

LIPOPROTEÍNA A PARA RISCO CARDIOVASCULAR

Eixo: Construção de Saberes e Intervenções em Saúde

Pedro Paulo Nunes Costa

Universidade Federal de Catalão – GO

Amanda Monteiro Santos

Universidade Federal de Catalão – GO

Anna Rafaella Fernandes Veiga

Universidade Federal de Catalão – GO

Vitor Paiva de Almeida

Universidade Federal de Catalão – GO

Clara Cerqueira de Oliveira

Universidade Federal de Uberlândia – MG

Poliana Rodrigues Alves Duarte

Universidade Federal de Catalão – GO

DeCS: Lipoproteína(a); Doenças Cardiovasculares; Apoproteína(a).

RESUMO:

As doenças cardiovasculares são caracterizadas por uma gama de distúrbios que afetam o coração e os vasos sanguíneos, comprometendo o bombeamento ou o transporte de sangue para o organismo. A saúde do sistema cardiovascular é influenciada por uma complexa interação de fatores, que incluem hábitos de vida como alimentação e prática de exercícios, além de componentes genéticos. Tradicionalmente, o manejo clínico se concentra em fatores de risco modificáveis, como hipertensão e dislipidemia. No entanto, biomarcadores quantificáveis, como a lipoproteína(a), estão ganhando destaque por seu papel como um fator de risco independente e genético. Objetivo: Este estudo tem como objetivo enfatizar a relação entre níveis elevados de lipoproteína(a) e o aumento do risco cardiovascular, além de apresentar perspectivas sobre novos tratamentos promissores para sua redução. Metodologia: Foi conduzida uma revisão integrativa da literatura, com busca ativa e abrangente realizada em

base de dados de grande impacto, como PubMed, Google Acadêmico, Embase e Cochrane, utilizando os termos “lipoprotein (a)” e “cardiovascular risk”, combinada pelo operador booleano “AND” para encontrar estudos que correlacionaram lipoproteína(a) com risco cardiovascular. Resultados: O presente estudo reforça as fortes correlações entre a elevação dos valores de lipoproteína(a) circulante e o aumento do risco de eventos cardiovasculares, além de ressaltar a importância de monitorar e controlar seus níveis séricos para uma prevenção eficaz. Considerações finais: A lipoproteína(a) está diretamente relacionada com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, e os resultados de estudos em andamento definirão se uma nova classe de medicamentos será incorporada à prática clínica para tratar esse importante fator de risco.

INTRODUÇÃO:

As lipoproteínas são estruturas responsáveis pelo transporte de lipídios no organismo, sendo classificadas em diferentes tipos, como a “High-Density Lipoprotein” (HDL), a “Low-Density Lipoprotein” (LDL) e a “Very-Low-Density Lipoprotein” (VLDL). As apolipoproteínas, por sua vez, são proteínas que se ligam a essas lipoproteínas com a finalidade de estabilizá-las, estando relacionadas aos receptores ou ao metabolismo dos lipídios. Entre as principais, destacam-se a apolipoproteína A (ApoA), a apolipoproteína B (ApoB) e a apolipoproteína E (ApoE) (LAU et al., 2022).

A junção da ApoA, com lipoproteínas forma a lipoproteína A [Lp(a)], e o seu estudo é de grande valor por sua concentração estar relacionada a alterações no sistema cardiovascular (NORDESTGAARD, et al. 2010). A análise dessas substâncias torna-se de extremo interesse para a comunidade científica, já que existem crescentes estudos relacionando especialmente a lipoproteína A com alterações do coração e vasos sanguíneos (RADER, et al. 2025).

Com a tendência de piora dos hábitos de vida e sua relação com Doenças Cardiovasculares (DCV), além dos fatores genéticos (VINCI, et al. 2023), tornou-se ainda mais significativo o estudo aprofundado de marcadores, a fim de verificar quaisquer riscos futuros e verificar lacunas no conhecimento, de modo a cooperar no tratamento e prevenção, por isso a importância de esclarecer a fisiopatologia das doenças relacionadas com a lipoproteína A e os novos tratamentos eficazes (KAMSTRUP, et al. 2021).

A relevância clínica da Lp(a) reside no fato de que níveis elevados estão consistentemente associados a um risco cardiovascular aumentado, que persiste mesmo após a otimização de fatores de risco tradicionais, incluindo a redução do colesterol LDL (LAU, et al. 2022). Na prática, essa associação se manifesta em uma maior incidência de patologias como doença arterial periférica, doença coronariana, estenose da válvula aórtica calcificada e aterosclerose (VINCI, et al. 2023).

OBJETIVO:

O objetivo desta revisão é fornecer uma atualização sobre o estado atual dos mecanismos fisiopatológicos de doenças cardiovasculares por níveis elevados de Lp(a) e destacar estratégias mais eficazes para a redução dos seus níveis, incluindo as novas terapias emergentes.

METODOLOGIA:

Foi conduzida uma revisão bibliográfica integrativa, de caráter narrativo e descritivo, a fim de reunir e analisar criticamente as evidências disponíveis sobre a relação entre lipoproteína(a) [Lp(a)] e risco cardiovascular. A busca eletrônica foi realizada nas bases PubMed, Embase e Cochrane, abrangendo publicações até julho de 2025. Foram utilizados os descritores, respectivamente, em inglês e português: “lipoprotein (a)”, “cardiovascular risk”, “lipoproteína (a)” e “risco cardiovascular”, combinados por operadores booleanos (AND, OR) para maximizar a sensibilidade da estratégia de busca.

O processo de seleção seguiu três etapas: leitura de títulos, resumos e posteriormente o texto completo. Inicialmente, foram identificados 7280 registros. Após a remoção de 1907 duplicatas, 5373 estudos foram avaliados. Destes, foram excluídos artigos que: (1) não tinham população humana; (2) eram direcionados exclusivamente a populações pediátricas; (3) não abordavam diretamente a concentração plasmática de Lp(a) em associação a risco cardiovascular; (4) eram resumos de conferência sem dados completos. Além disso, os critérios de inclusão foram: (1) Estudos clínicos ou revisões de literatura; (2) Artigos que avaliaram intervenções terapêuticas direcionadas à redução da Lp(a); (3) Trabalhos que discutiram implicações clínicas da Lp(a). Após a aplicação desses critérios, restaram 14 estudos que preencheram todos os requisitos de inclusão e foram analisados qualitativamente (Fluxograma 1).

Fluxograma 1 – Organização da seleção dos estudos.



Fonte: própria (2025)

A extração de dados concentrou-se em informações relacionadas à fisiopatologia, relevância clínica e potenciais intervenções terapêuticas direcionadas à redução da Lp(a). A

análise foi conduzida de forma narrativa, comparando achados semelhantes e destacando divergências entre os estudos incluídos, com ênfase na consistência dos resultados e nas lacunas de conhecimento ainda presentes na literatura.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

As Doenças Cardiovasculares (DCV) persistem como a principal causa de morbimortalidade global. Níveis elevados de lipoproteína(a) [Lp(a)] constituem um fator de risco causal e independente para DCV aumentando o risco de eventos mesmo em pacientes com colesterol LDL controlado (LAU et al. 2022, BHATIA et al. 2025). Adicionalmente, a Lp(a) tem sido associada a um espectro de comorbidades que elevam o risco cardiovascular, incluindo doença renal crônica, síndrome metabólica e doença hepática gordurosa não alcoólica (KATSIKI et al. 2017).

A estrutura da Lp(a) consiste em uma partícula semelhante ao LDL à qual se liga covalentemente a apolipoproteína(a) [apo(a)] com a ApoB-100 por meio de uma ligação dissulfeto, sua produção é realizada pelo fígado e pode ser ditada até 90% por meio da genética (SHAH et al. 2020). A apo(a) possui domínios *kringle* com alta homologia estrutural ao plasminogênio. Essa semelhança permite que a Lp(a) iniba competitivamente a fibrinólise, conferindo-lhe um potencial pró-trombótico que se soma às suas propriedades pró-aterogênicas (LAU et al. 2022, GRECO et al. 2025).

A fisiopatologia da Lp(a) na DCV é multifatorial, envolvendo mecanismos de aterogênese, inflamação, calcificação e trombose (ABDALLA, et al. 2024). A partícula promove o acúmulo de colesterol no espaço subendotelial mais facilmente que o próprio LDL, além de recrutar macrófagos o que gera células espumosas na parede arterial, o que favorece ainda mais a lesão endotelial, além disso, a Lp(a) transporta fosfolípidios oxidados pró-inflamatórios e estimula a disfunção endotelial, além disso A Lp(a) pode causar disfunção endotelial em válvulas e promover a transformação das células intersticiais da válvula em células osteogênicas, levando ao depósito de cálcio.. Clinicamente, concentrações plasmáticas de Lp(a) acima de 30-50 mg/dL associam-se a um risco aumentado de doença arterial coronariana, estenose valvar aórtica calcificada e insuficiência cardíaca (VINCI et al. 2023, VUÓRIO et al. 2019).

Em relação a epidemiologia de DCV relacionadas à Lp(a), as concentrações de lipoproteína(a) são mais baixas em pessoas do leste da Ásia, Europa e sudeste da Ásia, intermediárias em pessoas do sul da Ásia, Oriente Médio e América Latina e mais altas em pessoas da África. As concentrações de Lp(a) são 17% maiores em mulheres na pós-menopausa do que em homens (NORDESTGAARD, et al. 2024). Em certos estudos os níveis medianos de Lp(a) foram de 17 nmol/L para homens e 22 nmol/L para mulheres, confirmando que as mulheres tinham, em média, valores mais altos do que os homens (NESTEL, et al. 2022).

Um estudo longitudinal recente e amplo realizado na Holanda sugeriu que as concentrações plasmáticas de Lp(a) aumentaram gradualmente na infância e na adolescência, atingindo um platô aos 15 anos. Fatores secundários que elevam os níveis de Lp(a) incluem insuficiência renal, deficiência de estrogênio, hipotireoidismo, doenças agudas e condições inflamatórias crônicas que afetam a expressão de apo(a) via interleucina-6. Em contraste, a inflamação aguda grave e a doença hepática obstrutiva reduzem acentuadamente a Lp(a). A concentração de Lp(a) parece estar inversamente associada ao risco de diabetes mellitus tipo

2 (DM2), para o qual não há explicação atual. Apesar da ligação com o diabetes, o fato mais importante e bem estabelecido é que, quanto mais alta a Lp(a), maior o risco de problemas no coração (NESTEL, et al. 2022).

Embora modificações no estilo de vida e terapias hipolipemiantes tradicionais, como estatinas e niacina, tenham demonstrado eficácia limitada na redução seletiva da Lp(a), o reconhecimento de seu papel como fator de risco residual tem impulsionado a busca por novas estratégias terapêuticas (AVERNA, et al. 2025). Existem diversos tratamentos, os que são destacados pela literatura como pouco eficazes são as estatinas e ezetimiba, os quais podem reduzir os níveis de colesterol e LDL, contudo, paradoxalmente podem aumentar o nível de Lp(a) em até 30%, já os inibidores de PCSK9 apresentam efeitos positivos, pois, em estudos, reduziram em média 23% após 4 meses, contudo apresentam efeitos colaterais que impactam a adesão. A aférese de lipoproteínas é bastante eficaz, é um método extracorpóreo que remove seletivamente as lipoproteínas que contêm Apo B100 do plasma ou do sangue total. Os dados disponíveis mostram que a aférese pode reduzir as concentrações de LDL-C e Lp(a) em 60-70%, melhorando os resultados cardiovasculares dos pacientes com uma redução de 54-90% nos eventos., contudo é impraticável (sessões semanais ou quinzenais de 2 a 3 horas cada, por toda a vida), limitando sua aplicação em larga escala (LAU et al. 2022, VINCI et al. 2023).

Atualmente, novas terapias estão sendo estudadas e desenvolvidas, são baseadas em ácido nucleico, como os medicamentos oligonucleotídeos antisense (ASO), os quais reduziram até 78% os níveis basais de Lp(a), quando injetados sob a pele, eles são absorvidos pelo fígado, onde se ligam ao RNA mensageiro alvo, impedindo a síntese da Lp(a), e o RNA de pequena interferência (siRNA), a qual baseia-se no silenciamento gênico pós-transcricional, que é eficiente para silenciar genes relacionados a doenças, os quais reduziram até 90%. As duas têm como alvo inibir o RNA mensageiro do gene LPA, oferecendo uma abordagem promissora para a redução seletiva e eficaz dos níveis plasmáticos de Lp(a) (NORDESTGAARD et al. 2010, KAMSTRUP et al. 2021, VINCI et al. 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Com essa revisão observamos a contribuição da molécula Lp (a) na fisiopatologia das doenças cardiovasculares, e que a ciência ainda precisa avançar com mais estudos sobre o papel fisiológico da Lp(a) para o desenvolvimento de terapias seletivas ainda mais eficazes para a redução da Lp(a) em pacientes portadores de dislipidemias.

REFERÊNCIAS:

RADER, Daniel J. Targeting Lipoprotein (a)—the Next Frontier in Cardiovascular Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 392, n. 17, p. 1740-1742, 2025.

LAU, Freddy Duarte; GIUGLIANO, Robert P. Lipoprotein (a) and its significance in cardiovascular disease: a review. **Jama Cardiology**, v. 7, n. 7, p. 760-769, 2022.

NORDESTGAARD, Børge G. et al. Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current status. **European heart journal**, v. 31, n. 23, p. 2844-2853, 2010.

KAMSTRUP, Pia R. Lipoprotein (a) and cardiovascular disease. **Clinical chemistry**, v. 67, n. 1, p. 154-166, 2021.

VINCI, Pierandrea et al. Lipoprotein (a) as a risk factor for cardiovascular diseases: pathophysiology and treatment perspectives. **International journal of environmental research and public health**, v. 20, n. 18, p. 6721, 2023.

KATSIKI, Niki; AL-RASADI, Khalid; P. MIKHAILIDIS, Dimitri. Lipoprotein (a) and cardiovascular risk: the show must go on. **Current Medicinal Chemistry**, v. 24, n. 10, p. 989-1006, 2017.

GRECO, Antonio et al. Lipoprotein (a) as a pharmacological target: premises, promises, and prospects. **Circulation**, v. 151, n. 6, p. 400-415, 2025.

ABDALLA, Hesham M. et al. Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor in controversial clinical scenarios: a narrative review. **International journal of molecular sciences**, v. 25, n. 20, p. 11029, 2024.

SHAH, Nishant P. et al. Lipoproteína (a): uma atualização sobre um marcador de risco residual e manifestações clínicas associadas. **The American Journal of Cardiology**, v. 126, p. 94-102, 2020.

AVERNA, Maurizio; CEFALÙ, Angelo B. LP (a): The new marker of high cardiovascular risk. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 35, n. 3, p. 103845, 2025.

BHATIA, Harpreet S. et al. Independence of lipoprotein (a) and low-density lipoprotein cholesterol-mediated cardiovascular risk: a participant-level meta-analysis. **Circulation**, v. 151, n. 4, p. 312-321, 2025.

VUÓRIO, Alpo; WATTS, Gerald F.; KOVANEN, Petri T. Lipoproteína (a) como fator de risco para valvulopatia aórtica calcificada na hipercolesterolemia familiar heterozigótica. **Aterosclerose**, v. 281, pág. 25-30, 2019.

NESTEL, Paul et al. New horizons: revival of lipoprotein (a) as a risk factor for cardiovascular disease. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 107, n. 11, p. e4281-e4294, 2022.

NORDESTGAARD, Børge G.; LANGSTED, Anne. Lipoprotein (a) and cardiovascular disease. **The Lancet**, v. 404, n. 10459, p. 1255-1264, 2024.