Faixa etária	Até 20 anos	12	6,4
	21 a 30 anos	23	12,3
	31 a 40 anos	22	11,8
	41 a 50 anos	35	18,7
	51 a 60 anos	54	28,9
	> 60 anos	41	21,9

Tabela 27. Lp(a) e resultados de subgrupos (mg/dL) obtidos pós análise de discordância entre o LDL-c Martin e o LDL-c homogêneo.

Variável	Subgrupo	N	%
Lp(a)	Até 30	521	73,8
	31 a 50	57	8,1
	51 a 100	97	13,7
	> que 100	31	4,4

O LDL-c homogêneo teria maior valor de estratificação no subgrupo 3 (comparativamente +54,74%) e menor estratificação no subgrupo 1 (comparativamente -40,81%), com semelhança no subgrupo 2. Considerando que o subgrupo 1 melhor avaliaria possível condução terapêutica estatina dependente – o LDL-c Martin seria indicado. Considerando que o subgrupo 3 melhor avaliaria possível condição diagnóstica – o LDL-c homogêneo teria melhor indicação. Considerando que o subgrupo 2 melhor avaliaria ambas as situações (diagnóstica e terapêutica) tanto o LDL-c Martin quanto o LDL-c homogêneo teriam simetria.

Mas há uma importante dificuldade em definirmos métodos laboratoriais diferentes - em seu formato e execução operacionais, para avaliação do LDL-c em função de seu uso clínico, ou seja: usamos apenas um método independente de sua abordagem, a não ser em poucas situações como elevações da Lp(a) > que 100 mg/dL ou de TG > que 1.500 mg/dL (ROCHE 2013). Portanto nos parece mais seguro e resolutivo o uso do LDL-c Martin nas anteriores situações frente aos 3 subgrupos.

A Apo B teria maior valor de estratificação em seu subgrupo 2 (comparativamente +90,52%), e aparente menor estratificação em seu subgrupo 1 (comparativamente -91,66%).

Mas sob outro enfoque ela apresentaria maior rigor terapêutico junto a esses anteriores subgrupos quando comparada ao LDL-c Martin. Isso poderia nos mostrar a necessidade de melhor separarmos conceitos de conteúdo de colesterol (LDL-c) e número de partículas (Apo B) das LPs – mesmo que sob um único e restritivo agrupamento da unidade métrica (mg/dL).

A Lp(a) mantém-se como variável independente em relação às demais variáveis mas com pequena e positiva associação ao CT e ao LDL-c, porém com um ótimo valor discricionário específico - frente a possíveis discordâncias de resultados entre o LDL-c Martin x LDL-c homogêneo. Pois quando há elevação da Lp(a), entre 30 a 100 mg/dL, haveria tendência de que o LDL-c Martin fosse menor que o LDL-c homogêneo, indicando a existência de uma variável independente a ser laboratorialmente investigada.

O não HDL-c teria seus índices de estratificação próximos dos subgrupos do LDL-c Martin, numa relação de elevada proximidade e concordância, mesmo sob o efeito do erro analítico total maior - possibilitado pelo seu formato matemático de obtenção, onde não HDL-c = CT – HDL-c. Ou ainda pelos seus VRs ou CRs – escalonados em valores sempre 30 mg/dL superiores aos respectivos subgrupos do LDL-c

A relação não HDL-c/Apo B mostrou-se com o maior valor de estratificação para análise de uma informação que apesar de pouco parametrizável como indicador analítico, nos ajudaria a melhor avaliar a presença de partículas aterogênicas das LPs – mas num formato de pequenas e densas, pouco avaliadas quando interpretamos nossos resultados sob a ótica de seu conteúdo em colesterol, note-se que há no subgrupo 1 (até 130 mg/dL) prevalência de LPs pequenas e densas justamente em valores de não HDL-c que não representariam risco cardiovascular mais expressivo, demonstração de que haveria RR (tabela 28).

Tabela 28. Média, mediana, desvio padrão e p-valor de avaliação das diferenças da Apo B, não HDL-c e Relação não HDL-c/Apo B segundo os subgrupos do não HDL-c.

Todos	Subgrupo 1 não HDL-c			p-valor
	Média	Mediana	Desvio padrão	
Apo B	83,34	84,00	17,58	<0,001
Relação não HDL-c/Apo B	1,18	1,17	0,16	

Todos	Subgrupo 2 não HDL-c			p-valor
	Média	Mediana	Desvio padrão	
Apo B	111,56	111,00	13,84	<0,001
Relação não HDL-c/Apo B	1,29	1,29	2,06	

Todos	Subgrupo 3 não HDL-c			p-valor
	Média	Mediana	Desvio padrão	
Apo B	144,77	141,00	23,33	<0,001
Relação não HDL-c Apo B	1,34	1,31	0,18	

Importante descrevermos que essa maior sensibilidade encontrada em nossos resultados deve ser analisada sob uma ótica de cautela, pois a melhor avaliação do tamanho das LPs é realizada pela espectroscopia de RMN e precisaríamos de maiores estudos comparativos entre essas duas diferentes métricas para ampliarmos esse entendimento e sua possível associação aos eventos da DCV (COLE, 2013)

Tabela 29. Frequência dos subgrupos do não HDL-c, LDL-c Martin, LDL-c homogêneo, Apo B, Lp(a), Triglicérides e relação não HDL-c/Apo B em todos os pacientes.

Variável	Subgrupo	N	%
LDL-c Martin	Até 100	489	48,30%
	101 a 130	288	28,50%
	> 130	235	23,20%
LDL-c Homogêneo	Até 100	347	34,30%
	101 a 130	302	29,80%
	> 130	363	35,90%
Apo B	Até 84	255	25,20%
	85 a 130	550	54,30%
	> que 130	207	20,50%
Lp(a)	Até 30	519	73,51%
	Acima de 30	187	26,48%
não HDL-c	Até 130	545	53,90%
	131 a 160	243	24,00%
	> 160	224	22,10%
Triglicérides	Até 150	662	65,40%
	> 150	350	34,60%
Relação não HDL-c/Apo B	Tipo A: 1,21 a 2,30	585	57,80%
	Tipo B: até 1,20	427	42,20%

6.5.2 Faixas etárias

Avaliamos as variáveis em relação as faixas etárias e aos subgrupos do não HDL-c - também considerando-se a proporção percentual entre cada um deles: grupos homens e mulheres e respectivas idades, bem como o número total das pessoas avaliadas, entendendo haver uma elevada relação de concordância quando da associação entre os subgrupos.

Verificamos que na variável LDL-c homogêneo parece haver uma tendência à migração inter-subgrupos (subgrupo 2 para o subgrupo 3), possivelmente indicando uma maior sensibilidade clínica do LDL-c homogêneo, nessa mesma variável há maior simetria entre os subgrupos 1 e 3.

Uma aparente justificativa seria de que o uso do LDL-c homogêneo poderia apresentar-se com menor erro analítico total que o não HDL-c no subgrupo 2 e o não HDL-c apresentar-se com menor erro analítico total nos subgrupos 1 e 3. Sobre ainda as diferenças aqui encontradas é oportuno descrever que há na metodologia

homogênea maiores limitações com valores inferiores a 100 mg/dL – faixa analítica com maior imprecisão nos valores encontrados (ROCHE, 2013).

No marcador Apo B parece haver uma tendência a migração inter-subgrupos (subgrupo 1 para o subgrupo 2), possivelmente indicando uma maior sensibilidade clínica da Apo B dentro do subgrupo 1, sendo que nos subgrupos 2 e 3 há maior concordância entre os valores obtidos.

No marcador Lp(a) ao considerarmos o valor de significância não obtivemos informação que pudesse melhor ser avaliada – lembramos ter descrito anteriormente o efeito de elevada independência da Lp(a) frente aos demais marcadores laboratoriais (tabelas 30a e 30b).

As mesmas tendências de migração inter-subgrupos antes apresentadas – mas agora avaliadas sob a segmentação dos grupos masculino e feminino mantêm-se, porém com maior expressão no grupo feminino, ou seja: parece haver uma discreta e maior sensibilidade nessas migrações inter-subgrupos entre mulheres do que entre os homens.

Nas faixa etária 4 (41 a 50 anos) notamos uma prevalência de variáveis mais elevadas – tanto entre homens quanto mulheres, com diminuição nesses anteriores valores quando agora entramos na faixa etária 5 (51 a 60 anos), mas com maior redução encontrada no grupo masculino.

Tal encontro nos fez pensar em alguma hipóteses: haveria diferenças em possível abordagem terapêutica dose-potência-resposta (uso de estatinas), mulheres não teriam recebido abordagem terapêutica (opção pela restrição dietética), associação dessa faixa etária às condições hormonais-dependentes (influência da perimenopausa).

Tais variáveis não foram por nós avaliadas nesse estudo, mas apresentam importante elemento a ser melhor entendido quando de sua associação às terapêuticas de reposição hormonais-dependentes – quer em mulheres ou mais recentemente no grupo masculino; terapêutica de reposição de testosterona (TRT). Entendemos que tais abordagens possam de alguma forma promover melhorias na condução das dislipidemias sob o uso terapêutico de estatinas, mas não há ainda descrições de maior consistência sobre essas possíveis relações.

Tabela 30a. Média \pm desvio padrão (mg/dL) e p-valor de avaliação das diferenças do LDL-c homogêneo, Apo B e Lp(a) segundo os subgrupos do não HDL-c e as faixas etárias no sexo masculino.

Sexo masculino	Subgrupo 1 Não HDL-c Média \pm DP	Subgrupo 2 Não HDL-c Média \pm DP	Subgrupo 3 Não HDL-c Média \pm DP	p-valor
Faixa etária 1				
LDL-c Homog.	95,49 \pm 16,12	131,70 \pm 11,47	180,00 *	<0,001
Apo B	80,03 \pm 11,20	109,10 \pm 28,49	138,00 *	<0,001
Lp(a)	20,00 \pm 27,14	37,43 \pm 45,0	2,00 *	0,226
Faixa etária 2				
LDL-c Homog.	98,20 \pm 24,06	133,00 \pm 11,93	160,00 \pm 22,63	<0,001
Apo B	87,68 \pm 18,44	106,78 \pm 11,54	145,00 \pm 32,53	0,002
Lp(a)	9,89 \pm 12,90	36,80 \pm 43,56	31,20 \pm 30,84	0,086
Faixa etária 3				
LDL-c Homog.	106,44 \pm 21,86	140,19 \pm 15,9	167,00 \pm 24,40	<0,001
Apo B	98,28 \pm 21,76	115,88 \pm 8,04	148,29 \pm 18,95	<0,001
Lp(a)	27,92 \pm 36,11	26,64 \pm 35,63	15,75 \pm 22,94	0,864
Faixa etária 4				
LDL-c Homog.	98,08 \pm 23,79	133,52 \pm 25,04	172,50 \pm 37,73	<0,001
Apo B	90,08 \pm 18,85	118,48 \pm 19,58	154,67 \pm 26,45	<0,001
Lp(a)	16,47 \pm 17,05	19,31 \pm 18,52	35,47 \pm 37,99	0,200
Faixa etária 5				
LDL-c Homog.	85,25 \pm 22,90	129,04 \pm 18,94	165,27 \pm 31,35	<0,001
Apo B	83,72 \pm 16,47	114,61 \pm 9,08	148,00 \pm 23,16	<0,001
Lp(a)	30,59 \pm 33,02	29,55 \pm 33,31	31,64 \pm 36,22	0,875
Faixa etária 6				
LDL-c Homog.	84,59 \pm 22,15	130,52 \pm 21,99	157,96 \pm 22,93	<0,001
Apo B	81,84 \pm 17,31	116,52 \pm 9,85	138,41 \pm 20,49	<0,001
Lp(a)	28,39 \pm 40,05	17,92 \pm 23,85	15,71 \pm 23,93	0,565

Apesar da amplitude dessas outras variáveis - por nós não avaliadas inicialmente e sob hipóteses, elas nos parecem ser muito relevantes, por indicarem novas situações sob abordagem não apenas diagnósticas mas sobretudo na condução terapêutica entre os dois grupos (masculino e feminino) e de seus possíveis reflexos prognósticos, de forma mais incidente no grupo feminino pelos resultados por nós encontrados.

Importante análise deve ser associada às maiores prevalências de DCV a partir da faixa etária 51 a 60 anos, mas sob o entendimento de que a anterior faixa (41 a 50 anos) mantém relação evolutiva com a primeira descrita e possivelmente relação causa-efeito nessa associação da prevalência.

Verifica-se também que na faixa etária 51 a 60 anos há maior predominância de um padrão diagnóstico nas dislipidemias, inclusive com maiores chances de ao encontrarem-se valores elevados no LDL-c – esses sejam abordados com o uso de estatinas, sob um longo prazo de condução.

Tabela 30b. Média \pm desvio padrão (mg/dL) e p-valor de avaliação das diferenças do LDL-c homogêneo, Apo B e Lp(a) segundo os subgrupos do não HDL-c e as faixas etárias no sexo feminino.

Sexo feminino	Subgrupo 1 não HDL-c Média \pm DP	Subgrupo 2 não HDL-c Média \pm DP	Subgrupo 3 não HDL-c Média \pm DP	p-valor
Faixa etária 1				
LDL-c Homog.	89,90 \pm 18,72	134,89 \pm 16,04	163,00 \pm 23,73	<0,001
Apo B	79,67 \pm 15,55	111,67 \pm 4,77	139,25 \pm 12,82	<0,001
Lp(a)	20,35 \pm 27,55	19,38 \pm 31,10	4,00 *	0,725
Faixa etária 2				
LDL-c Homog.	98,91 \pm 18,53	137,07 \pm 11,32	170,73 \pm 27,11	<0,001
Apo B	86,45 \pm 13,33	116,27 \pm 10,22	137,55 \pm 14,85	<0,001
Lp(a)	26,08 \pm 26,77	35,83 \pm 34,62	32,20 \pm 32,84	0,649
Faixa etária 3				
LDL-c Homog.	94,59 \pm 17,84	135,83 \pm 14,34	169,42 \pm 25,71	<0,001
Apo B	85,54 \pm 16,88	114,76 \pm 9,81	142,67 \pm 23,36	<0,001
Lp(a)	15,80 \pm 23,62	24,65 \pm 28,39	8,14 \pm 8,55	0,059
Faixa etária 4				
LDL-c Homog.	101,70 \pm 18,19	135,25 \pm 12,55	181,41 \pm 27,75	<0,001
Apo B	88,68 \pm 18,25	110,71 \pm 12,85	146,74 \pm 20,38	<0,001
Lp(a)	28,91 \pm 39,84	21,86 \pm 27,12	25,36 \pm 35,10	0,955
Faixa etária 5				
LDL-c Homog.	97,43 \pm 23,63	138,00 \pm 16,61	176,26 \pm 34,83	<0,001
Apo B	88,20 \pm 16,30	119,47 \pm 11,04	148,63 \pm 18,82	<0,001
Lp(a)	26,88 \pm 40,42	40,97 \pm 50,72	39,52 \pm 40,42	0,252
Faixa etária 6				
LDL-c Homog.	85,20 \pm 20,10	126,35 \pm 12,15	173,36 \pm 39,89	<0,001
Apo B	81,41 \pm 15,55	108,00 \pm 24,05	146,97 \pm 31,65	<0,001
Lp(a)	21,87 \pm 28,31	34,88 \pm 36,14	30,93 \pm 34,16	0,131

Verificamos haver uma adequada relação de linearidade na associação entre as médias do não HDL-c e os subgrupos do LDL-c Martin (figura 6), mas com indicação que os valores do não HDL-c – quando avaliados comparativamente em seus subgrupos (mg/dL), respectivamente: 1 (até 130) 2 (131 a 160) e 3 (> que 160), apresentariam menores valores junto aos subgrupos 1 e 2 e valor próximo no subgrupo 3 (LDL-c Martin).

Em nossa opinião esses menores valores proporcionais do não HDL-c seriam decorrentes de dois aspectos: nossa amostragem (N 1012) foi realizada em estado de jejum por 12 horas e também que os valores encontrados para os TG foram: < que 150 mg/dL (77%) e > que 150 mg/dL (23%), assim demonstrando-se que o melhor uso do não HDL-c seria o de avaliação subjacente (complementar) ao LDL-c Martin e sua melhor abordagem – como possível estratificador do risco cardiovascular ou do RR, deveria ser realizada no período de não jejum.

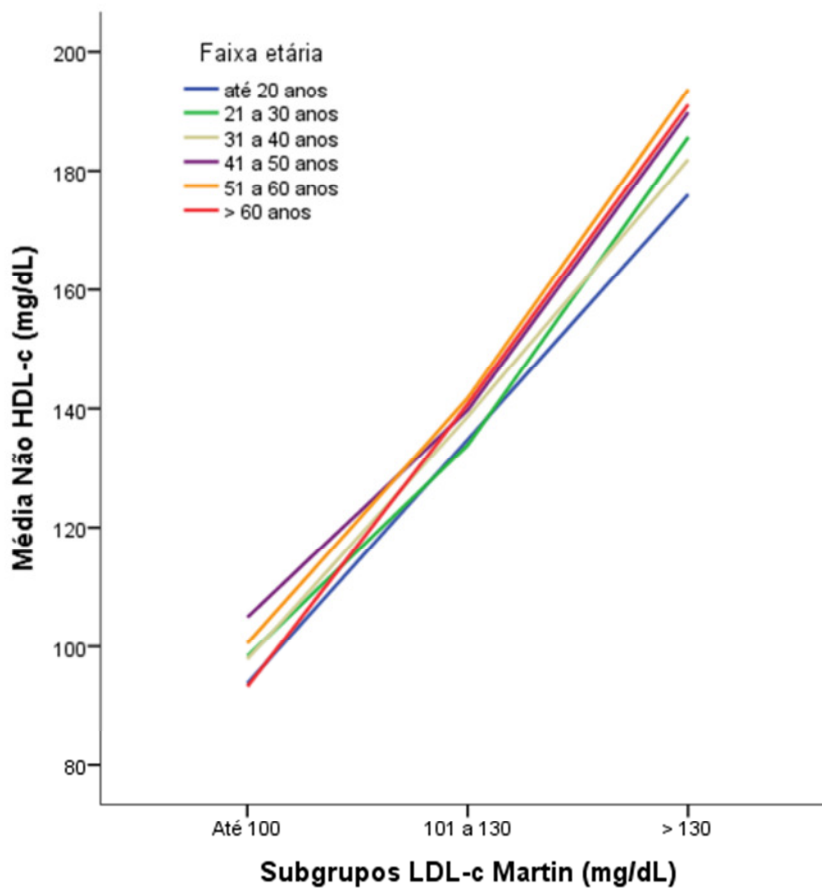


Figura 9. Relações nas faixas etárias entre o não HDL-c e o LDL-c Martin

Considerando-se isso o uso do não HDL-c poderia melhor nos informar sobre o risco cardiovascular na CMDH – mas para tal seria necessário o uso de protocolo do perfil lipídico comparativo: jejum de 12 horas *versus* não jejum, ou mesmo em análise de discordância com a Apo B. Sobre a relação de faixas etárias

descrevemos associações entre os subgrupos do não HDL-c e o LDL-c Martin, mostrando haver uma ótima linearidade entre as duas variáveis (figura 9).

6.5.3 Comparação duas-a-duas

O processo de avaliação pareada associada com a segmentação subgrupos, mostrou-se com satisfatório valor de significância, excetuando-se os valores obtidos para a Lp(a) (tabela 31). Dessa forma tornando mais consistente as associações que antes fizemos entre as variáveis LDL-c homogêneo e Apo B.

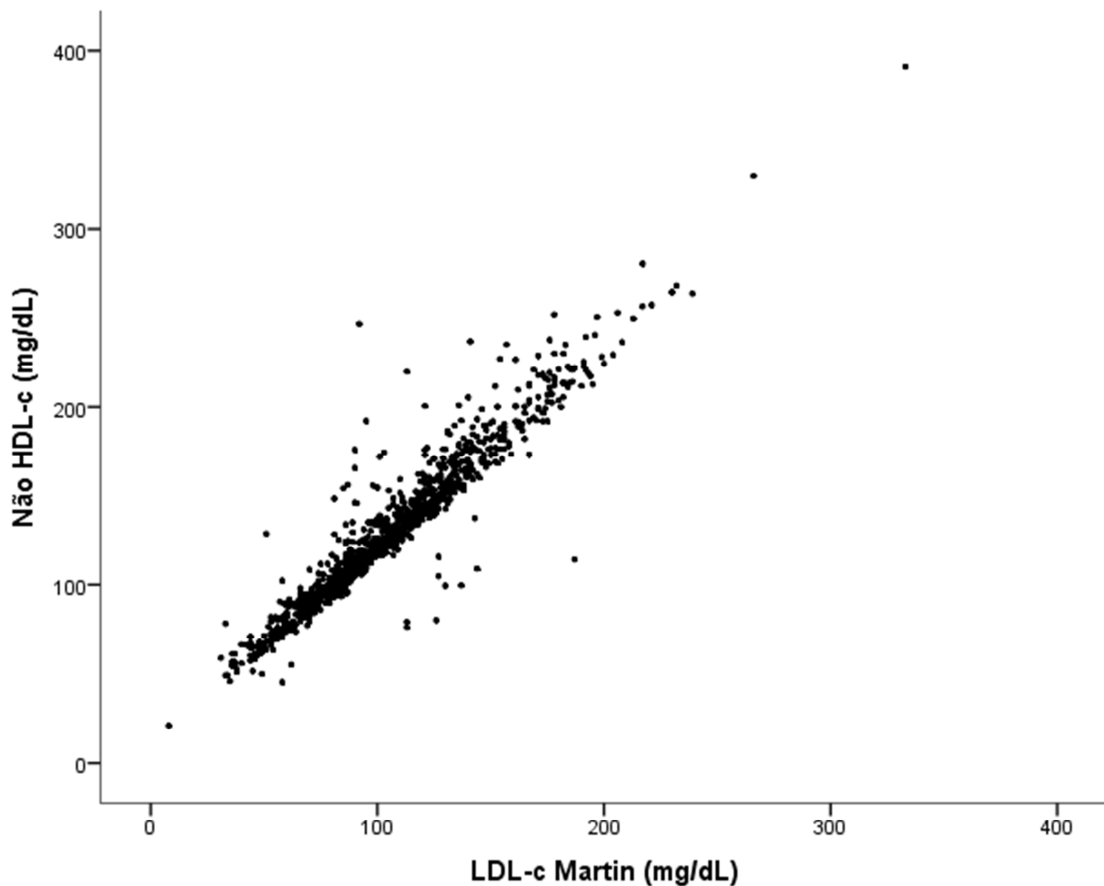


Figura 10. Análise de concordância analítica entre os valores do não HDL-c e o LDL-c Martin (mg/dL).

Tabela 31. Comparações duas-a-duas das variáveis significativas na avaliação de subgrupos de não HDL-c.

não HDL-c	LDL-c Homogêneo	Apo B	Lp(a)
Subgrupo 1 e 2	<0,001	<0,001	0,014
Subgrupo 1 e 3	<0,001	<0,001	0,044
Subgrupo 2 e 3	<0,001	<0,001	0,748

A concordância analítica acima descrita seria melhor justificada pela menor erro analítico total do no não HDL-c frente ao LDL-c Martin – ao considerarmos apenas dois elementos constituintes em seu cálculo, mas sem a devida repercussão nos resultados obtidos (figura 10).

6.5.4 Frequências com p-valor

Quando estabelecemos comparação sob frequências, suas variáveis e entre todos os subgrupos, avaliamos que há excelente concordância no subgrupo 1 do não HDL-c em relação ao LDL-c homogêneo e a Apo B, mas concordâncias diferentes junto aos subgrupos 2 e 3 – maiores na Apo B e menores no LDL-c homogêneo.

Tal situação poderia nos mostrar uma maior sensibilidade na definição do risco cardiovascular pela migração inter-grupos - no subgrupo 1 do não HDL-c quando comparado aos subgrupos 2 das outras variáveis, onde o poder de estratificação tanto do LDL-c homogêneo quanto da Apo B seriam maiores, porém com nítido predomínio do primeiro (tabela 32).

Importante salientar que mesmo a anterior situação poderia também promover desníveis no monitoramento das relações dose-resposta das estatinas – inclusive estimulando uso de maiores doses ou elevação da potência, gerando elevação de custos e sem a certeza de maior eficiência terapêutica, elementos a serem considerados no uso do LDL-homogêneo.

A Lp(a) não demonstrou associação adequada em relação a nenhuma das outras variáveis, novamente demonstrando seu caráter de forte independência frente a todos os demais marcadores bioquímicos.

Tabela 32. Frequências e p-valor das diferenças dos subgrupos do não HDL-c segundo os subgrupos de LDL-c homogêneo, Apo B e Lp(a) em todos os pacientes avaliados.

Todos	Não HDL-c Subgrupo 1		Não HDL-c Subgrupo 2		Não HDL-c Subgrupo 3		p-valor
	N	%	N	%	N	%	
LDL-c homogêneo							
Até 100	336	96,80%	8	2,30%	3	0,90%	<0,001
101 a 130	198	65,60%	94	31,10%	10	3,30%	
> que 130	11	3,00%	141	38,80%	211	58,10%	
Apo B							
Até 84	250	98,0%	4	1,60%	1	0,40%	<0,001
85 a 130	235	42,70%	257	46,70%	58	10,50%	
> que 130	4	1,90%	27	13,00%	176	85,00%	
Lp(a)							
Até 30	283	54,30%	131	25,10%	107	20,50%	0,448
> que 30	91	49,20%	54	29,20%	40	21,60%	

6.5.5 Regressão simples

Com o uso de um melhor modelo de ajuste para as informações - considerando-se o r-quadrado e ainda um adequado valor de significância (três variáveis) obtivemos uma relação intergrupos mostrando que para cada elevação em 1 mg/dL – de cada uma das variáveis, teríamos uma concordante e positiva elevação do LDL-c Martin respectivamente: com o não HDL-c 0,953 mg/dL, com o LDL-c homogêneo 0,965 mg/dL e com a Apo B 0,904 mg/dL – independente da análise dos grupos masculino e feminino. (tabela 33). Tal associação nos mostra haver maior concordância – numa escala comparativa ao LDL-c Martin, da seguinte ordenação crescente: Apo B, não HDL-c e LDL-c homogêneo.

Tabela 33. Análise de regressão simples do LDL-c Martin com sexo, faixa etária, não HDL, LDL-c h homogêneo, Apo B e Lp(a).

Equações de regressão simples	Coeficiente	r-quadrado	p-valor
Dependente: LDL-c Martin			
Sexo	2,09	0,001	0,383
Faixa etária	0,47	0,001	0,524
não HDL-c	0,953	0,908	<0,001

LDL-c Homogêneo	0,965	0,930	<0,001
Apo B	0,904	0,818	<0,001
Lp(a)	0,081	0,005	0,032

6.5.6 Coeficientes de correlação

Nesse formato teríamos as relações obtidas pelos coeficientes com as seguintes considerações:

O LDL-c Martin apresenta uma forte, positiva e significativa correlação com o CT, LDL-c homogêneo, não HDL-c e a Apo B. O LDL-c homogêneo apresenta uma forte, positiva e significativa correlação com CT e o LDL-c Martin, mas uma fraca, positiva e não significativa correlação com TG.

A Lp(a) não apresenta forte correlação com nenhuma das variáveis avaliadas: não tendo correlação de significância com os TG, mas com uma fraca, positiva e significativa correlação com CT, LDL-c Martin – o que apresenta-se com sentido por a Lp(a) fazer parte da medida (no conjunto) dessas anteriores LPs. A Apo B apresenta uma forte, positiva e significativa correlação com CT, LDL-c Martin, mas uma fraca, positiva e não significativa correlação com TG (tabela 34)

Tabela 34. Coeficientes de correlação entre TG, CT, LDL-c Martin, LDL-c homogêneo, Lp(a), não HDL-c, Apo B e relação não HDL-c/Apo B.

Todos pacientes		TG	CT	LDL-c Martin	LDL-c Homog.	Lp(a)	não HDL-c	Apo B	*Relação
		LDL-c M.	Coeficiente	0,337	0,903	1,000	0,965	0,098	0,953
	p-valor	<0,001	<0,001	.	<0,001	0,009	<0,001	<0,001	<0,001
LDL-c h.	Coeficiente	0,303	0,899	0,965	1,000	0,102	0,919	0,918	0,400
	p-valor	<0,001	<0,001	<0,001	.	0,007	<0,001	<0,001	<0,001
Lp(a)	Coeficiente	0,038	0,098	0,081	0,102	1,000	0,086	0,150	-0,091
	p-valor	0,318	0,011	0,009	0,007	.	0,022	<0,001	0,016
não HDL-c	Coeficiente	0,505	0,922	0,953	0,919	0,086	1,000	0,917	0,555
	p-valor	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,022	.	<0,001	<0,001
Apo B	Coeficiente	0,471	0,840	0,904	0,918	0,150	0,917	1,000	0,247
	p-valor	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	.	<0,001

*Relação	Coeficiente	0,271	0,532	0,493	0,400	-0,091	0,555	0,247	1,000
	p-valor	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,016	<0,001	<0,001	??

6.5.7 não HDL-c e variáveis: LDL-c homogêneo, Apo B e Lp(a) - Discussão

A associação do conceito do não HDL-c junto ao perfil lipídico tornou-se resposta frente a situações aonde era mais restritiva a obtenção de resultado do LDL-c pela fórmula de Friedwald – mesmo que a partir do valor dos TG em 200 mg/dL, ou como única opção quando encontrávamos TG > que 400 mg/dL. Promovendo uma nova abordagem quando da existência das anteriores limitações, ao fornecer informações sobre o total das LPs aterogênicas; mas isso com uma inicial etapa apenas no período do jejum de 12 horas e ainda com menor repercussão na conduta terapêutica das estatinas ao considerarmos que o não HDL-c ainda não fazia parte do contexto que envolvia a condução terapêutica naquele momento (SANDHU et al., 2016).

Sob o enfoque do LDL-c Martin (uso corrente), essa associação parecia ter sido reduzida em sua importância, mas voltou a tornar-se mais relevante pela vinculação do não HDL-c ao período do não jejum (pós-prandial) e das informações dele obtidas nesse período, pois ampliamos a compreensão – inclusive sob novos parâmetros das VRs, CRs e que os Rem-c participam dos mecanismos aterogênicos (NORDESTGAARD et al. 2016). Nesse sentido a nova fórmula de Martin estabeleceu uma relação mais segura ao analisarmos que: Rem-c = não HDL-c – LDL-c Martin – mesmo sabendo sobre possível limitação (erro analítico total) imposta pelos participantes da anterior fórmula (MARTIN et al., 2013).

Porém com o uso do ERG e sob novas condições que dele fazem parte, tais como: categorias de risco e DM2, passamos a conviver com metas terapêuticas mais rígidas para o LDL-c: < que 50 mg/dL e < que 70 mg/dL, promovendo maiores exigências junto aos clínicos – melhores controles terapêutico e evolutivo, e dos laboratórios – com resultados de maior poder resolutório, no uso de métodos com maior sensibilidade analítica e menor inexatidão (D’AGOSTINO et al., 2008).

Dessa forma passamos a entender que o uso dos conceitos do não HDL-c e do LDL-c não deveria ser apenas agrupado ou mesmo alternado - quando das limitações impostas pelo cálculo do anterior LDL-c Friedwald, mas necessariamente sinérgicos e muito bem associados, ou seja: o LDL-c Martin pode ser a meta

primária, mas o não HDL-c ainda elevado e/ou discordante (VRs ou CRs) nos mostraria a presença indesejável do Rem-c, ou ainda com uma nova abordagem: o uso dos conceitos de jejum (restrição de 12 horas) e não jejum (pós alimentar) – realizados em diferentes dias, isto realizado em pacientes sob possível CMDH, obtendo-se maior poder de estratificação diagnóstica.

Essa anterior abordagem teria maior expressão comparativa ou mesmo discricionária entre o perfil lipídico realizado nesses dois momentos distintos: jejum e não jejum, aonde nesse último a elevação do não HDL-c mostraria uma possível condição (pós-prandial) compatível com a CMDH a qual sendo associada à outros elementos clínicos, tais como: peso, altura, IMC (com bioimpedância), circunferência abdominal e histórico familiar melhor definiria sua presença, com uma maior sensibilidade que o uso do conceito de apenas jejum.

Passamos a entender que a associação das informações entre o não HDL-c e o LDL-c poderia nos mostrar divergências – não apenas analisadas sob o olhar do erro analítico total ou mesmo pré-analítico, mas com possível viés na exposição de um risco cardiovascular oculto (situação diagnóstica) ou um risco residual (situação de monitoramento), situações nas quais deveríamos buscar respostas mais consistentes para termos condutas mais resolutas frente aos pacientes.

O LDL-c homogêneo mostrou-se comparativamente ao LDL-c Martin com maiores valores para estratificação (diferenças simples), nos subgrupos 1 (-14 pontos) e 3 (+12,7 pontos) havendo maior concordância no subgrupo 2. Mas considerando-se que o LDL-c homogêneo possui em relação a variável dependente LDL-c Martin um r-quadrado de 0,930, as anteriores oscilações nos subgrupos não parecem ser adequadamente explicadas – onde poderíamos ter algumas hipóteses: maior imprecisão analítica nos subgrupos 1

e 3, presença de LPs não mensuradas pelo LDL-c Martin, ou mesmo um perfil mais rigoroso estabelecido pelo LDL-c homogêneo – com migração inter-subgrupos maior ; isso seria compatível com uma melhor sensibilidade clínica? (tabela 10).

Quando agora da associação do LDL-c homogêneo ao não HDL-c, percebemos uma semelhança encontrada na comparação anterior, onde teríamos: maiores valores para estratificação (diferenças simples), nos subgrupos 1 (-19,6 pontos) e 3 (+13,8 pontos), havendo maior simetria no subgrupo 2 (tabela 28).

Nosso entendimento em relação ao LDL-c homogêneo é de que sua maior restrição de resultados encontra-se no subgrupo 1 – justamente aquele do qual faria parte a maior parte dos pacientes utilizando estatinas, ou seja: seu uso parece apresentar-se com menor consistência quando comparado ao LDL-c Martin ou mesmo ao não HDL-c.

Já no subgrupo 3 apesar da mesma relação do que antes exposto para o subgrupo 1, a intensidade das discordâncias (duas a duas) foi menor e a proximidade entre elas um pouco melhor, mesmo assim sem recomendação do uso do LDL-c homogêneo nesse subgrupo – do qual fariam parte as pessoas sob a avaliação diagnóstica inicial.

Apenas dentro do subgrupo 2 o uso do LDL-c homogêneo nos traria a simetria ao LDL-c Martin – portanto em uma população que simultaneamente pudesse estar em condição diagnóstica ou de controle terapêutico, mas ainda associando-se adequadamente ao valores do não HDL-c.

Mesmo sob essa anterior avaliação, as medidas do não HDL-c seriam utilizadas mais como avaliação de agrupamento ao LDL-c Martin, mas com possível enfoque na descoberta de eventual divergência nos resultados entre eles, como por exemplo: LDL-c baixo e não HDL-c elevado, para assim podermos melhor avaliar as LPs aterogênicas num conjunto de maior repercussão. Pois seu melhor desempenho estaria em uma das duas situações – que podem ser encontradas de forma isolada ou mesmo associadas, respectivamente: LDL-c aparentemente referencial mas sob condução terapêutica (com presença de RR) e nas elevações dos TG (a partir de 200 mg/dL), porém com maior participação em valores > que 400 mg/dL – essas duas últimas tanto em situação diagnóstica ou de monitoramento (figura 8).

As relações entre o não HDL-c e a Apo B devem ser entendidas em um formato não apenas na métrica de valores aqui estabelecida (mg/dL), ao reforçarmos (novamente) os diferentes conceitos entre: conteúdo de colesterol transportado aos tecidos periféricos e o número de partículas de LPs que assim o realizem.

Importante anotarmos que há específicas relações entre concentrações das diferentes LPs e o risco da DCV, a seguir descritos: diminuição do LDL-c e da Apo B em 1 mg/dL (isoladamente) promoveriam respectivamente reduções de 0,5% e 0,6% no risco da DCV – num coeficiente aproximado entre as anteriores variáveis de uma

relação de 1,20 ou seja: a concentração da Apo B parece ser melhor indicador do risco para DCV (em monitoramento) que os valores do LDL-c (THANASSOULIS et al., 2014).

Mas as determinações da Apo B não são utilizadas em nossa rotina (laboratórios) com a mesma frequência que o LDL-c, mesmo que ainda para análise comparativa e/ou discricionária entre possíveis discordâncias apresentadas nos valores do LDL-c comparativamente ao do não HDL-c, isso poderia ser decorrência de alguns elementos, a seguir descritos: as metas terapêuticas são estabelecidas pelo LDL-c, a interpretação da Apo B não é bem compreendida – tanto pelos clínicos mas também pelos laboratórios, os VRs da Apo B ainda são fabricante-dependentes – o que nos parece fato marcadamente inadequado, ainda falta uma mais ampla harmonização em seus métodos analíticos e sua realização é restrita a poucos laboratórios – que presencialmente assim a realizam.

Ao avaliarmos os valores entre Apo B e não HDL-c (diferenças simples), encontramos diferenças nos subgrupos 1 (-28,7 pontos) e 2 (+30,3 pontos), havendo concordância nos valores somente no subgrupo 3 (tabela 28), tal situação inicialmente seria melhor compreendida ao entendermos que à medida que eleva-se o não HDL-c há uma tendência (não obrigatoriedade) em elevarem-se os valores da Apo B – notadamente em populações aonde haveria predomínio das LDL-c Tipo B (pequenas e densas), com maior prevalência em populações sob efeito da CMDH, nas quais o período pós-prandial (não jejum) somente a partir de 2017 passou a ser aceito e padronizado para esse fim (NORDESTGAARD et al., 2016).

O uso da Lp(a) mostrou-se desprovido de associação com o não HDL, isso considerando-se os seguintes aspectos: VR até 30 mg/dL e um ajuste entre o N total (1012) e o N amostral da Lp(a) (706). Tal ajuste foi realizado pois somente determinamos a Lp(a) em amostras que apresentaram-se discordantes (> que 10 mg/dL) no resultado LDL-c Martin quando comparado ao resultado LDL-c homogêneo (mesma amostra), assim percebemos haver pós ajuste 26,48% de resultados com valores da Lp(a) > que 30 mg/dL, o que é maior que a prevalência do não HDL-c (22,10%) - este quando em valores > que 160 mg/dL no subgrupo 3 (tabela 28).

Essa situação indicaria (inicialmente) que a Lp(a) melhor avaliasse a presença de uma outra subpopulação de LPs densas e aterogênicas – porém sob uma outra

repercussão clínica; agora associada ao aumento de eventos trombóticos fibrinogênio-dependentes (eventos duros) e/ou da estenose calcificante da válvula aórtica (ECVA).

Porém há aqui uma importante descrição que envolve os VRs da Lp(a), pois apesar de termos estabelecido em nosso trabalho que sua elevação inicia-se com valores > que 30 mg/dL, as descrições que estabelecem suas elevações não são consensuais – havendo nessas últimas limites que os descrevem como intervalos entre > que 50 mg/dL a > que 100 mg/dL, uma amplitude referencial extensa e que dificulta uma melhor abordagem no entendimento clínico (SAEEDI 2014).

Considerando-se que a participação da Lp(a) (nas elevações do LDL-c) estaria associada a uma variável que oscila entre 30% a 45% de seu valor (mg/dL) em conteúdo de colesterol transportado, teríamos que no resultado da Lp(a) em 30 mg/dL - valor limítrofe utilizado por nós, haveria pelo menos 9 mg/dL de acréscimo ao LDL-c.

Sendo que a partir de uma análise de discordância sobre a anterior diferença, obtida entre o LDL-c Martin e o LDL-c homogêneo, poderíamos ter pacientes com resultados elevados da Lp(a), razão pela qual escolhemos o valor de 10mg/dL como balizador dessa possível condição, a ser melhor avaliada pela determinação laboratorial da Lp(a).

Mesmo sob essa apresentação, a Lp(a) mostrou-se como variável de elevado valor de independência frente ao não HDL-c, mas podendo ser utilizada de forma segura para ampliarmos informações clínicas e em suas repercussões no perfil das LPs, principalmente na faixa etária 5; entre 51 a 60 anos (tabelas 31 a e 31b), aonde observa-se a maior prevalência de valores elevados da Lp(a) - contribuindo para uma mais ampla avaliação do risco da DCV, sob a ótica do RR e também do RO.

7 CONCLUSÕES

O LDL-c homogêneo mostrou-se com elevada reprodutibilidade analítica em toda sua faixa dinâmica, mas com diferenças na avaliação intergrupos, onde tivemos: 48% dos resultados LDL-c Martin (até 100 mg/dL) apresentam LDL-c homogêneo entre 101 e 130 mg/dL e 34% dos resultados LDL-c Martin (101 a 130 mg/dL) apresentam LDL-c homogêneo > que 130 mg/dL.

Tal situação teria duas análises: poderia desordenar diagnósticos e/ou condutas terapêuticas estabelecidas anteriormente pelo LDL-c Martin, ou seria vista como abordagem com maior valor de inclusão na análise do risco cardiovascular.

Análise da discordância entre o LDL-c Martin e o LDL-c homogêneo, (valores superiores a 10 mg/dL) foi crítica para a definição da Lp(a) elevada, estabelecendo nas 706 pessoas assim selecionadas as prevalências: 8,1% (31 a 50 mg/dL), 13,7% (51 a 100 mg/dL) e 4,4 % (> que 100 mg/dL), com maior participação no grupo feminino (62%) e com faixa etária entre 51 a 60 anos.

Essa abordagem anterior possibilitou encontrarmos 26% da população com Lp(a) superior a 30 mg/dL, situação que interfere na conduta terapêutica das estatinas e associa-se a maior risco de eventos cardiovasculares duros. Mas desvinculada da associação aos outros marcadores, com forte aspecto de independência.

A Apo B apresentou novos VRs, inclusive desvinculados da variável sexo, numa nova apresentação agrupada e assim escalonada: até 84 mg/dL (com LDL-c Martin até 100 mg/dL), 85 a 111 mg/dL (com LDL-c Martin 101 a 130 mg/dL) e superior a 111 mg/dL (com LDL-c Martin > que 130 mg/dL).

Correlação entre a Apo B e o LDL-c Martin demonstrou divergências na análise inter-subgrupos, assim descritas: 42% dos resultados LDL-c Martin (até 100 mg/dL) apresentam Apo B entre 85 a 111 mg/dL e 13% dos resultados LDL-c Martin (101 a 130 mg/dL) apresentam Apo B > que 111 mg/dL, conferindo a Apo B maior sensibilidade na análise do risco cardiovascular.

O uso da relação não HDL-c/Apo B indicou a presença de LPs pequenas e densas, principalmente subgrupo 1 do LDL-c (até 100 mg/dL), tendo o maior valor de inclusão (42,2%) quando comparativamente analisada aos outros marcadores.

8 PERSPECTIVAS FUTURAS

Sugerimos que novas abordagens no uso dos marcadores laboratoriais (aqui selecionados) sejam realizadas sob uma forte associação aos elementos clínicos (diagnósticos e prognósticos) e sob a orientação de serem estabelecidos modelos matemáticos – algoritmos de amplo poder de resolução, para com eles melhor entendermos aspectos que não sejam somente inclusos no diagnóstico ou na condução terapêutica convencionais, mas sobretudo na ampliação do conhecimento em como melhor prevenir e controlar as dislipidemias e suas resultantes evolutivas nas modalidades da DCV.

A participação laboratorial nesse processo deve ser melhor conduzida por métodos e/ou plataformas de automação que tenham sido amplamente validadas, sob um maior efeito de harmonização e com estudos de elevada consistência clínica – restringindo-se as diferenças críticas que hoje observamos, ampliando-se a confiança em resultados e tornando o uso de marcadores laboratoriais nas dislipidemias com maior poder discricionário.

REFERÊNCIAS

ABBOTT. Manual of methods Architect. **Abbott diagnostics Wiesbaden** 2007. 8p.

BANGALORE, S.; BREAZNA, A; DEMICCO, D. A.; WUN, C. C; MESSERLE, F .H. TNT Steering Committee and Investigators. visit-to-visit low density lipoprotein cholesterol variability anda risk of cardiovascular outcomes: insights from the TNT trial. **A. Am. Coll. Cardiol.**, v.65, n.15, p. 1539-48, 2015.

BIBBINS, D. K.; GROSSMAN, D. C.; CURRY, S. J. et al. US Preventive services task force. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US preventive services task force recommendation statement. **JAMA**, n.316, n.19, p. 1997-2007, 2016.

BITTNER, V. Non-high-density lipoprotein cholesterol and a cardiovascular disease. **Curr. Opin. Lipidol.**, v.14, n.4, p. 367-71, Aug. 2003.

COLE, T.G.; CONTOIS, J. H.; CSAKO, C.; MCCONNELL, J. P.; REMALEY, A.T.; DEVARAJ, S. et al. Association of apolipoprotein B and nuclear magnetic resonance spectroscopy derived LDL particle number with outcomes in 25 clinical studies: assessment by the AACC lipoprotein and vascular diseases division working group on best practices. **Clin. Chem.**, v.59, n.5, p.752–70, May 2013.

CONTOIS, J. H.; MCCONNELL, J. P.; SETHI, A. A.; CSAKO, G.; DEVARAJ, S.; HOEFNER, D. M. et al. Apolipoprotein B and cardiovascular disease risk: position statement from the AACC lipoproteins and vascular disease working group on best practices. **Clin. Chem.**, v. 55, n.3, p.407–19, Mar. 2009.

D'AGOSTINO, R. B. Sr; VASAN, R. S.; PENCINA, M. J.; WOLF, P. A.; COBAIN, M.; MASSARO, J. M. et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care the Framingham heart study. **Circulation.**, v.117, n.6, p.743-53, Feb. 2008.

ELSHAZLY, M. B.; MARTIN, S. S.; BLAHA, M. J.; JOSHI, P. H.; TOTH, P. P.; McEVOY, J. W. et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol, guideline targets, and population percentiles for secondary prevention in 1.3 million adults:the VLDL-2 study (very large database of lipids). **J. Am. Coll. Cardiol.** v.62, n.21, p.1960 –5, nov. 2013.

FERNANDEZ-FRIERA, L.; FUSTER, V.; LÓPEZ-MELGAR, B. et al. Normal LDL-cholesterol levels are associated with subclinical atherosclerosis in the absence of risk factors. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.70, n.24, p. 2979- 2991, Dec. 2018.

FRIEDWALD, W. T.; LEVY, R. I. FREDRICKSON, D. S. Estimation of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin. Chem.**, v.18, n.6, p.499 –502, jun. 1972.

HOLMES, M. V.; ASSELBERGS, F. W.; PALMER, T.M. et al. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. **Eur. Heart. J.**, v.36, n.9, p.539-50, Mar. 2015.

KHERA, A. V.; EVERETT, B. M.; CAULFIELD, M. P.; HANTASH, F. M.; WOHLGEMUTH, J.; RIDKER, P. M.; MORA, S. Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER trial (justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin). **Circulation**, v.129, n.6, p.635– 42, Feb. 2014.

KRONENBERG, F.; UTERMANN, G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. **J. Intern. Med.**, v. 273, n.1, p.6 –30, Jan. 2013.

LANGLOIS, M. R.; DESCAMPS, O.S.; VAN DER LAARSE, A.; WEYKAMP, C.; BAUM, H.; PULKKI, K. et al. Clinical impact of direct HDLc and LDLc method bias in hypertriglyceridemia. A simulation study of the EAS-EFLM collaborative project group. **Atherosclerosis**, v. 233, n.1, p.83–90, 2014.

MARTIN, S. S.; BLAHA, M. J.; ELSHAZLY, M. B. et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. **JAMA**, v.310, n.19, p.2061-8, 2013.

MASANA, L.; IBARRETXE, D.; HERAS, M.; CABRE, A.; FERRE, R.; MERINO, J. et al. Substituting non-HDL cholesterol with LDL as a guide for lipid-lowering therapy increases the number of patients with indication for therapy. **Atherosclerosis**, v.226, n.2, p.471–5, Feb. 2013.

MIIDA, T.; NISHIMURA, K.; OKAMURA, T.; HIRAYAMA, S.; OHMURA, H.; YOSHIDA, H. et al. A multicenter study on the precision and accuracy of homogeneous assays for LDL-cholesterol: comparison with a beta-quantification method using fresh serum obtained from non-diseased and diseased subjects. **Atherosclerosis**, v.225, n.1, p.208–15, Nov. 2012.

MILLER, W. G.; MYERS, G. L.; SAKURABAYASHI, I.; BACHMANN, L. M.; CAUDILL, S. P.; DZIEKONSKI, A. et al. Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures. **Clin. Chem.**, v.56, n.6, p.977–86, Jun. 2010.

MORA, S.; RIFAI, N.; BURING, J. E.; RIDKER, P. M. Comparison of LDL cholesterol concentrations by Friedewald calculation and direct measurement in relation to cardiovascular events in 27,331 women. **Clin. Chem.** v.55, n.5, p.888–94, May 2009.

MORA, S.; BURING, J. E.; RIDKER, P. M. Discordance of low density lipoprotein (LDL) cholesterol with alternative LDL-related measures and future coronary events. **Circulation**, v.129, n.5, p.553-61, Feb. 2014.

NORDESTGAARD, B. G.; CHAPMAN, M. J.; RAY, K.; BOREN, J.; ANDREOTTI, F.; WATTS, G. F. et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. **Eur. Heart J.**, v.31, n.23, p.2844–53, 2010.

NORDESTGAARD, B. G.; LANGSTED, A. Lipoprotein(a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. **J. Lipid. Res.**, v.57, n.11, p.1953–75, Nov. 2016.

NORDESTGAARD, B. G.; LANGSTED, A.; MORA, S.; KOLOVOU, G.; BAUM, H.; BRUCKERT, E. et al. European atherosclerosis society (EAS) and the european federation of clinical chemistry and laboratory medicine (EFLM) consensus panel. Fasting is not routinely required for a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the european atherosclerosis society and european federation of clinical chemistry and laboratory medicine. **Clin. Chem.**, v.62, n.7, p.930–46, Jul. 2016.

OLIVEIRA, M. J.; VAN DEVENTER, H. E.; BACHMANN, L. M.; WARNICK, G. R.; NAKAJIMA, K.; NAKAMURA, M. et al. Evaluation of four different equations for calculating LDL-C with eight different direct HDL-C assays. **Clin. Chim. Acta**, v.423, p.135– 40, Aug. 2013.

PECHLANER, R.; TSIMIKAS, S.; YIN, X.; WILLEIT, P.; BAIG, F.; SANTER, P. et al. Very-low-density lipoprotein-associated apolipoproteins predict cardiovascular events and are lowered by inhibition of APOC-III. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.69, n.7, p.789 – 800, Feb. 2017.

PENCINA, M. J.; D'AGOSTINO, R. B.; ZDROJEWSKI, T. et al. Apolipoprotein B improves risk assessment of future coronary heart disease in the Framingham Heart Study beyond LDL-C and non-HDL-C. **Eur. J. Prev. Cardiol.**, v.22, n.10, p.1321–7, 2015.

RAMJEE, V.; SPERLING, G. L. S.; JACOBSON, T. A. Non–high-density lipoprotein cholesterol versus apolipoprotein B in cardiovascular risk stratification: do the mater. **J. Am. Coll. Cardiol.** v.58, p.457-463, 2011.

RAMASAMY I. Update on the laboratory investigation of dyslipidemias. **Clin. Chim. Acta**, v.479, p.103–25, 2018.

ROBINSON, J.G.; WANG, S.; JACOBSON, T. A. Meta-analysis of comparison of effectiveness of lowering apolipoprotein B versus low-density lipoprotein cholesterol and nonhigh-density lipoprotein cholesterol for cardiovascular risk reduction in randomized trials. **Am. J. Cardiol.**, v.110, n.10, p.1468 –76, 2012.

ROCHE. Manual of metohods Cobas Integra 400/800. **Roche diagnostics Mannheim**. v.6, p.15-30, 2013.

ROCHE. User manual Cobas Integra 400/800. **Roche diagnostics Mannheim d-68305**, v.2.4, p.4-85, 2006.

ROSENSON, R. S.; UNDERBERG, J. A. Systematic review: Evaluating the effect of lipid-lowering therapy on lipoprotein and lipid values. **Cardiovasc. Drugs Ther.**, v.27, n.5, p. 465-79, 2013.

ROTH, G. A.; JOHNSON, C. O.; ABATE, K. H.; ABD-ALLAH, F.; AHMED, M.; ALAM, T. et al. The burden of cardiovascular diseases among US States, 1990-2016. **JAMA Cardiol.**, v.3, n.5, p.:375-389, 2018.

SAEEDI, R.; LI, M.; ALLARD, M.; FROHLICH, J. Marked effects of extreme levels of lipoprotein(a) on estimation of low density lipoprotein cholesterol. **Clin. Biochem.**, v.47, n.12, p.1098 –9, 2014.

SANDHU, P. K.; MUSAAD, S. M.; REMALEY, A. T.; BUEHLER, S.S.; STRIDER, S.; DERZON, J. H. et al. Lipoprotein biomarkers and risk of cardiovascular disease: a laboratory medicine best practices (LMBP) systematic review. **J. Appl. Lab. Med.**, v.1, n.2, p.214 –29, 2016.

SATHIYAKUMAR, V.; PARK, J.; GOLOZAR, A.; LAZO, M.; QUISPE, R.; GUALLAR, E. et al. Fasting versus nonfasting and low density lipoprotein cholesterol accuracy. **Circulation**, v.137, n.1, p.10 –9, 2018.

SILVERMAN, M. G.; FERENC, B.A.; IM, K. et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. **JAMA**, v.316, n.12, p.1289-97, 2016.

SIEMENS. Laboratory procedure manual. **Siemens diagnostics Marburg D35000** 2013. 14p.

SNIDERMAN, A.D.; ISLAM, S.; YUSUF, S.; MCQUEEN, M. J. Discordance analysis of apolipoprotein B and non-high density lipoprotein cholesterol as markers of cardiovascular risk in the INTERHEART study. **Atherosclerosis**, v.225, n.2, p.444 – 9, 2012.

STEFFEN, B. T.; GUAN, W.; REMALEY, A. T. et al. Use of lipoprotein particle measures for assessing coronary heart disease risk post-american Heart Association / American College of Cardiology Guidelines: The multi-Ethnic study of atherosclerosis. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v.35, n.2, p.448-454, 2015.

THANASSOULIS, G.; WILLIAMS, K.; YE, K. et al. Relations of change in plasma levels of LDL-c, non HLD-c, and Apo B with risk reduction from statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. **J. Am. Heart Assoc.** v.3, n.2, e000759, 2014.

TIBREWALA, A.; JIVAN, A.; OETGEN, W. J.; STONE, N. J. A Comparative Analysis of Current Lipid Treatment Guidelines: nothing stands still. **J. Am. Coll. Cardiol.** v. 71, n.7, p.794-799, 2018.

TSIMIKAS, S. Lipoprotein(a): Novel target and emergence of novel therapies to lower cardiovascular disease risk. **Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.**v.23, n.2, p.157-164, 2016.

VARBO, A.; BENN, M.; TYBJARG-HANSEN, A.; JORGENSEN, A. B.; FRIKKE-SCHMIDT, R.; NORDESTGAARD, B. G. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.61, n.4, p.427–36. 2013.

VAN DEVENTER, H. E.; MILLER, W. G.; MYERS, G. L.; SAKURABAYASHI, I.; BACHMANN, L. M.; CAUDILL, S. P. et al. Non-HDLcholesterol shows improved accuracy for cardiovascular risk score classification compared to direct or calculated LDL cholesterol in a dyslipidemic population. **Clin. Chem.** v.57, n.3, p.490 –501, 2011.

VESPER, H. W.; WILSON, P. W.; RIFAI, N. A message from the laboratory community to the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel IV. **Clin. Chem.** v.58, n.3, p.523–7, 2012.

WILKINS, J. T.; LI, R. C.; SNIDERMAN, A.; CHAN. C.; LLOYD-JONES, D. M.; Discordance between apolipoprotein B and LDL-cholesterol in young adults predicts coronary artery calcification: the CARDIA study. **J. Am. Coll. Cardiol.** v. 67, n.2, p. 193-201, 2016.

WURTZ, P.; HAVULINNA, A. S.; SOININEN, P. et al, Metabolite profiling and a cardiovascular event risk: a prospective study of 3 population-based cohorts. **Circulation**, v.131, n.9, p. 774-85, 2015.

ANEXAR O TCLE, QUESTIONÁRIOS, FICHA CLÍNICA ou outros se for o caso.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA PARA PESQUISA:**

Título do projeto: Marcadores laboratoriais e risco cardiovascular, análise diagnóstica e comparativa: lipoproteína de baixa densidade com cálculo de Martin e método homogêneo, Apoproteína B

Nome:	Sexo: M() F()
Idade: RG:	Telefones: /
Endereço Residencial:	
Rua:	Número:
Bairro:	Cidade:
CEP:	Complemento:
Nome de outra pessoa para contato:	
Grau de parentesco:	
Telefones: /	

Justificativa e os Objetivos da Pesquisa: O(a) senhor(a) está sendo convidado a participar voluntariamente desta pesquisa. Há evidências científicas importantes que descrevem possível melhoria na avaliação do risco cardiovascular pelo uso associado do LDL-c método homogêneo e da Apo B, dessa forma poderíamos melhor definir e monitorar as pessoas que possam usar estatinas no tratamento das dislipidemias.

Descrição dos procedimentos:

- Consulta médica com médico.
- Coleta de sangue para análise laboratorial

Possíveis Riscos: Não há riscos que possam vincular-se a esse estudo

Possíveis Benefícios: Melhoria na condução terapêutica das estatinas

IMPORTANTE! Sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você poderá deixar de participar da pesquisa e retirar esse termo de consentimento, sem que haja qualquer prejuízo em sua relação com os pesquisadores e com a Instituição Universidade Estadual de Ponta Grossa. Mantém-se o sigilo e o caráter confidencial do trabalho sem expor sua identidade. Qualquer situação indesejada que aconteça em função da pesquisa será de responsabilidade dos pesquisadores e qualquer despesa eventual será custeada pelos mesmos.

Será fornecida uma via rubricada ao participante

Em caso de necessidade, entrar em contato com o **Pesquisador Responsável:**

Alceu de Oliveira Toledo Jr. – Telefone: 42-3226-2551 alceutoledo@hotmail.com

ou com a **Comissão de Ética em Pesquisa:**

COEP/UEPG – Av. Carlos Cavalcanti, 4748, CEP 84.030-900 Campus Universitário em Uvaranas, Bloco M. Sala 12 TELEFONE: (42) 3220-3108 / FAX: (42) 3220-3102 e-mails: coep@uepg.br (Coordenação) e seccoep@uepg.br (Secretaria)

Pesquisador principal, responsável pelo Projeto: Alceu de Oliveira Toledo Jr.

.....
Concordo/autorizo a participação na pesquisa
Sujeito da pesquisa

Ponta Grossa, / /

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
PONTA GROSSA - UEPG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Marcadores laboratoriais e risco cardiovascular, análise diagnóstica comparativa: lipoproteína de baixa densidade com cálculo de Martin e método homogêneo, apoproteína B.

Pesquisador: ALCEU DE OLIVEIRA TOLEDO JUNIOR

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 85573918.5.0000.0105

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Ponta Grossa

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.605.411

Apresentação do Projeto:

Marcadores laboratoriais e risco cardiovascular, análise diagnóstica comparativa: lipoproteína de baixa densidade com cálculo de Martin e método homogêneo, apoproteína B

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Estabelecer uma inovadora e resoluta abordagem clínico-laboratorial na avaliação laboratorial do risco cardiovascular

Objetivo Secundário:

Selecionar os perfis laboratoriais que melhor expressem sensibilidade e/ou especificidade clínicas na avaliação do risco cardiovascular

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não haverá riscos, pois somente haverá uso in vitro das amostras anteriormente coletadas para a realização do perfil lipídico, sem intervenções nas pessoas voluntárias.

Benefícios:

Melhor estratificação do risco cardiovascular pelo uso de novos marcadores laboratoriais; quer no

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748. UEPG, Campus Uvaranas, Bloco M, Sala 116-B

Bairro: Uvaranas

CEP: 84.030-900

UF: PR

Município: PONTA GROSSA

Telefone: (42)3220-3108

E-mail: coep@uepg.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
PONTA GROSSA - UEPG



Continuação do Parecer: 2.605.411

formato isolado ou associados em grupos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O uso da associação do LDL-c por método homogêneo e Apo B apresentaria melhor estratificação do risco cardiovascular, quando comparado ao uso único do LDL-c por cálculo de Martin.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Em anexo

Recomendações:

Enviar relatório final ao término do projeto

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1089341.pdf	11/04/2018 09:45:10		Aceito
Folha de Rosto	Assinatura.pdf	16/03/2018 10:48:21	ALCEU DE OLIVEIRA TOLEDO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	07/03/2018 15:00:09	ALCEU DE OLIVEIRA TOLEDO JUNIOR	Aceito
Outros	Questionario.pdf	07/03/2018 14:59:36	ALCEU DE OLIVEIRA TOLEDO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Aceite.pdf	07/03/2018 14:58:52	ALCEU DE OLIVEIRA TOLEDO JUNIOR	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	07/03/2018 14:58:35	ALCEU DE OLIVEIRA TOLEDO JUNIOR	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748. UEPG, Campus Uvaranas, Bloco M, Sala 116-B
 Bairro: Uvaranas CEP: 84.030-900
 UF: PR Município: PONTA GROSSA
 Telefone: (42)3220-3108 E-mail: coep@uepg.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
PONTA GROSSA - UEPG



Continuação do Parecer: 2.605.411

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PONTA GROSSA, 17 de Abril de 2018

Assinado por:
ULISSES COELHO
(Coordenador)

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748. UEPG, Campus Uvaranas, Bloco M, Sala 116-B
Bairro: Uvaranas CEP: 84.030-900
UF: PR Município: PONTA GROSSA
Telefone: (42)3220-3108 E-mail: coep@uepg.br