

Lipoproteína(a) Elevada no Paciente sem Comorbidades: Quais Exames de Imagem Solicitar?

Elevated Lipoprotein(a) in Patients Without Comorbidities: Which Imaging Tests Should be Ordered?

Eduardo Gomes Lima,^{1,2} Leticia Neves Solon Carvalho,^{1,3} Tatiane Mascarenhas Santiago Emerich,^{1,4} Eduardo Ferreira Amorim,¹ Fabiana Hanna Rached^{1,5}

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (InCor-HCFMUSP),¹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital 9 de Julho - Rede Américas,² São Paulo, SP – Brasil

Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes,³ Fortaleza, CE – Brasil

Centrocor,⁴ Vitória – ES, Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,⁵ São Paulo, SP – Brasil

A incorporação da lipoproteína(a) [Lp(a)] à avaliação contemporânea do risco cardiovascular trouxe uma questão prática cada vez mais presente no consultório: diante de um resultado elevado, como reclassificar o risco e qual conduta adotar, já que as diretrizes recomendam sua dosagem ao menos uma vez na vida adulta e reconhecem a Lp(a) como fator modificador da interpretação do risco.^{1,2} Todavia, a estimativa do risco de eventos cardiovasculares preconizada pelas mesmas diretrizes, a partir de escores prognósticos, como o desenvolvido pela American Heart Association em 2023, *Predicting Risk of Cardiovascular Disease EVENTS - atherosclerotic cardiovascular disease (PREVENT-ASCVD)*, não computa, a priori, o impacto da presença de Lp(a) elevada em sua aferição.² Surge, assim, um cenário clínico tão concreto quanto desafiador, ou seja; a possibilidade de que o paciente assintomático, sem fatores de risco tradicionais, possa carregar um fator de risco biologicamente relevante que o escore não “enxerga”. Eis, pois, a questão: o que fazer com a Lp(a) elevada? Em particular, deve-se recorrer à imagem cardiovascular para refinar a estratificação?

Uma resposta razoável a tais importantes questões pressupõe uma análise da biologia e da evidência que catapultaram a Lp(a) ao seu recém-conquistado destaque no palco da chamada prevenção primária em cardiologia. Trata-se de uma partícula semelhante à lipoproteína de baixa densidade (LDL), formada por uma molécula de apolipoproteína B-100 covalentemente ligada à apolipoproteína(a), com níveis predominantemente determinados pelo gene *LPA* e relativa estabilidade ao longo da vida.^{2,3} Sua associação com doença aterosclerótica cardiovascular é sustentada por evidência epidemiológica, genética e de randomização mendeliana, o que confere à partícula um estatuto mais forte do que o de simples

marcador associativo.^{2,3} Dados de 450.000 pacientes apontam a forte correlação linear entre níveis elevados de Lp(a) e doença aterosclerótica, com um aumento de aproximado de 11% de risco relativo a cada 50nmol/L.⁴

Além de suas propriedades aterogênicas relacionadas ao núcleo semelhante ao LDL, a lipoproteína(a) [Lp(a)] concentra fosfolipídios oxidados e atua em múltiplas vias inflamatórias, trombóticas e pró-calcificantes. Por esse motivo, a Lp(a) não apenas contribui para o risco cardiovascular global, mas também se configura como fator independente para o desenvolvimento e progressão da estenose aórtica calcífica.⁵ O processo ocorre por meio da diferenciação osteogênica de células intersticiais valvares, resultando na deposição mineral de hidroxiapatita.⁶ Níveis de Lp(a) acima de 35 mg/dL foram identificados como preditores independentes de maior atividade de calcificação, avaliada por tomografia por emissão de prótons (PET-CT) com fluoreto de sódio (¹⁸F), além de associarem-se à progressão hemodinâmica acelerada ao ecocardiograma, maior necessidade de troca valvar aórtica e aumento da mortalidade.⁷

Como discutido anteriormente, a incorporação da Lp(a) à avaliação contemporânea do risco cardiovascular trouxe um dilema prático: o que fazer diante de valores elevados que os escores tradicionais, como o PREVENT-ASCVD, não captam? Esse corpo crescente de conhecimento acabou por reposicionar a dosagem de Lp(a) nas diretrizes. A diretriz publicada em 2026 pelo American College of Cardiology / American Heart Association (ACC/AHA) recomenda sua dosagem em todos os adultos pelo menos uma vez na vida para avaliação do risco cardiovascular.² Já a Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose de 2025, além disso, reconhece que níveis de Lp(a) ≥ 50 mg/dL ou ≥ 125 nmol/L atuam como agravantes de risco, podendo reclassificar o paciente de baixo para intermediário ou de intermediário para alto risco.¹ Em níveis muito elevados (Lp(a) > 180 mg/dL ou > 390 nmol/L), o paciente deve ser considerado de alto risco.

Uma vez reconhecido que a Lp(a) modifica a interpretação do risco, resta esclarecer como proceder diante da constatação de valores elevados em indivíduos reclassificados a partir desse parâmetro. No cenário da prevenção primária, o documento brasileiro também admite o uso de métodos de imagem para detecção precoce de aterosclerose subclínica em indivíduos selecionados com Lp(a) elevada.¹

Palavras-chave

Lipoproteína(a); Prevenção Primária; Aterosclerose.

Correspondência: Eduardo Gomes Lima •

Universidade de São Paulo, Instituto do Coração. Av Dr Enéas de C Aguiar, 44. CEP: 05403-000. São Paulo, SP – Brasil

E-mail: eduglima@yahoo.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abcimg.20260053>

Cabe aqui uma reflexão sobre a evolução dos métodos de imagem que, além de mais acessíveis, conseguem hoje detectar a aterosclerose em sua fase inicial. Essa detecção precoce por métodos tomográficos ou por ultrassom, aliada à possibilidade de ajustar a intensidade da terapia a partir da informação fornecida pela imagem, cria um cenário em que a documentação da placa muda a direção do tratamento. Nesse contexto, o escore de cálcio coronariano (CAC) cumpre papel central na maioria dos pacientes assintomáticos, inclusive naqueles sem valores extremos de Lp(a). O motivo não é apenas sua ampla validação em prevenção primária, mas a natureza da pergunta que ele responde, isto é, se a Lp(a) introduz a suspeita de risco biológico subestimado, o CAC informa se essa vulnerabilidade já se traduziu em aterosclerose coronariana subclínica. Em outras palavras, a Lp(a) aponta predisposição, o CAC revela sua expressão anatômica atual.^{8,9} É a probabilidade versus a realidade do risco.

Esse vínculo entre Lp(a) e CAC não é apenas conceitual, mas clínico e prognóstico. Em metanálise recente envolvendo mais de 40 mil indivíduos, níveis elevados de Lp(a) associaram-se a maior prevalência de CAC diferente de zero e também a maior progressão do escore ao longo do tempo, com sinal particularmente relevante em populações assintomáticas.¹⁰ Isso reforça que quando a Lp(a) modifica a interpretação do risco, o CAC constitui um marcador coerente da manifestação subclínica de um fenótipo biologicamente mais aterogênico.¹⁰

Em uma análise de indivíduos assintomáticos do MESA e do Dallas Heart Study, Mehta e colaboradores demonstraram que Lp(a) elevada e CAC são marcadores independentes de risco para eventos.⁸ Mais importante, a combinação de ambos os marcadores elevados identificou um fenótipo de risco particularmente alto: participantes com Lp(a) ≥ 50 mg/dL e CAC ≥ 100 apresentaram incidência cumulativa de eventos ateroscleróticos em 10 anos superior a 20%, aproximando-se, portanto, de um patamar observado em populações de prevenção secundária.⁸ Entre indivíduos com CAC = 0, por outro lado, a Lp(a) elevada manteve associação com risco relativo, mas com taxas absolutas muito mais baixas no curto e médio prazo.^{8,9} Bhatia e colaboradores⁹ ampliaram essa leitura em coorte multicêntrica com mais de 11 mil participantes sem doença aterosclerótica conhecida. A Lp(a) > 50 mg/dL e o CAC > 0 mantiveram associação independente com eventos, reforçando a noção de complementariedade entre a informação fornecida pelo biomarcador e pelo exame de imagem. Entretanto, o maior risco concentrou-se nos estratos de CAC mais elevados, especialmente quando coexistia Lp(a) elevada e CAC ≥ 300 .⁹

O valor do CAC, portanto, não é apenas prognóstico, mas é também decisório. Um resultado igual a zero pode reduzir a urgência de escalonamento farmacológico em pacientes verdadeiramente de baixo risco, enquanto escores ≥ 100 deslocam o paciente para um patamar em que a intensificação da prevenção torna-se muito mais premente.^{4,5} Em estratos mais altos, como CAC ≥ 300 , a carga de risco aproxima-se da observada em populações de prevenção secundária, reforçando metas mais agressivas de redução de LDL-colesterol.^{2,9} Além disso, em pacientes cuidadosamente selecionados e com baixo risco hemorrágico, valores mais

elevados de CAC podem auxiliar na eleição de pacientes com provável benefício líquido da introdução de antiagregantes plaquetários em regime de prevenção primária.¹¹

É justamente aí que o método tomográfico se diferencia de outros exames de imagem. A angiogramografia coronária pode identificar placa não calcificada e oferecer caracterização anatômica mais detalhada, o que é atraente do ponto de vista fisiopatológico, sobretudo porque a biologia da Lp(a) não se limita à doença calcificada. Ainda assim, seu uso rotineiro como primeiro exame em assintomáticos com Lp(a) elevada parece excessivo na maior parte dos casos: envolve maior complexidade, contraste iodado, maior custo e, muitas vezes, achados cujo impacto terapêutico incremental é menos claro que o rendimento pragmático do CAC. Em pacientes de alto risco cardiovascular, no entanto, alguns posicionamentos consideram o uso da angiogramografia de coronárias para reestratificação de risco em assintomáticos.¹²

O uso da ultrassonografia de carótidas para identificação de placas ateroscleróticas também tem se mostrado associado a níveis elevados de Lp(a) e pode implicar em um risco para eventos cardiovasculares até quatro vezes maior, quando associado a níveis de Lp(a) ≥ 30 mg/dL e comparado a indivíduos com Lp(a) < 30 mg/dL e sem placas.¹³ Assim, o uso desse método por ser mais barato e acessível, pode ser alternativa ao CAC na predição de risco. Entretanto, diferentemente do CAC que, além da presença ou ausência de doença, quantifica a carga de placa de forma numérica e contínua, o ultrassom documenta a placa e estima a gravidade de obstrução. Tal diferença na natureza dos métodos explica a preferência pelo CAC como método de predição de eventos cardiovasculares, especialmente infarto do miocárdio.

Isso não significa transformar o CAC em exame universal para toda Lp(a) elevada. O marcador isolado não deve ser interpretado fora do contexto clínico. Idade, história familiar de doença aterosclerótica prematura, magnitude da elevação da Lp(a), LDL-colesterol concomitante, presença de outros agravantes de risco e, sobretudo, a probabilidade de o resultado realmente modificar manejo precisam entrar na equação. Também é razoável admitir que valores muito elevados de Lp(a), especialmente quando acompanhados de história familiar marcante ou outros sinais de suscetibilidade aterosclerótica, reduzam o limiar para investigação e intensificação terapêutica mesmo diante de escores clínicos aparentemente tranquilizadores. Ainda assim, no paciente assintomático sem comorbidades relevantes e sem valores extremos de Lp(a), o CAC parece oferecer o melhor equilíbrio entre parcimônia diagnóstica e utilidade clínica.

Apesar da forte correlação entre Lp(a) elevada e estenose aórtica calcífica, não existem recomendações atuais para avaliação ecocardiográfica de rotina em pacientes assintomáticos. Pacientes com diagnóstico de estenose aórtica devem, por sua vez, ter sua Lp(a) dosada, podendo beneficiar familiares a partir do rastreamento em cascata.^{2,13,14}

Em síntese, como é natural com a introdução de novos paradigmas, a recomendação universal de medir Lp(a) ampliou a capacidade de reconhecer risco, mas também engendrou dúvidas no percurso: como agir quando o fator que modifica a interpretação clínica não entra no escore

que norteia a decisão inicial? Nesse contexto, é importante lembrar que não é necessário identificar aterosclerose estabelecida para agir: mesmo na ausência de exame de imagem, a adoção de hábitos saudáveis mostrou-se capaz de reduzir substancialmente o risco cardiovascular, reforçando o papel central do estilo de vida como ferramenta imediata de prevenção primária. A imagem, por sua vez, não deve ser vista como excesso tecnológico, mas como instrumento de precisão clínica e de individualização terapêutica. Entre os métodos disponíveis, o CAC apresenta-se como uma estratégia racional para refinar risco na maior parte dos assintomáticos sem comorbidades com Lp(a) elevada, especialmente quando a dúvida é se já existe carga aterosclerótica subclínica suficiente que suscite a necessidade de intensificação de metas e que auxilie no engajamento do

paciente com a prevenção e consequente redução do risco de eventos cardiovasculares.

Se a dosagem de Lp(a) trouxe um novo elemento na predição de risco no cenário dos biomarcadores séricos, a imagem, com sua capacidade de detectar uma doença nascente, madura ou instável refina essa predição direcionando a intensidade do tratamento compreendido. Até que novos métodos de predição utilizando genômica ou proteômica sejam validados, a melhor forma de nos posicionar em relação e o risco cardiovascular é observando a presença da doença e sua progressão como um *continuum*. E nesse aspecto, a detecção da placa, sua localização e quantificação ainda se constituem nos mais úteis marcadores para a mudança de conduta terapêutica.

Referências

1. Rached FH, Miname MH, Rocha VZ, Zimmerman A, Cesena FHY, Sposito AC, et al. Brazilian Guideline on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis - 2025. *Arq Bras Cardiol.* 2025;122(9):e20250640. doi: 10.36660/abc.20250640.
2. Blumenthal RS, Morris PB, Gaudino M, Johnson HM, Anderson TS, Bittner VA, et al. 2026 ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Dyslipidemia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2026;S0735-1097(25)10254-4. doi: 10.1016/j.jacc.2025.11.016.
3. Bess C, Mehta A, Joshi PH. All We Need to Know about Lipoprotein(a). *Prog Cardiovasc Dis.* 2024;84:27-33. doi: 10.1016/j.pcad.2024.05.007.
4. Patel AP, Wang M, Pirruccello JP, Ellinor PT, Ng K, Kathiresan S, et al. Lp(a) (Lipoprotein[a]) Concentrations and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights from a Large National Biobank. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(1):465-74. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315291.
5. Pantelidis P, Oikonomou E, Lampsas S, Zakynthinos GE, Lysandrou A, Kalogeris K, et al. Lipoprotein(a) and Calcific Aortic Valve Disease Initiation and Progression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Res.* 2023;119(8):1641-55. doi: 10.1093/cvr/cvad062.
6. Yu B, Hafiane A, Thanassoulis G, Ott L, Filwood N, Cerruti M, et al. Lipoprotein(a) Induces Human Aortic Valve Interstitial Cell Calcification. *JACC Basic Transl Sci.* 2017;2(4):358-71. doi: 10.1016/j.jacbs.2017.03.015.
7. Zheng KH, Tsimikas S, Pawade T, Kroon J, Jenkins WSA, Doris MK, et al. Lipoprotein(a) and Oxidized Phospholipids Promote Valve Calcification in Patients with Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(17):2150-62. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.070.
8. Mehta A, Vasquez N, Ayers CR, Patel J, Hooda A, Khera A, et al. Independent Association of Lipoprotein(a) and Coronary Artery Calcification with Atherosclerotic Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(8):757-68. doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.058.
9. Bhatia HS, Fan Y, Dharmavaram G, Razavi AC, Tsai MY, Ramsis M, et al. Use of Coronary Artery Calcium Scoring in Individuals with Elevated Lipoprotein(a): A Multicohort Study. *J Am Coll Cardiol.* 2026;S0735-1097(26)05437-9. doi: 10.1016/j.jacc.2026.02.5067.
10. Qiu Y, Hao W, Guo Y, Guo Q, Zhang Y, Liu X, et al. The Association of Lipoprotein (a) with Coronary Artery Calcification: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Atherosclerosis.* 2024;388:117405. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.117405.
11. Doshi A, Gandhi H, Patel KN, Majmundar M, Doshi R. Aspirin for Primary Prevention in Patients with Elevated Coronary Artery Calcium Score: A Systematic Review of Current Evidences. *Am J Cardiol.* 2024;220:9-15. doi: 10.1016/j.amjcard.2024.03.021.
12. Winchester DE, Maron DJ, Blankstein R, Chang IC, Kirtane AJ, Kwong RY, et al. ACC/AHA/ASE/ASNC/ASPC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2023 Multimodality Appropriate Use Criteria for the Detection and Risk Assessment of Chronic Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(25):2445-67. doi: 10.1016/j.jacc.2023.03.410.
13. Qi Y, Duan Y, Deng Q, Yang N, Sun J, Li J, et al. Independent Relationship of Lipoprotein(a) and Carotid Atherosclerosis with Long-Term Risk of Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(9):e033488. doi: 10.1161/JAHA.123.033488.
14. Cegla J, Neely RDG, France M, Ferns G, Byrne CD, Halcox J, et al. HEART UK Consensus Statement on Lipoprotein(a): A Call to Action. *Atherosclerosis.* 2019;291:62-70. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.011.

