

Interferência do Jejum no Perfil Lipídico: Uma Revisão Sistemática

Fast Interference In Lipid Profile: A Systematic Review

Letícia Pereira Dias Arruda^{1*}, Patrícia Guedes Garcia²

¹ Estudante do Programa de Pós – Graduação em Análises Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – SUPREMA.

² Doutora, Professora da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – SUPREMA.

*Letícia Pereira Dias Arruda. E-mail: pdias.leticia@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Avaliar criticamente, através de uma cuidadosa revisão da literatura científica, se existem diferenças significativas na dosagem do perfil lipídico em amostras de sangue coletadas com e sem jejum. **Método:** Foram analisados estudos publicados originalmente na língua inglesa e indexados nos últimos 5 anos. Os critérios de inclusão e exclusão foram aplicados livre e independentemente por um revisor, que julgou os estudos selecionados a partir dos pontos levantados em cada item exposto (tabela 1). **Resultados:** Fizeram parte do escopo desta revisão 5 estudos, que preencheram os critérios de seleção. Os estudos utilizados foram analisados quanto aos valores de colesterol total, lipoproteínas de alta densidade (HDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e triglicérides dosados nos estados de jejum e sem jejum. Nos estudos analisados o HDL e colesterol total mantiveram-se constantes, o LDL apresentou diminuição na concentração e os triglicérides apresentou aumento na concentração entre o estado de jejum e o estado sem jejum. **Conclusão.** Esta revisão confirma a premissa apresentada por diretrizes e consensos mundiais recentes sobre a não obrigatoriedade do jejum para a realização do perfil lipídico, tendo em vista que não foram encontradas diferenças significativas entre as dosagens realizadas com jejum e sem jejum, e mesmo para os parâmetros que apresentaram alguma divergência, esta não implica em alterações clínicas relevantes, sendo necessário apenas realizar um pequeno ajuste nos valores de referência para o estado sem jejum.

Palavras-chave: Jejum; Lipoproteínas; Colesterol.

ABSTRACT

Objective: To critically evaluate, through a careful review of the scientific literature, whether there are significant differences in the lipid profile dosage in fasted and non-fasting blood samples. **Methods:** Studies originally published in the English language and indexed in the last 5 years were analyzed. The inclusion and exclusion criteria were applied freely and independently by a reviewer, who judged the selected studies from the points raised in each item exposed (table 1). **Results:** The scope of this review included 5 studies that met the selection criteria. The studies used were analyzed for the values of total cholesterol, high density lipoproteins (HDL), low density lipoproteins (LDL) and triglycerides dosed in the fasting and non-fasting states. In the studies analyzed, HDL and total cholesterol remained constant, LDL decreased in concentration and triglycerides increased in concentration between fasting and non-fasting state. **Conclusions:** This review confirms the premise presented by recent worldwide guidelines and consensus on the fact that fasting is not mandatory for the lipid profile, considering that no significant differences were found between fasting and non-fasting dosages, and even for the parameters that presented some divergence, it does not imply relevant clinical alterations, being necessary only to make a small adjustment in the reference values for the state without fasting.

Keywords: Fasting; Lipoproteins; Cholesterol.

INTRODUÇÃO

O perfil lipídico padrão é composto pela determinação sérica do colesterol total, lipoproteínas de alta densidade (HDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL), lipoproteínas de não alta densidade (não-HDL), lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e triglicerídeos^{1,2}. Estes parâmetros são utilizados na clínica para avaliação de risco de doença coronária aterosclerótica e dislipidemias^{1,3,4}.

Por muitos anos, a literatura e as normas técnicas vigentes estabeleciam que a dosagem do perfil lipídico fosse realizada em amostras de sangue coletadas em jejum de 12 horas^{1,5,6}. Estudos recentes apontam que a dosagem do perfil lipídico sem jejum retrata de forma mais eficaz o potencial risco cardiovascular, uma vez que o paciente se encontra no estado alimentado na maior parte do dia^{7,8}.

A Sociedade Dinamarquesa de Bioquímica Clínica (2009), o Instituto Nacional de Excelência Clínica do Reino Unido (2014), a Sociedade Europeia de Aterosclerose e a Federação Europeia de Química Clínica e Medicina Laboratorial (2016), recomendam a não obrigatoriedade do jejum para a dosagem do perfil lipídico^{2,9,10,11}. No entanto, o Colégio Americano de Cardiologia/Associação Americana do Coração (ACC/AHA) divulgou uma diretriz, em 2013, apresentando preferência por utilizar amostras em jejum para a dosagem do perfil lipídico^{12,13}.

Em dezembro de 2016, a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica (SBPC), o Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC/DA), a Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC), a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) elaboraram o “Consenso Brasileiro para a Normatização da Determinação Laboratorial do Perfil Lipídico” que aborda a flexibilização do jejum para avaliação do perfil lipídico, cujas principais vantagens e motivações visam à praticidade de coleta para o paciente; segurança na coleta principalmente para diabéticos em insulino terapia, gestantes, crianças e idosos; maior amplitude de horários para a coleta de sangue o que reduz o congestionamento no período da manhã nos laboratórios⁷.

Devido a controvérsias sobre o assunto, o presente estudo tem como objetivo avaliar criticamente, através de uma cuidadosa revisão da literatura científica, se existem diferenças significativas na dosagem do perfil lipídico em amostras de sangue coletadas com e sem jejum.

MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática cuja pesquisa foi realizada na base de dados Medline. Foram analisados estudos publicados originalmente na língua inglesa e indexados

nos últimos 5 anos. A estratégia de busca utilizou a combinação dos descritores Fasting, Fasting Time, Lipoproteins. Para identificar os delineamentos dos estudos, foram empregados os termos randomized controlled trial, observational study e clinical trial.

Os critérios de inclusão e exclusão foram aplicados livre e independentemente por um revisor, que julgou os estudos selecionados a partir dos pontos levantados em cada item exposto (Figura 1).

RESULTADOS

Foram identificados 34 estudos envolvendo tempo de jejum e lipoproteínas, contudo apenas 5 fizeram parte do escopo desta revisão.

A Figura 1 apresenta o fluxograma utilizado para a seleção dos artigos que foram analisados.

Os estudos utilizados foram analisados quanto aos valores de colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos dosados nos estados de jejum e sem jejum e os valores encontrados pelos autores foram organizados na Tabela 2.

Nos estudos analisados o HDL e colesterol total mantiveram-se constantes ou tiveram variações muito pequenas, o LDL apresentou diminuição na concentração e os triglicerídeos apresentou aumento na concentração entre o estado de jejum e o estado sem jejum.

DISCUSSÃO

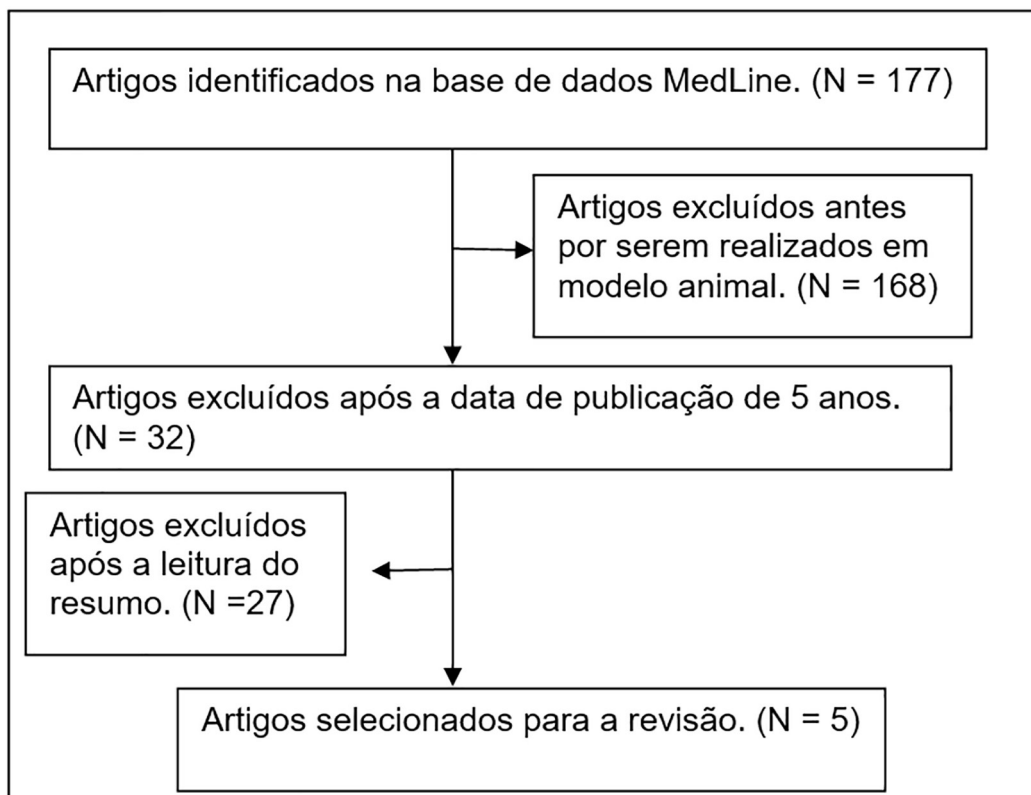
Os resultados ratificam a premissa, apresentada por diretrizes mundiais, de que a dosagem do perfil lipídico sem jejum pode ser utilizada para avaliação e tomada de decisão clínica, uma vez que não há diferenças significativas nas dosagens dos parâmetros em jejum e sem jejum^{14,15,16,7}.

Os estudos analisados encontraram variações muito semelhantes entre os estados de jejum e sem jejum para os exames constituintes do perfil lipídico. Os parâmetros HDL e colesterol total mantiveram-se constantes ou tiveram variações muito pequenas entre os dois estados de jejum^{2,14,16,17,18}. Em contrapartida, o LDL e os triglicerídeos apresentaram, respectivamente, diminuição e aumento na concentração no estado sem jejum^{14,17,16,17,18}.

A maioria dos estudos utilizaram pacientes adultos e aparentemente saudáveis^{16,17,18}. No entanto, as mesmas variações foram observadas em pacientes hospitalizados após síndrome coronariana aguda (SCA), fato este evidenciado por Steen et al., (2017) que pesquisou o impacto do jejum na avaliação de pacientes após hospitalização por SCA. Este estudo comprovou que embora o jejum afete as medições dos parâmetros lipídicos, a variação é pequena e clinicamente insignificante, tanto após a SCA quanto durante o acompanhamento destes pacientes¹⁴. O mesmo foi

Tabela 1. Critérios de inclusão e exclusão dos artigos

Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
Estudos observacionais (transversais, caso-controle e coorte)	Revisão de literatura
Publicado nos últimos 5 anos	Estudos de intervenção
Em inglês	
Pacientes que foram avaliados quanto ao Colesterol total, HDL, LDL e Triglicérides nos estados de jejum e sem jejum	

**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção dos estudos

observado em pacientes diabéticos, para os quais os parâmetros lipídicos apresentaram o mesmo padrão de alteração após a ingestão. Apesar dos pacientes diabéticos apresentarem níveis mais elevados de triglicérides e LDL que os pacientes saudáveis, a variação encontrada entre os estados de jejum e não jejum foram muito semelhantes nos dois grupos¹⁶. Estes dados fundamentam as recentes diretrizes e consensos que normatizam a flexibilização do perfil lipídico inclusive em pacientes que estejam em quadros de SCA e em pacientes diabéticos⁷.

Uma das motivações para a flexibilização do jejum para a determinação do perfil lipídico é aumentar a adesão das crianças na realização deste exame, uma vez que ao aplicar a exigência do jejum em crianças é mais difícil do que para adultos, devido à maioria não estar em jejum antes de uma visita de rotina ao médico, sendo necessário programar a realização do exame para outro dia^{7,19}. O estudo realizado por Szternel L et al., (2018), mostrou que não houve diferenças significativas entre as concentrações da maioria dos

parâmetros lipídicos em crianças, em ambos estados de jejum, com exceção dos triglicérides e do LDL. Mesmo para estes parâmetros, as alterações foram clinicamente insignificantes e não impactariam na tomada de decisão clínica⁷. Alguns estudos semelhantes ressaltam a importância de determinar valores de referência mais precisos para as crianças no intuito de reduzir resultados falsos positivos e negativos em crianças^{7,19}.

O Consenso Brasileiro para a Normatização da Determinação Laboratorial do Perfil Lipídico de 2016 estipula que o LDL pode ser dosado diretamente ou calculado pelas fórmulas de Friedewald ou Martin. No entanto, deve-se levar em consideração as limitações para o uso da fórmula de Friedewald tais como dosagens realizadas em jejum e triglicérides abaixo de 400mg/dL. Para as dosagens realizadas sem jejum recomenda-se a dosagem direta do LDL ou estimação pela fórmula de Martin^{7,20}. A maioria dos estudos analisados apresentou apenas um resultado de LDL por paciente que foi dosado diretamente ou estimado pela fórmula de Friedewald, com

Tabela 2. Comparações das concentrações de triglicerídeos, LDL, HDL e colesterol total entre vários estudos.

Estudos	Pacientes	Intervenções e métodos	Comparação entre as concentrações em jejum e não jejum				Resultados
			LDL Coles-terol	HDL Colesterol	Triglicerídeos	Colesterol total	
Steen <i>et al.</i> (2017) ¹⁴	4.177 pacientes do estudo PROVE IT-TIMI 22.	1938 pacientes destes pacientes não estavam em jejum e 2199 pacientes estavam em jejum.	111,4 (30,4) mg/dL x 106,8 (28,6) mg/dL	39,8 (10,7) mg/dL x 40,3 (11,1) mg/dL	167,2 (92,4) mg/dL x 186,4 (113,2) mg/dL	183,1 (34,6) mg/dL x 182,2 (34,4) mg/dL	Foram encontradas diferenças significativas para LDL e triglicerídeos. Os níveis foram 4,6 mg / dL (p <0,001) maiores para LDL e 19,2 mg / dL (p <0,001) menor para triglicerídeos. Os níveis de jejum foram 4,3% maior para o LDL e 10,3% menor para os triglicerídeos. O jejum não alterou o colesterol total e o HDL.
Sathiyakumar <i>et al.</i> (2018) ¹⁵	1.545.634 pacientes da segunda colheita do estudo Very Large Database of Lipids.	959.153 pacientes em jejum (≥10-12 horas); 586.481 pacientes sem jejum.	116 (91–143) mg/dL x 115 (91–142) mg/dL	51 (42–63) mg/dL x 51 (42–63) mg/dL	110 (73–143) mg/dL x 125 (87–182) mg/dL	195 (165–226) mg/dL x 195 (166–226) mg/dL	Os valores lipídicos medidos foram quase idênticos entre os 2 grupos, exceto por um aumento de 15 mg / dL no nível médio de triglicerídeos em pacientes não jejum. .
Cartier <i>et al.</i> (2018) ¹⁶	1.093 pacientes ambulatoriais adultos.	O tempo decorrido entre o teste de jejum e o sem jejum foi de 3,2 dias (DP 2,0) e, em média, a coleta de sangue foi realizada 1,6 (DP 1,0) horas após a primeira refeição do dia.	2,57 (1,08) mmol/L x 2,41 (1,04) mmol/	1,15 (0,34) mmol/L x 1,14 (0,34) mmol/L	2,38 (1,51) mmol/L x 2,66 (1,79) mmol/L	4,75 (1,30) mmol/L x 4,66 (1,28) mmol/L	Houve diferença estatisticamente significativa (p <0,001) em todos os parâmetros lipídicos estudados: colesterol total (-1,7%), HDL-C (-0,8%), o TG aumentou em 0,28 mmol / L (17%) e LDL-C diminuiu 0,16 mmol / L (-6,6%).
Özbek İpteç B <i>et al.</i> (2018) ¹⁷	194 participantes aparentemente saudáveis.	Amostras de sangue em jejum (jejum noturno de 8 a 12hrs) e sem jejum (2hrs após a refeição) foram colhidas no mesmo dia.	3,24 ± 0,87 mmol/L x 3,01 ± 0,78 mmol/L	0,98 ± 0,33 mmol/L x 0,90 ± 0,30 mmol/L	3,47 ± 2,39 mmol/L x 3,88 ± 2,38 mmol/L	5,46 ± 1,13 mmol/L x 5,17 ± 1,01 mmol/L	Houve diferenças estatisticamente significantes para todos os parâmetros analisados na comparação das concentrações em jejum e sem jejum. Com exceção dos triglicerídeos, as concentrações sem jejum foram inferiores às em jejum para todos os parâmetros medidos.
Szternel L <i>et al.</i> (2018) ¹⁸	289 crianças presumivelmente saudáveis com idades entre 9 e 11 anos.	O intervalo mínimo de tempo entre a primeira e a segunda amostra de sangue foi de 2 dias.	98,8 (82,9–117,7) mg/dL x 95,3 (79,7–110) mg/dL	58,4 (50,8–66,8) mg/dL x 57,1 (48,9–64,9) mg/dL	70,8 (53,5–96,2) mg/dL x 91,5 (68,8–132,7) mg/dL	170,0 (149,6–188,2) mg/dL x 170,3 (151–187) mg/dL	Diferenças significativas para a concentração dos parâmetros lipídicos no estado de jejum e não-jejum foram observadas para: triglicerídeos (p <0,001), HDL (p = 0,002) e LDL (p <0,001), enquanto o colesterol total não diferiu significativamente no estado de jejum e não jejum.

Abreviações: HDL Colesterol, lipoproteínas de alta densidade; LDL Colesterol, lipoproteínas de baixa densidade. Legenda: Média (DP)

exceção de Sathiyakumar *et al.*, (2018), que fez uma comparação entre o LDL dosado diretamente e o estimado pelas fórmulas de Friedewald e Martin. O autor comprovou que a estimativa do LDL pela fórmula de Friedewald em amostras sem jejum leva a maiores erros na estimativa do LDL e na classificação do paciente quanto ao risco cardiovascular em comparação com amostras em jejum;

e conclui que a estimativa do LDL pelo novo método, fórmula de Martin, leva a uma maior precisão no resultado tanto em amostras em jejum quanto em amostras sem jejum¹⁵.

Grande parte dos estudos analisados teve a limitação de ser conduzida de forma transversal, ou seja, utilizaram dados de dosagens de pacientes diferentes para realizar a comparação das

dosagens do perfil lipídico em jejum e sem jejum. Ao utilizar a média da dosagem dos parâmetros analisados, observam-se variações que ocorrem na população como um todo e não sendo possível evidenciar alterações pontuais que podem ocorrer em situações clínicas mais específicas. Pode-se ressaltar a necessidade da realização de mais estudos para determinar com mais precisão um novo valor de referência para o estado sem jejum.

CONCLUSÃO

Esta revisão confirma a premissa apresentada por diretrizes e consensos mundiais recentes sobre a não obrigatoriedade do jejum para a realização do perfil lipídico, tendo em vista que não foram encontradas diferenças significativas entre as dosagens realizadas com jejum e sem jejum, e mesmo para os parâmetros que apresentaram alguma divergência, esta não implica em alterações clínicas relevantes, sendo necessário apenas realizar um pequeno ajuste nos valores de referência para o estado sem jejum. Portanto, as dosagens sem jejum prévio podem ser utilizadas por médicos para a tomada de decisão clínica.

REFERÊNCIAS

- Xavier HT., Izar MC., Faria Neto JR., Assad MH., Rocha VZ., Sposito AC. et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arq. Bras. Cardiol. 2013; 101(4 Suppl 1): 1-20.
- Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *European heart journal* 2016; 37(25): 1944-1958.
- Moura EC, Castro CM, Mellin AS, Figueiredo DB. Perfil lipídico em escolares de Campinas, SP, Brasil. *Rev. Saúde Pública.* 2000; 34(5): 499-505.
- National Cholesterol Education Program. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Adult Treatment Panel II. Second report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Bethesda, MD: The National Heart, Lung, and Blood Institute of the National Institutes of Health, 1993:3093-5.
- Rifai N, Warnick GR. Lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and other cardiovascular risk factors. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, (eds), *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006, p903-982.
- Simundic AM, Cornes M, Grankvist K, Lippi G, Nybo M. Standardization of collection requirements for fasting samples: for the Working Group on Preanalytical Phase (WG-PA) of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). *Clin Chim Acta* 2014; 432: 33-37.
- Sociedade Brasileira de Análises Clínicas. Consenso Brasileiro para a Normatização da Determinação Laboratorial do Perfil Lipídico [Internet]. 10 dez. 2016 [acesso em: 15 jun. 2019]. Disponível em: http://www.sbpc.org.br/upload/conteudo/consenso_jejum_dez2016_final.pdf
- Scartezini M, Ferreira CES, Izar MCO, Bertoluci M, Vencio S, Campana GA, et al. Posicionamento sobre a flexibilização do jejum para o perfil lipídico. *Arq Bras Cardiol*, 2017; 108(3), 195-197.
- Nordestgaard BG, Hilsted L, Stender S. Plasmaplipider hos ikkefastende patienter og signalværdier på laboratoriervar. *Ugeskr Laeger* 2009; 171: 1093.
- Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in individuals with and without diabetes: 58 434 individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem* 2011; 57: 482-489.
- Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbicki AS. (2014). Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *Bmj* 2014; 349, g4356.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Merz CNB, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 63(25 Part B), 2889-2934.
- Mora, S. Nonfasting for routine lipid testing: from evidence to action. *JAMA internal medicine* 2016; 176(7), 1005-1006.
- Steen D L, Umez-Eronini AA, Guo J, Khan N, Cannon CP. The effect of fasting status on lipids, lipoproteins, and inflammatory biomarkers assessed after hospitalization for an acute coronary syndrome: Insights from PROVE IT-TIMI 22. *Clinical cardiology* 2018; 41(1), 68-73.
- Sathiyakumar V, Park J, Golozar A, Lazo M, Quispe R, Guallar E, et al. Fasting versus nonfasting and low-density lipoprotein cholesterol accuracy. *Circulation* 2018; 137(1), 10-19.
- Cartier LJ, Collins C, Lagacé M, Douville, P. Comparison of fasting and non-fasting lipid profiles in a large cohort of patients presenting at a community hospital. *Clinical biochemistry* 2018; 52, 61-66.
- İpteç BÖ, Balık AR, Yüksel S, Yılmaz FM, Yılmaz G. Hemodilution is not the only reason of difference: Comparison of fasting and non-fasting lipoproteins in paired samples. *Clinical biochemistry* 2018; 61, 28-33.
- Szternel L, Krintus M, Bergmann K, Derezinski T, Sypniewska G. Non-fasting lipid profile determination in presumably healthy children: Impact on the assessment of lipid abnormalities. *PloS one* 2018; 13(6), 1-14.
- Kubo T, Takahashi K, Furujo M, Hyodo Y, Tsuchiya H, Hattori M, et al. Usefulness of non-fasting lipid parameters in children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2017; 30(1), 77-83.
- Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Toth PP, Kwiterovich PO, Blumenthal RS, et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *Jama* 2013; 310(19), 2061-2068.