

- Robert Wexlei Mendes Lopes<sup>1</sup>
- Victor Rocha Lamego<sup>1</sup>
- Laís de Almeida<sup>1</sup>
- Soraia Chafia Naback de Moura<sup>1</sup>
- Giuliano Reder de Carvalho<sup>1</sup>
- Paula Rocha Chellini<sup>1</sup>
- Aline Corrêa Ribeiro<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Presidente Antônio Carlos – UNIPAC – Juiz de Fora – MG.

### RESUMO

**Introdução:** Estudos relatam uma forte ligação entre as dislipidemias e as ateroscleroses. Por esta razão, exames como o perfil lipídico são realizados rotineiramente com o intuito de prevenção e monitoramento dessas doenças. A lipoproteína de baixa densidade possui grande destaque por apresentar maior relação com fatores de risco para o desenvolvimento de doenças ateroscleróticas. Métodos diretos de obtenção dos valores dessa lipoproteína são confrontados com resultados obtidos usualmente na rotina, através de equações que fornecem valores estimados.

**Objetivo:** Comparar os métodos de diagnósticos utilizados para a obtenção da lipoproteína de baixa densidade através das Fórmulas de Friedewald e Martin com os resultados obtidos por metodologia automatizada, em pacientes atendidos em um Hospital Universitário de Juiz de Fora - MG. **Material e Métodos:** Foram coletadas amostras de sangue venoso para a obtenção do soro de 208 pacientes. Quantificaram-se os níveis de colesterol total, triglicerídeos e da lipoproteína de alta densidade para a obtenção da lipoproteína de baixa densidade através das equações de Friedewald e Martin.

**Resultados:** Há uma correlação positiva entre os resultados de lipoproteína de baixa densidade calculados pelos métodos de Martin e direto ( $p=0,916$ ), e uma correlação positiva entre os resultados pelos métodos de Friedewald e direto ( $p=0,915$ ). **Discussão:** Foi observada uma correlação positiva entre os valores de colesterol e de lipoproteína de baixa densidade pelas três metodologias. O método de Bland-Altman foi utilizado para comparação dos resultados obtidos pelas equações e pela metodologia direta. **Conclusão:** Ainda que as equações de Friedewald e Martin tenham apresentado boa correlação com a lipoproteína de baixa densidade medida por metodologia direta, estudos que relacionam doenças arteriais ateroscleróticas à lipoproteína de baixa densidade devem considerar a quantificação direta desta a fim de abranger os indivíduos com suas diversas especificidades.

Palavras-chave: Hipercolesterolemia, LDL-Colesterol, Lipoproteínas, Diagnósticos Laboratoriais, Aterosclerose.

### ABSTRACT

**Introduction:** Studies have reported a strong link between dyslipidemia and atherosclerosis. For this reason, exams such as the lipid profile are routinely performed for the prevention and monitoring of these diseases. Among the lipid indices, low density lipoproteins should be highlighted because due to their greater relation with risk factors for the development of atherosclerotic diseases. Therefore, direct methods of obtaining low density lipoproteins values, considered more accurate, are confronted with results usually obtained in the routine, through equations that provide estimated values. **Objective:** We compared the diagnostic methods used to obtain low density lipoproteins through the Friedewald and Martin formulas with the results obtained by automated methodology in patients attended at a University Hospital of Juiz de Fora – MG. **Material and Methods:** A total of 208 patients were recruited and venous blood samples were collected to obtain serum. The levels of total cholesterol, triglycerides and high density lipoprotein were quantified to obtain low density lipoproteins through the Friedewald and Martin equations. **Results:** A positive correlation between low density lipoproteins results has calculated by Martin and direct methods ( $p = 0.916$ ), and positive correlation between Friedewald results and direct ( $p = 0.915$ ). **Discussion:** We observed a positive correlation between the values of cholesterol and low density lipoproteins by the three methodologies. The Bland-Altman method has been used to compare the results obtained in search and methodology. **Conclusion:** Although the Friedewald and Martin equations have a good correlation with low density lipoproteins as measured by direct methodology, studies that relate atherosclerotic arterial diseases to low density lipoproteins should consider the direct quantification of this lipoprotein in order to cover individuals with their different specificities.

Key-words: Hypercholesterolemia, LDL-Cholesterol, Lipoproteins, Laboratory Diagnostics, Atherosclerosis.

✉ **Aline Ribeiro**  
Rua Prof. Clovis Jaguaribe, 248.  
Bom Pastor, Juiz de Fora – MG.  
CEP: 36021-700.  
☎ alinecorrearibeiro@yahoo.com.br

Submetido: 31/07/2019  
Aceito: 17/09/2019

## INTRODUÇÃO

A modernidade trouxe muitos benefícios e privilégios ao homem, no entanto, modificou seus hábitos e estilo de vida de forma significativa. O aumento do consumo de gorduras e açúcares provenientes principalmente de produtos industrializados, associado ao sedentarismo, resultou na elevação da prevalência de sobrepeso/obesidade e no aumento da incidência de doenças como diabetes e hipertensão arterial, alcançando números cada vez maiores.<sup>1</sup>

Das principais doenças resultantes desses maus hábitos, as arteriais ateroscleróticas e os consequentes distúrbios cardiovasculares ganham grande destaque, e a associação entre essas duas doenças vêm despertando nos pesquisadores o interesse em estabelecer a gênese da aterosclerose.<sup>2,3</sup> Sabe-se que as doenças ateroscleróticas possuem origens multifatoriais, cujos fatores genéticos e adquiridos, atuando em conjunto ou individualmente, podem determinar a ocorrência da aterosclerose.<sup>2,4</sup>

Estudos relataram uma forte relação entre as dislipidemias e a ocorrência de aterosclerose e, por esta razão, exames laboratoriais bioquímicos, como a dosagem do perfil lipídico, são realizados rotineiramente com o propósito de monitorar ou diagnosticar precocemente essa doença.<sup>2</sup> Dentre os índices lipídicos, a lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) se destaca devido sua grande importância no diagnóstico.<sup>5</sup> De acordo com alguns estudos, as LDL-c possuem uma maior correlação com o risco de ocorrência de aterosclerose do que o colesterol total (CT), sendo, portanto, mais utilizada como um dos marcadores da doença.<sup>5,6</sup>

Apesar da grande importância da LDL-c para a clínica médica, o cálculo dessa fração frequentemente é realizado de forma indireta na rotina laboratorial, através da aplicação da equação de Friedewald.<sup>7</sup> O modo como este índice é quantificado tem proporcionado discussões em todo o mundo, pelo fato desta equação apresentar algumas limitações em relação à sua aplicabilidade em certas doenças, como na hipertrigliceridemia, hiperlipidemia tipo III e hiperlipidemia secundária, e quando os pacientes não se apresentam em estado de jejum para a realização da coleta sanguínea.<sup>7-12</sup>

Outra metodologia utilizada para a quantificação da LDL-c de forma indireta é a fórmula de Martin et al<sup>33</sup>, cuja aplicabilidade é indicada para amostras de pacientes com valores de triglicéridos (TG) acima de 400 mg/dL ou pacientes que não apresentam estado de jejum no momento da coleta.<sup>13</sup>

Métodos diretos para a quantificação dessa fração do CT podem ser aplicados para um melhor diagnóstico das doenças ligadas à LDL-c, pois esses permitem a dosagem da lipoproteína mesmo com valores elevados de TG (até 1000 mg/dL) e a exclusão da necessidade de um jejum prolongado, além da diminuição da variação analítica,

por possuírem métodos de controle de qualidade, refletindo positivamente na clínica do paciente.<sup>14</sup>

Este estudo teve por objetivo comparar os métodos de diagnósticos utilizados para a obtenção da LDL-c através das Fórmulas de Friedewald e Martin, chamados métodos indiretos, com os resultados obtidos por metodologia automatizada, denominado de método direto em pacientes atendidos em um Hospital Universitário do município de Juiz de Fora- MG.

## MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização deste estudo descritivo transversal, foram recrutados 208 pacientes de ambos os sexos, entre 18 e 60 anos, em jejum por um período de 12 horas no momento da coleta sanguínea, atendidos em um Hospital Universitário do município de Juiz de Fora e que aceitaram participar da pesquisa e, portanto, assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE).

A pesquisa foi submetida e registrada em 25/05/2018 na Plataforma Brasil (CAAE 91584218.1.0000.5156) e o projeto aprovado em 03/09/2018 pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Presidente Antônio Carlos - UNIPAC, sob o número de parecer 2.870.661.

Os pacientes que participaram do estudo não tiveram amostras sanguíneas coletadas exclusivamente para a realização da pesquisa, ou seja, as quantificações lipídicas referentes ao estudo foram realizadas nas amostras de sangue venoso coletadas para os exames de rotina da dosagem do perfil lipídico, não agregando custos ao hospital.

Foram excluídos do estudo, pacientes com idade inferior a 18 ou superior a 60 anos, os que não permaneceram em jejum pelo período definido, os que não concordaram em preencher o TCLE e os pacientes que no momento da abordagem para entrevista e apresentação do TCLE se declararam não serem residentes no município de Juiz de Fora.

Os pacientes que se enquadraram nos critérios da pesquisa receberam orientações sobre objetivos da mesma e assinaram o TCLE, cientes da sua participação. Após o aceite, foram coletados cerca de 5,0mL de sangue venoso em tubo com ativador de coágulo e gel separador e as amostras foram tratadas e analisadas pelo pesquisador. Após a coagulação sanguínea, os soros foram separados através do processo de centrifugação das amostras em centrífuga CELM®, modelo LS-3 plus.

A quantificação dos parâmetros lipídicos no soro foi realizada através de kits prontos da Wiener lab®, em aparelho para ensaios bioquímicos da Wiener Lab®, modelo Ct600i.

## Determinação dos índices lipídicos nas amostras

O CT foi determinado por método enzimático (ação da colesterol-esterase), os TG por métodos enzimáticos através da ação da lipase lipoproteica e a fração HDL-c por método colorimétrico sem precipitação, utilizando o reagente monofásico.

A fração LDL-c foi obtida de três maneiras, sendo a primeira através da aplicação da equação de Friedewald, a segunda através da fórmula de Martin, onde a variável "x" está relacionada com os níveis de Não HDL-c e TG, com

valores entre 3,1 e 11,9 de acordo com a tabela de Martin et al<sup>13</sup>. As equações estão representadas na figura 1. A terceira forma de obtenção da fração LDL-c foi através da quantificação pelo método direto, por reação enzimática - colorimétrica.

Como controle de qualidade das análises de CT, TG, fração HDL-c e fração LDL-c por metodologia direta, foi utilizado o kit Standatrol S-E, Wiener Lab®. Os resultados foram analisados em gráficos fornecidos pelo próprio aparelho. As realizações de calibrações dos analitos que se fizeram necessárias foram realizadas utilizando calibradores específicos, fornecidos pelos próprios kits dos reagentes.

**(A)**

$$\text{LDL-c} = \text{CT} - \text{HDL-c} - \frac{\text{TG}}{5}$$

**(B)**

$$\text{LDL-c} = \text{CT} - \text{HDL-c} - \frac{\text{TG}}{\text{"X"}}$$

**Figura 1:** equação de Friedewald (A) e equação de Martin (B).

## Metodologia de análise de dados

Para a determinação do número amostral (n) foi aplicada a estatística segundo Moore.<sup>15</sup> Conforme levantamento, aproximadamente 780-790 pessoas são atendidas mensalmente no Laboratório de Análises Clínicas do HU-CAS-UFJF, gerando um "n" de 188 participantes, com 5% de erro amostral e nível de confiança de 95%.

No entanto, o n foi ampliado para 250 amostras devido à capacidade máxima do Kit adquirido - LDL Colesterol monofase AA. Nessa estimativa de participantes, foi realizada a amostragem por conveniência, e apenas 208 participaram da pesquisa realizada entre setembro e outubro de 2018.

Os métodos foram escolhidos conforme a distribuição dos dados, para testes paramétricos foram utilizadas análises de variância (ANOVA) considerando-se os dois métodos indiretos para dosagem de LDL-c, com um método referência automatizado e teste-t de *Student*; e para os testes não paramétricos, a correlação de Spearman, com os testes post-hoc apropriados. O teste estatístico de Bland-Altman foi aplicado para comparação entre os dois métodos indiretos com o método direto.<sup>16,17</sup>

Todas as análises foram realizadas com 5% de significância, utilizando-se o programa estatístico (SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*™, versão 24.0).<sup>16,17</sup>

## RESULTADOS

Foram analisadas 208 amostras de soro de pacientes participantes do estudo. Destes, 127 (61,1%) eram pacientes do sexo feminino.

A média ( $\pm$  desvio padrão) da idade dos participantes foi 46,7 ( $\pm 10,6$ ) anos. Avaliando individualmente os grupos, foi observada a média de 49,6 ( $\pm 8,8$ ) anos no grupo de

participantes com histórico de dislipidemia e a média de 44,8 ( $\pm 11,3$ ) anos no grupo de participantes sem histórico de dislipidemia (teste t de *Student*,  $t=3,5$ ;  $p<0,05$ ).

A tabela 1 mostra o número de pacientes e a classificação destes de acordo com os valores de LDL-c seguindo a Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC),<sup>18</sup> utilizando as fórmulas de Friedewald, Martin e valores obtidos pelo método direto.

Um dos voluntários avaliado no estudo (masculino, 36 anos) ao ter o LDL-c quantificado por métodos indiretos (Friedewald e Martin) apresentou resultados, segundo classificação da SBAC, nas faixas "desejável" e "limítrofe" respectivamente (126 mg/dL e 130 mg/dL). O mesmo voluntário, ao ter o LDL-c quantificado por metodologia direta, apresentou resultado de 89 mg/dL, passando então, a ser classificado na categoria "ótimo", segundo a SBAC.<sup>18</sup>

Outro participante, 39 anos, masculino, apresentou LDL-c nos valores de 114 mg/dL e 142 mg/dL segundo as equações de Friedewald e Martin, respectivamente. No entanto, o valor de LDL-c apresentado por metodologia direta foi de 72 mg/dL. Mudando, portanto, a classificação desse paciente de "ótimo" para "limítrofe" segundo valores de referência da SBAC quando utilizada a equação de Martin para o cálculo do LDL-c.<sup>18</sup>

Além disso, um terceiro voluntário (masculino, 46 anos) apresentou valores de LDL-c estimados pelas equações de Friedewald e Martin de 69 mg/dL e 79 mg/dL, respectivamente. Quando quantificado por metodologia direta, LDL-c apresentou um resultado de 119 mg/dL. Conferindo, portanto, a esse paciente, a classificação "desejável" e não "ótimo" como seria se avaliado pelas equações.

Utilizando o cálculo de coeficiente de correlação de postos de Spearman para a comparação dos valores de LDL-c obtidos pelo método direto com os obtidos pelos cálculos de Friedewald e Martin, pode-se dizer que há uma

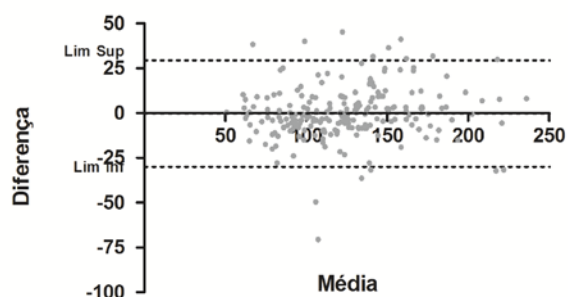
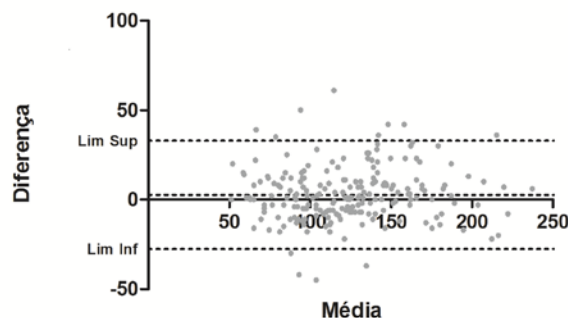
**Tabela 1:** quantitativo de pacientes e suas classificações segundo os valores de referência para LDL-c em cada método utilizado.

Valores Referência*	Friedewald (n)	Martin (n)	Método Direto (n)
Ótimo 100 mg/dL	63	62	63
Desejável 101- 129 mg/dL	68	57	62
Limítrofe 130-159 mg/dL	46	55	42
Alto 160- 189 mg/dL	20	23	30
Muito Alto > 190 mg/dL	11	11	11

**Nota:** \* valores de referência segundo SBAC (Sociedade Brasileira de Análises Clínicas); n = número de indivíduos.

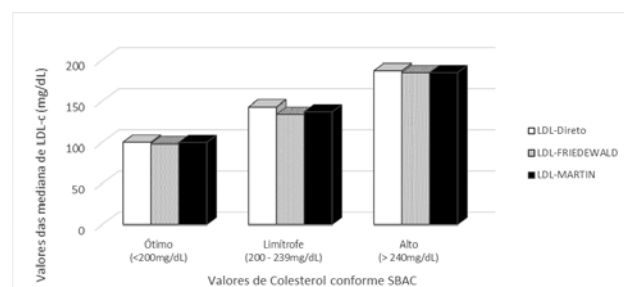
correlação positiva entre os resultados calculados pelo método de Martin e os resultados encontrados no método direto ( $p=0,916$ ), assim como entre os resultados calculados pelo método de Friedewald e os resultados encontrados no método direto ( $p=0,915$ ).

Avaliando-se os resultados encontrados, através do cálculo de Martin e dosagem direta, pela metodologia de Bland-Altman (figura 2A) pode-se perceber que 92,8% dos resultados estavam dentro dos limites de dois desvios-padrões em relação à média. Quando os resultados encontrados pelo cálculo de Friedewald e dosagem direta foram comparados (figura 2B), pôde-se perceber que 94,2% dos resultados estavam dentro dos limites, porém, ambos abaixo dos 95% recomendados.<sup>17</sup>

**(A)****(B)****Figura 2:** resultados dos valores de LDL-c encontrados pelo método direto e pelo cálculo de Martin (A) e pelo cálculo de Friedewald (B), utilizando a estatística de Bland-Altman.

Ao analisar os valores encontrados de LDL-c pelos três

métodos (método direto, método Friedewald e método de Martin), de modo individual com os valores de CT, notou-se uma forte correlação positiva entre os valores, ou seja, quanto maior o valor de CT, maior o valor de LDL-c encontrado (Spearman,  $\rho=0,874$ ;  $p<0,01$  /  $\rho=0,932$ ;  $p<0,01$  /  $\rho=0,965$ ;  $p<0,01$  respectivamente). E apenas no grupo que apresentou valores de CT entre 200-239 mg/dL, houve diferença estatisticamente significativa para LDL-c quando calculado pelos três métodos (ANOVA,  $p<0,05$ ), conforme pode ser observado na figura 3.

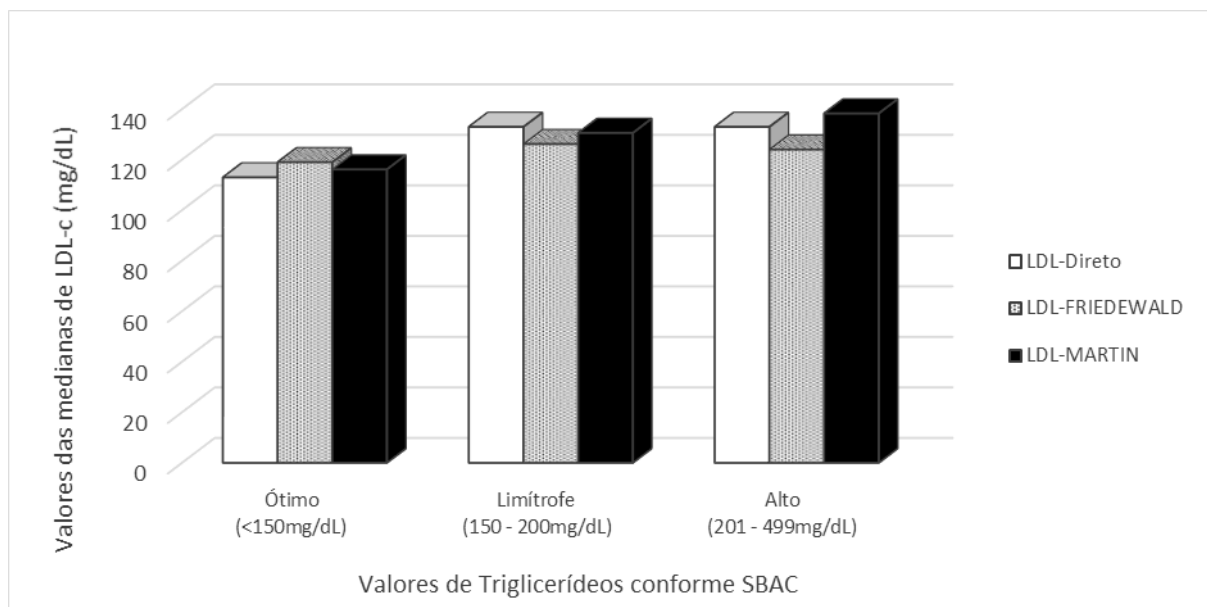
**Figura 3:** resultados dos valores das medianas do LDL-c obtidos através dos métodos direto e indiretos, agrupados conforme estratificação dos valores de colesterol total, segundo classificação da SBAC.

Ao realizar a mesma comparação utilizando os valores encontrados de LDL-c pelos três métodos (método direto, método Friedewald e método de Martin), divididos por faixas de concentração de TG, observou-se uma correlação muito fraca (Spearman,  $\rho=0,165$ ;  $p<0,017$  /  $\rho=0,078$ ;  $p<0,265$  /  $\rho=0,253$ ;  $p<0,01$  respectivamente) (Figura 4).

Os valores de TG também foram estratificados, conforme SBAC.<sup>18</sup> Em todos os grupos com TG, houve uma diferença estatisticamente significativa (ANOVA,  $p<0,05$ ). Nenhum paciente apresentou TG maior que 500 mg/dL, por isso, esta faixa não foi avaliada (figura 4).

## DISCUSSÃO

O número de pacientes com valor de LDL-c dentro do



**Figura 4:** resultados dos valores das medianas do LDL-c obtidos através dos métodos direto e indiretos, agrupados conforme estratificação dos valores de triglicéridos, segundo classificação da SBAC.

valor desejável foi maior no método que utiliza a fórmula de Friedewald quando comparado ao uso da dosagem direta e ao cálculo por Martin e para valores limítrofes foi maior no método que utiliza a fórmula de Martin quando comparado aos demais métodos, resultados estatisticamente significativos (tabela 1). Deste modo, pode-se observar que os resultados não são sempre concordantes e que algumas amostras são classificadas de modo diferente dependendo da forma como foi dosado ou calculado o valor de LDL-c.

Analisando os resultados encontrados através do método direto e dos cálculos indiretos, utilizando a metodologia de comparação de Bland-Altman, observou-se que a média da diferença entre os métodos Martin e direto é muito próxima de zero (-0,23), evidenciando que, em média, o método de Martin apresenta resultado 0,23 mg/dL maior que o método direto. E em relação dos métodos Friedewald e direto, a média da diferença foi de 2,67, significando que o método de Friedewald, em média, apresenta resultados 2,67 mg/dL menor que o método direto.

Os resultados confrontam com os encontrados por Larsson et al<sup>19</sup> em seus estudos, onde encontraram concordância entre os métodos, no entanto, seus resultados apontaram valores até 10% mais baixos no LDL-c por metodologia direta quando comparada à equação de Friedewald. Acredita-se que os resultados obtidos na quantificação dos TG possam interferir significativamente na equação de Friedewald, justificando a discordância dos resultados.

Os métodos de quantificação indireta apresentaram correlação positiva com o método de dosagem direta, onde 92,8% dos resultados estão dentro dos limites quando comparando a equação de Martin com o método direto e 94,2% dos resultados, quando comparando a

equação de Friedewald com o método direto, mostrando que os resultados são concordantes em sua maioria.

Ao analisar a figura 4, nota-se que os valores de LDL-c apresentaram-se mais elevados quando se utilizou a equação de Friedewald em amostras com TG nos valores <150 mg/dL quando comparado às outras metodologias. Nas amostras que apresentaram níveis elevados de TG entre 201 e 499 mg/dL, observaram-se níveis de LDL-c menores pela equação de Friedewald quando comparado ao método direto, corroborando com os resultados encontrados por Vieira et al<sup>20</sup> em seus estudos.<sup>20</sup>

Variações de resultados impactam de forma significativa na clínica médica, uma vez que concedem classificações diferentes aos pacientes segundo os valores de referência, alterando, conseqüentemente, a conduta do médico ao diagnosticar e tratar esses indivíduos. Esses achados são semelhantes ao estudo de Vieira et al<sup>20</sup> que evidenciaram pacientes com mudanças de classificação quanto aos valores de referência para LDL-c, ao serem analisados por metodologias diferentes.<sup>20</sup>

Subestimar valores de LDL-c, como encontrados ao comparar os resultados obtidos pela equação de Friedewald com o método direto, traz aos profissionais de saúde tranquilidade quanto à clínica dos pacientes, resultando assim, em subtratamentos.

Resultados discrepantes como visto no estudo trazem preocupação quanto à concordância e, portanto, a utilização das equações em pacientes da rotina laboratorial quando não avaliadas condições quem possam trazer resultados não verdadeiros.

Ao analisar os valores encontrados de LDL-c pelos três métodos, de modo individual com os valores de CT, observa-se forte correlação positiva entre os valores, ou seja, quanto maior o valor de CT, maior o valor de LDL-c encontrado. Os resultados encontrados são discordantes



dos que foram encontrados por Ilanchezhian e Vanaja.<sup>21</sup> A diferença de resultados deve-se provavelmente, a quantificação dos demais analitos utilizados nas equações e em especial a diferença das populações voluntárias participantes do estudo. Para esse estudo, os valores de CT foram estratificados segundo os valores recomendados pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC).<sup>18</sup>

Ao realizar a mesma comparação utilizando os valores encontrados de LDL-c pelos três métodos (método direto, método Friedewald e método de Martin), divididos por faixas de concentração de TG, observou-se uma correlação muito fraca. Nos estudos de Kurniawan e Martin,<sup>22,23</sup> foram observadas diferenças significativas dos valores de LDL-c pelos três métodos.<sup>22,23</sup>

Nas amostras que apresentaram níveis elevados de TG, observou-se níveis de LDL-c menores pela equação de Friedewald quando comparado ao método direto, corroborando com os resultados encontrados por Vieira et al<sup>20</sup> em seus estudos.<sup>20</sup>

Os triglicerídeos influenciam diretamente nos resultados que serão obtidos utilizando-se Friedewald ou Martin. Variações em qualquer uma das frações que compõem as equações, irão impactar diretamente nos resultados de LDL-c, influenciando muitas das vezes, negativamente na clínica dos pacientes. O LDL-c obtido por medição direta, no entanto, oferece aos profissionais de saúde maior confiança quanto aos seus resultados, visto que sua obtenção independe da dosagem de outras frações.

## CONCLUSÃO

As equações de Friedewald e Martin apresentam boa correlação com o LDL-c medido por metodologia direta na população em geral. No entanto, negligenciar resultados com tamanha discrepância como os que foram apresentados nesse estudo, poderia trazer um grande prejuízo à saúde da população quando tratada em grande escala, visto que, um número elevado de pacientes deixaria de receber o tratamento adequado por consequência de resultados não fidedignos à clínica do paciente.

Ainda que a maioria dos estudos que buscam relação entre as doenças arteriais ateroscleróticas com valores elevados de LDL-c utilizem equações, em especial a de Friedewald em suas pesquisas, estudos baseados na medição direta do LDL-c podem ser considerados, buscando abranger a segurança e a confiabilidade nos resultados dos mais diversos indivíduos, sejam qual forem suas especificidades.

## FINANCIAMENTO

Recurso próprio dos autores.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Não há conflito de interesse.

## REFERÊNCIAS

1. Barbalho SM, Bechara MD, Quesada K, et al. Síndrome metabólica, aterosclerose e inflamação: tríade indissociável. *J Vasc Bras*. 2015; 14(4):319-27.
2. Sitrângulo Junior SJ, Silva ES. Doença aterosclerótica carotídea. *J Vasc Bras*. 2018; 17(3):179-83.
3. Costa CPA, Machado DC, Oliveira GGP. Estilo de vida como fator de prevenção da aterosclerose. *Caderno de Med*. 2019; 2(2).
4. Carapeto C, Montanari F, Pinela LM. Alimentação e aterosclerose: um artigo informativo. *Rev Bras de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*. 2017; 11(69):755-63.
5. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras de Cardiol*. 2017; 109(2).
6. Motta VT. *Bioquímica clínica para o laboratório: princípios e interpretações*. 5. ed. Rio de Janeiro: Medbook; 2009.
7. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chemis*. 1972; 18:499-502.
8. Jongseok L, Jang S, Jeong H. Validation of the Friedewald formula for estimating low density lipoprotein cholesterol: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2009 to 2011. *Korean J Intern Med Archive*. 2018.
9. Jialal I, Inn M, Siegel D, Devaraj S. Underestimation of low density lipoprotein-cholesterol with the Friedewald Equation versus a direct homogenous low density lipoprotein-cholesterol assay. *Lab. Medicine*. 2017; 48(3):220-24.
10. Olga AH, Alcántara TS, Sánchez JB. Bajos niveles de triglicéridos no afectan el cálculo de lipoproteínas de baja densidad por la fórmula de Friedewald. 2017; 64(3):110-13.
11. Sathiyakumar V, Golozar A, Lazo M. Comparison of the novel method versus the Friedewald equation in estimating low-density lipoprotein-cholesterol based on fasting status. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(11):1697.
12. Biyik I, Isiksacan N, Koser M. Comparison of alternative formulas for low density lipoprotein cholesterol measurement with Friedewald formula. *Am J of Cardiol*. 2018; 121(8):104-5.

13. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Brinton EA, Toth PP, McEvoy JW. Friedewald-Estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *J Am Col Cardiol.* 2013;732-9.
14. National cholesterol education program. Third report of the expert panel on detection evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults; 2013 [citado em 2018 Mar 4]. Disponível em: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/management-blood-cholesterol-in-adults>.
15. Moore DAS. Estatística básica e sua prática. 6a ed. Rio de Janeiro: LTC; 2014.
16. Sokal, RR e Rohlf FJ. Biometry: the principles of statistics in biological research. New York: Freeman; 1995.
17. Giavarina D. Understanding Bland Altman analysis: biochemia medica. 2015; 25(2):141-51.
18. Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC). Consenso Brasileiro para a Normatização da Determinação Laboratorial do Perfil Lipídico. 2016, versão1.13. [acesso em 2018 Mar 4] Disponível em: [http://www.sbac.org.br/wp-content/uploads/2017/09/ConsensoOficial\\_PerfilLipidico\\_2016\\_v13.pdf](http://www.sbac.org.br/wp-content/uploads/2017/09/ConsensoOficial_PerfilLipidico_2016_v13.pdf)
19. Larsson A, Hagström E, Nilsson LE, Svensson MK. Treatment target reclassification of subjects comparing estimation of low-density lipoprotein cholesterol by the Friedewald equation and direct measurement of LDL-cholesterol. *Upsala J Med Sci.* 2018; 123(2):94-9.
20. Vieira PL, Araujo GN, Telo GH. Valores de LDL-colesterol estimados pela equação de Friedewald são afetados pelo controle do diabetes. *Intern J Cardiovasc Sci.* 2016; 29(5):348-54.
21. Ilanchezhian T, Vanaja R, Rajagopalan B. Comparative study of the estimation of LDL cholesterol by the direct method and Friedewald equation in secondary hyperlipidemia. *Intern J Pharmac Sci Research.* 2016; 7(11):4632-6.
22. Kurniawan LB, Windarwati W, Budi M. Analysis of LDL-c measurement using direct and Friedewald formula in type 2 diabetes mellitus patients. *Indon J Clin Pathol Medical Lab.* 2018; 24(3):255-57.
23. Martin SS. Calculating LDL cholesterol in familial combined hyperlipidemia: out with the old, in with the new? *Atherosclerosis.* 2018; 277:172-7