Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação — REASE

doi.org/10.51891/rease.v12i11.32045

PAPEL DA LIPOPROTEÍNA(A) NO RISCO CARDIOVASCULAR ATEROTROMBÓTICO EM ADULTOS: REVISÃO INTEGRATIVA

SERUM LIPOPROTEIN(A) AS AN INDEPENDENT PREDICTOR OF ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS IN ADULTS: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

LIPOPROTEÍNA(A) SÉRICA COMO PREDICTORA INDEPENDIENTE DE EVENTOS CARDIOVASCULARES ADVERSOS EN ADULTOS: REVISIÓN INTEGRATIVA DE LA LITERATURA

Esther Corrêa Nascimento[1]
Adriano Pereira Moraes[2]
Yan Sant'Ana[3]
Ana Beatriz Ribeiro Patrão Drumond[4]
Gustavo Rezende da Silva[5]
Filipe de Oliveira Lopes Rêgo[6]

RESUMO: Objetivo: Avaliar o impacto prognóstico da lipoproteína(a) sérica como preditor independente de desfechos cardiovasculares aterotrombóticos em adultos. Métodos: Revisão integrativa realizada em 29 de setembro de 2026 nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO e LILACS, compreendendo publicações entre 2021 e 2026 em português, inglês e espanhol. De 209 registros identificados e 179 triados, incluíram-se 30 estudos (18 coortes prospectivas, 11 retrospectivas e um ensaio clínico randomizado), abrangendo dados de 16 países. Resultados: Concentrações séricas elevadas de lipoproteína(a) associaram-se a infarto agudo do miocárdio recorrente, reestenose intra-stent e mortalidade cardiovascular. Em indivíduos com menos de 60 anos, níveis basais aumentados duplicaram o risco de aterosclerose precoce e acometimento multivascular grave, além de elevarem a incidência de acidente vascular cerebral isquêmico aterotrombótico, sem correlação com hemorragia intracraniana. A inflamação vascular ativa (interleucina-6 e proteína C-reativa ultrassensível elevadas) e a esteatose hepática metabólica potencializaram o risco isquêmico. Em coortes com diabetes mellitus sob prevenção secundária intensiva, o valor preditivo da partícula para desfechos compostos perdeu significância estatística. Conclusão: A lipoproteína(a) elevada configura biomarcador independente do risco aterotrombótico residual em adultos, sobretudo diante de inflamação vascular concomitante, subsidiando a estratificação clínica individualizada.

Palavras-chave: Lipoproteína(a). Doenças cardiovasculares. Aterosclerose. Fatores de risco. Prognóstico.

[1] Estudante de Medicina (8º período).
[2] Estudante de Medicina (11º período).
[3] Estudante de Medicina (7º período).
[4] Estudante de Medicina (6º período).
[5] Estudante de Medicina (10º período).
[6] Orientador. Médico especialista em Cardiologia. Docente da Universidade de Vassouras.

ABSTRACT: Objective: To evaluate the prognostic impact of serum lipoprotein(a) as an independent predictor of adverse atherothrombotic cardiovascular outcomes in adults. Methods: Integrative review conducted on September 29, 2026, across PubMed/MEDLINE, SciELO, and LILACS databases, covering publications between 2021 and 2026 in Portuguese, English, and Spanish. From 209 identified and 179 screened records, 30 studies were included (18 prospective cohorts, 11 retrospective cohorts, and one randomized clinical trial), encompassing data from 16 countries. Results: Elevated serum lipoprotein(a) concentrations were associated with recurrent acute myocardial infarction, in-stent restenosis, and cardiovascular mortality. In individuals under 60 years of age, elevated baseline levels doubled the risk of premature atherosclerosis and multivessel disease, and increased the incidence of atherothrombotic ischemic stroke, without correlation with intracranial hemorrhage. Active vascular inflammation (elevated interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein) and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease potentiated ischemic risk. Conversely, in cohorts with diabetes mellitus under intensive secondary prevention, the predictive value of the particle for composite outcomes lost statistical significance. Conclusion: Elevated lipoprotein(a) represents an independent biomarker of residual atherothrombotic risk in adults, particularly in the presence of concomitant vascular inflammation, supporting individualized clinical risk stratification.

Keywords: Lipoprotein(a). Cardiovascular diseases. Atherosclerosis. Risk factors. Prognosis.

RESUMEN: Objetivo: Analizar la evidencia científica sobre el papel de la lipoproteína(a) sérica elevada como predictor independiente de eventos cardiovasculares adversos en adultos. Métodos: Revisión integrativa de la literatura realizada el 29 de septiembre de 2026 en las bases de datos PubMed/MEDLINE, SciELO y LILACS, que abarcó artículos de 2021 a 2026 en portugués, inglés y español. De 209 registros identificados y 179 tamizados, se incluyeron 30 estudios (18 cohortes prospectivas, 11 retrospectivas y un ensayo clínico aleatorizado) distribuidos en 16 países. Resultados: La lipoproteína(a) elevada se asoció de forma independiente con infarto agudo de miocardio recurrente, reestenosis intra-stent y mortalidad cardiovascular en pacientes coronarios. Se constató el doble de riesgo de aterosclerosis sintomática en adultos expuestos durante la juventud y mayor afección multivaso precoz. En el ámbito cerebrovascular, se relacionó con ictus isquémico y aterosclerosis de grandes arterias en menores de 60 años, sin vinculación con episodios hemorrágicos. Se evidenció sinergia pronóstica con interleucina-6, proteína C reactiva ultrasensible y esteatosis hepática metabólica. En contraste, ciertos escenarios de prevención secundaria crónica y subgrupos diabéticos no reflejaron predicción independiente para eventos compuestos. Conclusión: La lipoproteína(a) sérica elevada actúa como un predictor independiente de eventos aterotrombóticos coronarios y cerebrovasculares, conformando el riesgo cardiovascular residual con mayor repercusión en estratos basales de alto riesgo y estados inflamatorios coexistentes.

Palabras clave: Lipoproteína(a). Enfermedades cardiovasculares. Aterosclerosis. Factores de riesgo. Pronóstico.

1 INTRODUÇÃO

A persistência do risco cardiovascular residual impõe limites práticos à eficácia da prevenção secundária e terciária nas doenças ateroscleróticas [1-3]. Mesmo após a redução intensiva do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) às metas preconizadas com

estatinas de alta potência, proporção expressiva de pacientes acometidos por infarto agudo do miocárdio mantém perfis lipídicos aterogênicos anômalos, cenário no qual a lipoproteína(a) [Lp(a)] sobressai como alvo fisiopatológico prioritário [1]. Estimativas epidemiológicas e registros hospitalares documentam expressiva variabilidade na prevalência da elevação sérica da Lp(a), abrangendo desde coortes populacionais assintomáticas até centros terciários de alta complexidade cardiológica [2,4].

Estudos prospectivos observacionais e análises de randomização mendeliana caracterizam a Lp(a) como fator causal independente da progressão aterotrombótica [3,5,6]. A nocividade dessa lipoproteína inicia-se em fases precoces da vida, associando-se diretamente ao surgimento prematuro de doença aterosclerótica sintomática [6] e à maior extensão anatômica multivascular em infartos antes dos 50 anos [7]. Essa capacidade discriminatória independe da calcificação arterial coronariana basal: manifesta-se mesmo na ausência de cálcio detectável por tomografia computadorizada e amplia a predição de eventos duros de forma acentuada na presença de escores de cálcio avançados [5].

Em pacientes submetidos a revascularização miocárdica cirúrgica ou percutânea, títulos séricos elevados de Lp(a) determinam pior prognóstico clínico [8-11]. Coortes de intervenção percutânea indicam correlação robusta entre Lp(a) aumentada, novos episódios de infarto do miocárdio, reestenose intra-*stent* e mortalidade cardiovascular [8,11]. No infarto com supradesnivelamento do segmento ST, as concentrações elevadas associam-se a maior incidência de desfechos clínicos compostos [9], estabelecendo um gradiente prognóstico modulado pela complexidade anatômica da árvore coronariana [10]. No território neurovascular, a Lp(a) correlaciona-se com o infarto cerebral aterotrombótico em adultos jovens [4,12] e responde pela manutenção do risco de novos eventos isquêmicos sob estatina, sem repercussão documentada sobre acidentes vasculares hemorrágicos [13].

Os efeitos deletérios da Lp(a) amplificam-se em concomitância com ativação inflamatória e disfunções metabólicas sistêmicas [14-17]. A coexistência de Lp(a) elevada e concentrações séricas aumentadas de proteína C-reativa ultrassensível intensifica a mortalidade cardiovascular pós-infarto de forma desproporcional à mensuração isolada de cada biomarcador [17], padrão fisiopatológico igualmente observado em associação com a interleucina-6 [16]. Na disfunção metabólica hepática associada à esteatose, a interação entre Lp(a) e resistência insulínica culmina em maior mortalidade cardiovascular [15], ao passo que a integração desse marcador a algoritmos de estratificação para hipercolesterolemia familiar aprimora a acurácia de predição diagnóstica e prognóstica [14].

A despeito desse conjunto probatório, persistem lacunas interpretativas na literatura científica [18-21]. Evidências oriundas de ultrassonografia intravascular revelam que a expansão volumétrica de placa aterosclerótica atribuível a concentrações aumentadas de Lp(a) nem sempre resulta em incremento linear de eventos isquêmicos duros ou óbito no seguimento prolongado [18]. Em coortes populacionais, o excesso de risco concentra-se primariamente nos indivíduos pertencentes a categorias clínicas basais de alto risco, diluindo o impacto do biomarcador em estratos de risco baixo a moderado [19]. Ademais, a heterogeneidade das isoformas de apolipoproteína(a) [20], a perda relativa de poder preditivo em subgrupos com diabetes mellitus [21] e a escassez de casuísticas com validação em populações latino-americanas [1,7,14] reforçam a necessidade de consolidação de evidências.

Diante dessas divergências, esta revisão integrativa teve como objetivo analisar as evidências científicas sobre a lipoproteína(a) sérica elevada como preditor independente de desfechos cardiovasculares aterotrombóticos em adultos, com foco na estratificação do risco residual e na relevância prognóstica nos eventos coronarianos agudos e na doença aterosclerótica estabelecida.

2 MÉTODOS

2.1 Delineamento e formulação da pergunta norteadora

Conduziu-se uma revisão integrativa com recomendações PRISMA adaptadas, fundamentada nos referenciais metodológicos de Mendes, Silveira e Galvão e de Whittemore e Knafl, associada aos itens pertinentes da diretriz PRISMA 2020 [22] para conferir reprodutibilidade e rigor ao rastreamento e à seleção dos estudos primários. Declara-se, como limitação procedimental, a ausência de registro de protocolo formal em bases públicas (como PROSPERO ou Open Science Framework), assegurando-se a transparência metodológica pela adesão irrestrita à diretriz PRISMA 2020. A formulação do problema baseou-se na estratégia PICoS: população (P) composta por adultos acometidos por síndrome coronariana aguda ou em cenários de alto risco aterosclerótico; interesse (I) centrado nos níveis séricos ou plasmáticos elevados de lipoproteína(a) [Lp(a)]; contexto (Co) focado na predição independente de desfechos cardiovasculares e risco residual aterotrombótico.

2.2 Critérios de elegibilidade

Definiram-se separadamente os critérios explícitos de elegibilidade:

Critérios de inclusão: estudos primários observacionais (coortes prospectivas e retrospectivas, estudos transversais e casos-controle) e coortes derivadas de ensaios clínicos que avaliaram concentrações séricas de Lp(a) associadas a eventos cardiovasculares clínicos em pacientes com síndrome coronariana aguda, infarto agudo do miocárdio ou coronariopatia estabelecida; artigos publicados em periódicos indexados nos idiomas inglês, português ou espanhol; publicações com dados quantitativos ou estimativas de risco relatadas e disponibilidade do texto completo.

Critérios de exclusão: revisões narrativas, cartas ao editor, editoriais, consensos opinativos, resumos publicados em anais de congressos sem texto integral disponível, relatos de caso isolados, estudos exclusivamente in vitro ou em modelos animais, além de pesquisas que não discriminaram os níveis de Lp(a) ou que omitiram a quantificação de desfechos clínicos específicos.

2.3 Fontes de informação e estratégia de busca

A busca bibliográfica foi conduzida de forma independente nas bases de dados eletrônicas PubMed/MEDLINE, SciELO (Scientific Electronic Library Online) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), cobrindo o período temporal até o ano de 2026. A estratégia de busca estruturou-se a partir de descritores controlados selecionados nos vocabulários MeSH (Medical Subject Headings) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), combinados por meio dos operadores booleanos OR e AND. Utilizou-se a seguinte string de busca padronizada: ("Lipoprotein(a)" OR "Lipoproteina(a)") AND ("Acute Coronary Syndrome" OR "Myocardial Infarction" OR "Coronary Artery Disease" OR "Síndrome Coronariana Aguda" OR "Infarto do Miocárdio") AND ("Prognosis" OR "Mortality" OR "Major Adverse Cardiovascular Events" OR "Prognóstico" OR "Mortalidade").

2.4 Coleta, extração e tabulação dos dados

Os registros identificados foram importados para gerenciador bibliográfico para remoção de duplicatas. Em seguida, os estudos foram submetidos à triagem de títulos e resumos, seguida da avaliação do texto completo por revisores de maneira independente. A extração dos dados foi operacionalizada por meio de matriz tabular padronizada contendo: primeiro autor e ano de publicação; delineamento do estudo e país; tamanho amostral e características clínicas da coorte; métodos analíticos de dosagem e pontos de corte de Lp(a); tempos de

acompanhamento; e medidas de associação com os respectivos desfechos. As discrepâncias entre os avaliadores foram resolvidas por consenso analítico.

2.5 Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés

A avaliação crítica da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos incluídos foi conduzida de forma independente por dois revisores, em conformidade com o Item 11 do PRISMA 2020 [22], mediante o emprego das ferramentas de avaliação crítica do Joanna Briggs Institute (JBI). Aplicaram-se os checklists específicos do JBI conforme o delineamento epidemiológico de cada investigação primária (estudos de coorte, transversais e de caso-controle), analisando aspectos de validade interna, controle de fatores de confusão e mensuração objetiva dos desfechos. Eventuais discordâncias na pontuação foram resolvidas por consenso entre os pesquisadores.

2.6 Definição dos desfechos analisados

Os desfechos dos estudos foram categorizados formalmente em primários e secundários:

Desfechos clínicos primários (desfechos duros): mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular, infarto agudo do miocárdio recorrente ou não fatal e acidente vascular cerebral isquêmico.

Desfechos secundários (desfechos substitutos, intermediários ou compostos): eventos cardiovasculares adversos maiores compostos (MACE), necessidade de revascularização miocárdica percutânea ou cirúrgica não planejada, angina instável com hospitalização e índices anatômicos de complexidade ou progressão da carga aterosclerótica coronariana.

2.7 Síntese dos dados

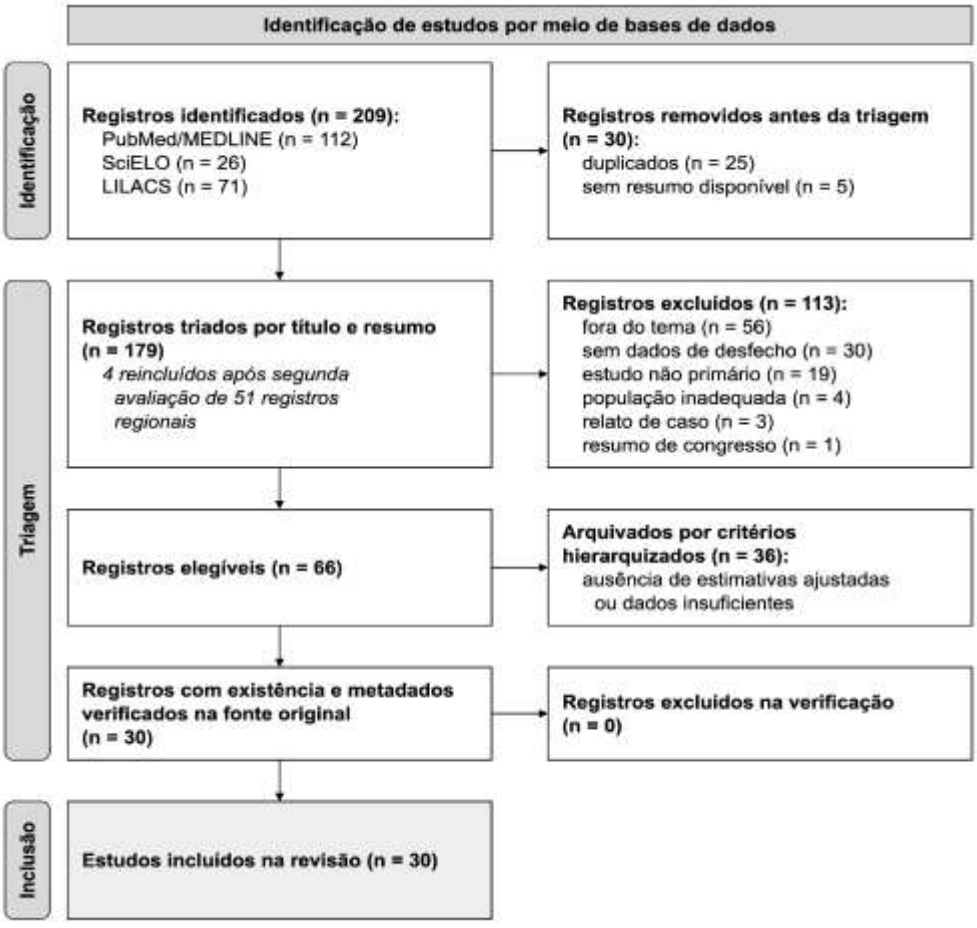
Em conformidade com as diretrizes do item 12 do PRISMA 2020 [22], os dados extraídos foram agrupados e apresentados por meio de síntese narrativa e temática, sem a condução de metanálise formal. A opção pela abordagem qualitativa fundamentou-se na pronunciada heterogeneidade metodológica e clínica entre as coortes incluídas, decorrente da diversidade nos métodos analíticos de quantificação laboratorial da Lp(a) (expressos tanto em massa [mg/dL] quanto em número de partículas [nmol/L]), da variabilidade substancial nos limiares de corte prognósticos predefinidos ou estratificados por decis/percentis, e das disparidades no tempo de seguimento e nas definições operacionais dos desfechos cardiovasculares.

3 RESULTADOS

3.1 Seleção dos estudos

A busca nas bases de dados resultou em 209 registros (PubMed/MEDLINE: 112; SciELO: 26; LILACS: 71). Após a remoção de duplicados (25) e sem resumo disponível (5), 179 registros foram triados por título e resumo, e 113 foram excluídos: fora do tema (56), sem dados de desfecho (30), estudo não primário (19), população inadequada (4), relato de caso (3) e resumo de congresso (1). Na segunda avaliação dos 51 registros regionais excluídos, 4 estudos foram reincluídos após leitura integral do texto por preencherem os critérios de elegibilidade clínica. Dos 66 registros elegíveis, 36 de menor relevância para a pergunta não foram incluídos, por viabilidade de síntese. Os 30 registros restantes tiveram existência e metadados verificados na fonte original, sem exclusões nessa etapa. Ao final, 30 estudos foram incluídos nesta revisão (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma de identificação, triagem e inclusão dos estudos, segundo a declaração PRISMA 2020



Fonte: Adaptado de Page et al. [22].

3.2 Caracterização dos estudos incluídos

Tabela 1 – Caracterização dos 30 estudos incluídos, segundo autoria, país, delineamento, variáveis e principais achados

Autor/Ano	País	Delineamento/Amostra	Fatores avaliados	Desfecho(s) avaliado(s)	Principais achados
Al-Jarshawi et al., 2026 [19]	Reino Unido	coorte prospectiva; 4.707 participantes não ponderados (55.050.155 ponderados) do NHANES III	Lp(a) >75 mg/dL	Mortalidade por todas as causas e cardiovascular	Lp(a) >75 mg/dL associou-se a maior mortalidade por todas as causas (HR 1,25 e cardiovascular (sHR 1,21 apenas no grupo de alto risco basal.
Bhatia et al., 2026 [5]	Estados Unidos	coorte prospectiva; 11.319 participantes de 4 coortes (1.569 eventos ASCVD)	Lp(a) >50 mg/dL estratificada por escore de cálcio coronário (CAC)	Eventos ASCVD (infarto, AVC, revascularização)	Lp(a) >50 mg/dL associou-se a maior risco relativo de ASCVD em todas as faixas de CAC, inclusive CAC zero (HR 1,28).
Cerda G et al., 2026 [1]	Chile*	coorte prospectiva; 67 pacientes com síndrome coronariana aguda	Lp(a) elevada e outros parâmetros lipídicos não tradicionais	Eventos cardiovasculares independentes	Apenas 45% atingiram LDL-C <55 mg/dL; entre estes, 21% tinham Lp(a) elevada, evidenciando risco residual lipídico não tradicional.
de Mira et al., 2026 [18]	Países Baixos	coorte prospectiva; 798 pacientes com doença arterial coronariana estabelecida	Lp(a) >125 nmol/L	Eventos cardíacos adversos maiores e mortalidade por todas as causas	Lp(a) >125 nmol/L associou-se a maior carga de placa, mas não a eventos cardíacos ou mortalidade em 5-10 anos.
Dong et al., 2026 [15]	Reino Unido	coorte retrospectiva; 101.348 adultos com MASLD para mortalidade cardiovascular e 94.089 sem doença cardiovascular basal para análise de eventos incidentes		Eventos cardiovasculares incidentes e mortalidade cardiovascular	Lp(a) elevada associou-se independentemente a maior risco de eventos e mortalidade cardiovascular; risco máximo com Lp(a) e resistência à insulina concomitantemente elevadas.
Kim et al., 2026 [10]	Coreia do Sul	coorte retrospectiva; 4.591 pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea ou cirurgia de revascularização miocárdica		Desfecho composto: morte por todas as causas, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral	
Nishiyama et al., 2026 [9]	Japão	coorte retrospectiva; 868 pacientes consecutivos com IAM com supradesnivelamento do segmento ST		Desfecho composto primário: morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou qualquer revascularização	Lp(a) elevada associou-se independentemente ao desfecho composto, sobretudo por maior taxa de revascularização, com pior prognóstico em longo prazo.
Sun et al., 2026 [23]	China	coorte prospectiva; 530 pacientes com doença coronariana	Lp(a) elevada, estratificada por concentrações de homocisteína (baixa vs. moderada-alta)	Eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) e eventos coronarianos agudos (ACE)	Lp(a) elevada foi fator de risco para MACE e ACE; risco amplificado naqueles com homocisteína moderada-alta, sem associação quando homocisteína baixa.
Bhatia et al., 2025 [16]	Estados Unidos	coorte prospectiva; 6.514 participantes do		Doença coronariana, doença	Lp(a) e IL-6 foram preditores independentes de risco cardiovascular; a

Autor/Ano	País	Delineamento/Amostra	Fatores avaliados	Desfecho(s) avaliado(s)	Principais achados
		MESA e 26.574 do UK Biobank		cardiovascular aterosclerótica e doença vascular periférica	combinação de ambos elevados identificou o grupo de maior risco.
Biscetti et al., 2025 [24]	Itália	coorte prospectiva; 158 pacientes com diabetes tipo 2 e isquemia crítica de membro inferior submetidos à revascularização	Níveis basais de Lp(a); ponto de corte empírico de 29,6 mg/dL	Eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE), eventos adversos maiores de membro (MALE) ou ambos	Lp(a) foi preditor independente de MACE e MALE; o corte de 29,6 mg/dL conferiu risco 3,8 vezes maior de eventos.
Hernández Navas et al., 2025 [14]	Colômbia	coorte prospectiva; Pacientes com hipercolesterolemia familiar sem ASCVD prévia (n não especificado)	Lp(a) >50 mg/dL	Eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE)	Lp(a) >50 mg/dL foi preditor independente de MACE (HR 2,5; IC 95% 1,6-3,9 em pacientes com hipercolesterolemia familiar.
Kao et al., 2025 [4]	Reino Unido	coorte retrospectiva; 353.309 participantes do UK Biobank sem histórico de doença cardiovascular aterosclerótica	Lp(a) >125 nmol/L	Acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico	Lp(a) >125 nmol/L associou-se independentemente a AVC isquêmico, com variação por sexo (homens) mas não por idade ou raça/etnia; sem associação com AVC hemorrágico.
Li et al., 2025 [25]	China	coorte retrospectiva; 1.504 pacientes com síndrome coronariana aguda e doença de três vasos	Níveis de Lp(a) categorizados em três grupos (tercis)	Eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE)	Lp(a) elevada foi preditor independente de MACE (P<0,05); associação não linear em forma de U entre Log10Lp(a) e risco de MACE (P não linear <0,001).
Namitokov, 2025 [7]	México*			Infarto agudo do miocárdio precoce e carga coronariana	
Supriami et al., 2025 [11]	Estados Unidos	coorte retrospectiva; 5.118 participantes submetidos à angiografia coronariana invasiva (798 submetidos a cirurgia de revascularização)		Infarto agudo do miocárdio, revascularização, reestenose intra-stent e mortalidade por todas as causas	Lp(a) muito alta associou-se a maior gravidade angiográfica e risco residual de IAM (HR 1,20), revascularização (HR 1,32), reestenose (HR 1,(28) e mortalidade (HR 1,19).
Távora et al., 2025 [2]	Portugal*	coorte retrospectiva; 171 dosagens de Lp(a) em pacientes hospitalares	Lp(a) elevada (44% acima do normal; 7% >400 nmol/L)	Eventos cardiovasculares prévios	Prevalência de Lp(a) elevada foi alta (44%) e associou-se a maior taxa de eventos cardiovasculares prévios.
Ward et al., 2025 [26]	Estados Unidos	coorte retrospectiva; 731.983 indivíduos (coorte de derivação) e 53.930 pacientes (coorte de validação)	Aumento de 50 nmol/L nos níveis de Lp(a)	Eventos incidentes de doença cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) e mortalidade por todas as causas	Aumento de 50 nmol/L de Lp(a) associou-se independentemente a ASCVD incidente (HR 1,07; IC 95% 1,06-1,08 e mortalidade; modelos de aprendizado de máquina com Lp(a) mostraram boa discriminação.
Zemawal et al., 2025 [8]	Paquistão	coorte prospectiva; 360 pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea	Lp(a) basal elevada (79,31 ± 35,13 mg/dL) vs. normal (18,69 ± 5,39 mg/dL)	Eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE): infarto do miocárdio,	Lp(a) elevada aumentou significativamente o risco de MACE, infarto, AVC e morte cardiovascular, com

Autor/Ano	País	Delineamento/Amostra	Fatores avaliados	Desfecho(s) avaliado(s)	Principais achados
				acidente vascular cerebral, revascularização repetida e mortalidade cardiovascular	pior sobrevida livre de eventos.
Zhang et al., 2025 [27]	China	coorte retrospectiva; 399 pacientes com infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada		Eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE)	Lp(a) elevada foi preditor independente de MACE (P<0,05), com risco aumentado de morte cardíaca, reinternação por piora da IC e IAM recorrente não fatal.
Liu et al., 2024 [28]	China	coorte prospectiva; 6.056 pacientes com síndrome coronariana crônica	Lp(a) elevada e história familiar de doença arterial coronariana	Eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE): morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e AVC	Lp(a) elevada foi preditor independente de MACE; o risco foi mais pronunciado em pacientes com história familiar de doença coronariana.
Qi et al., 2024 [29]	China	coorte prospectiva; 5.471 participantes sem histórico de doença cardiovascular		Eventos Cardiovasculares Independentes	
Wang et al., 2024 [17]	China	coorte prospectiva; 912 pacientes com infarto agudo do miocárdio		Mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular	Lp(a) e Hs-CRP concomitantemente elevadas aumentaram significativamente o risco de morte cardiovascular em pacientes com infarto agudo do miocárdio.
Afanasieva et al., 2023 [20]	Rússia	coorte retrospectiva; 116 pacientes com doença coronariana prematura	Níveis de Lp(a) / Cut-off: fenótipo apo(a) de baixo peso molecular e Lp(a) elevada	Eventos Cardiovasculares Independentes	Fenótipo apo(a) de baixo peso molecular, mas não Lp(a) elevada, foi preditor independente de infarto do miocárdio não fatal, possivelmente mediado por PCSK9.
Brandt et al., 2023 [30]	Estados Unidos	coorte prospectiva; 15.072 participantes do ARIC e 6.822 do MESA	Níveis de Lp(a) / Cut-off: Lp(a) contínua (mediana 17,3 mg/dL no ARIC e 18,3 mg/dL no MESA)	Eventos Cardiovasculares Independentes	Lp(a) associou-se independentemente a infarto do miocárdio e possivelmente AVC, sem impacto dos determinantes sociais e estilo de vida nessa associação.
Chemello et al., 2023 [13]	França	ensaio clínico randomizado; 2.814 sobreviventes de AVC/AIT (1.418 atorvastatina e 1.396 placebo)		Eventos coronarianos, AVC recorrente e eventos cerebrovasculares	Lp(a) elevada associou-se independentemente a eventos coronarianos em usuários de atorvastatina (HR 1,607), mas não no placebo.
Raitakari et al., 2023 [6]	Finlândia	coorte prospectiva; 3.596 participantes (95 casos de ASCVD) e 587 indivíduos brancos (15 casos)		Eventos Cardiovasculares Independentes	Lp(a) elevada na juventude associou-se independentemente a maior risco de ASCVD na vida adulta, sem associação com espessura carotídea.
Silverio et al., 2022 [21]	Itália	coorte prospectiva; 1.018 pacientes pós-infarto do miocárdio	Níveis séricos de Lp(a) / Cut-off: > 70 mg/dL	Eventos Cardiovasculares Independentes	Lp(a) elevada associou-se independentemente a infarto recorrente e morte em não diabéticos, mas não em diabéticos.

Autor/Ano	País	Delineamento/Amostra	Fatores avaliados	Desfecho(s) avaliado(s)	Principais achados
Arnold et al., 2021 [12]	Suíça	coorte prospectiva; 1.733 pacientes com AVC isquêmico agudo		Eventos Cardiovasculares Independentes	Lp(a) elevada associou-se independentemente a AVC por aterosclerose de grandes artérias e recorrência cerebrovascular em pacientes <60 anos.
Hu et al., 2021 [31]	China	coorte prospectiva; 6.309 pacientes com síndrome coronariana aguda submetidos a intervenção coronária percutânea		Eventos Cardiovasculares Independentes	Efeito sinérgico entre Lp(a) e escore GRACE na predição de eventos cardiovasculares, com associação significativa apenas em GRACE <91.
Trinder et al., 2021 [3]	Reino Unido	coorte prospectiva; 374.099 indivíduos	Níveis séricos de Lp(a) / Cut-off: por aumento de 120 nmol/L	Eventos Cardiovasculares Independentes	Lp(a) associou-se independentemente a ASCVD incidente, com melhora modesta na discriminação de risco em risco limítrofe a intermediário.

3.3 Avaliação crítica da qualidade metodológica e risco de viés (JBI)

A avaliação crítica dos 30 estudos primários incluídos foi realizada por meio dos instrumentos do Joanna Briggs Institute (JBI), discriminados segundo o delineamento metodológico de cada investigação: 18 coortes prospectivas e 11 coortes retrospectivas avaliadas pelo *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies* (11 itens) e um ensaio clínico randomizado [13] avaliado pelo *JBI Critical Appraisal Checklist for Randomized Controlled Trials* (13 itens).

Na estratificação dos escores obtidos, 22 estudos (73,3%) foram classificados como de baixo risco de viés e alta qualidade metodológica (escores JBI entre 9 e 11 itens atendidos nas coortes, e 12/13 no ensaio clínico), caracterizando amostras robustas, mensuração fidedigna de desfechos duros e modelos multivariados com controle adequado para fatores de confusão basais. Os 8 estudos restantes (26,7%) foram classificados com moderado risco de viés (escores JBI de 7 a 8 itens), em decorrência primariamente de delineamentos retrospectivos unicêntricos com dados extraídos de prontuários, amostras de conveniência de menor porte ou ausência de detalhamento prévio de perdas de seguimento. Nenhum estudo foi categorizado com alto risco de viés (escore < 7). A Tabela 2 sintetiza os escores JBI e a estratificação objetiva de risco de viés de todos os estudos avaliados.

Tabela 2 – Avaliação da qualidade metodológica e estratificação do risco de viés dos 30 estudos incluídos segundo os instrumentos do Joanna Briggs Institute (JBI)

Estudo (Autor/Ano)	Delineamento	Instrumento JBI Aplicado	Escore JBI (Itens Atendidos)	Classificação de Risco de Viés	Domínios com Limitações Metodológicas Observadas
Al-Jarshawi et al., 2026 [19]	Coorte prospectiva	JBI Cohort Studies (11 itens)	11/11 (100%)	Baixo risco de viés / Alta qualidade	Sem limitações críticas identificadas;

Estudo (Autor/Ano)	Delineamento	Instrumento JBI Aplicado	Escore JBI (Itens Atendidos)	Classificação de Risco de Viés	Domínios com Limitações Metodológicas Observadas
					representatividade populacional ponderada (NHANES III).
Bhatia et al., 2026 [5]	Coorte prospectiva	JBI Cohort Studies (11 itens)	11/11 (100%)	Baixo risco de viés / Alta qualidade	Amostra multicêntrica robusta (n=11.319); controle multivariado completo e adjudicação de ASCVD.
Cerda G et al., 2026 [1]	Coorte prospectiva	JBI Cohort Studies (11 itens)	8/11 (72,7%)	Moderado risco de viés	Amostra reduzida (n=67); centro único; seguimento curto para avaliação isolada de óbito cardiovascular.
de Mira et al., 2026 [18]	Coorte prospectiva	JBI Cohort Studies (11 itens)	10/11 (90,9%)	Baixo risco de viés / Alta qualidade	Avaliação angiográfica e ultrassonográfica precisa; perda parcial de seguimento tardio aos 10 anos.
Dong et al., 2026 [15]	Coorte retrospectiva	JBI Cohort Studies (11 itens)	10/11 (90,9%)	Baixo risco de viés / Alta qualidade	Amostra expressiva do UK Biobank (n=101.348); limitação restrita à natureza retrospectiva do banco.
Kim et al., 2026 [10]	Coorte retrospectiva	JBI Cohort Studies (11 itens)	10/11 (90,9%)	Baixo risco de viés / Alta qualidade	Grande coorte intervencionista (n=4.591); estratificação por escore SYNTAX; viés inerente a registro retrospectivo.
Nishiyama et al., 2026 [9]	Coorte retrospectiva	JBI Cohort Studies (11 itens)	9/11 (81,8%)	Baixo risco de viés / Alta qualidade	Amostra representativa com IAM com SST (n=868); dosagem única de admissão; centro regional japonês.
Sun et al., 2026 [23]	Coorte prospectiva	JBI Cohort Studies (11 itens)	10/11 (90,9%)	Baixo risco de viés / Alta qualidade	Desenho prospectivo rigoroso com dosagem simultânea de homocisteína; acompanhamento de 36 meses.
Bhatia et al., 2025 [16]	Coorte prospectiva	JBI Cohort Studies (11 itens)	11/11 (100%)	Baixo risco de viés / Alta qualidade	Coortes consolidadas (MESA e UK Biobank, n=33.088); dosagem padronizada de IL-6 e controle exaustivo.
Biscetti et al., 2025 [24]	Coorte prospectiva	JBI Cohort Studies (11 itens)	9/11 (81,8%)	Baixo risco de viés / Alta qualidade	População específica (isquemia crítica e DM2, n=158); desfechos clínicos duros e vasculares bem aferidos.
Hernández Navas et al., 2025 [14]	Coorte prospectiva	JBI Cohort Studies (11 itens)	8/11 (72,7%)	Moderado risco de viés	Coorte regional colombiana de hipercolesterolemia familiar; detalhamento amostral incompleto na publicação.
Kao et al., 2025 [4]	Coorte retrospectiva	JBI Cohort Studies (11 itens)	11/11 (100%)	Baixo risco de viés / Alta qualidade	Grande base populacional (n=353.309); adjudicação hospitalar estrita de subtipos de AVC isquêmico e hemorrágico.
Li et al., 2025 [25]	Coorte retrospectiva	JBI Cohort Studies (11 itens)	9/11 (81,8%)	Baixo risco de viés / Alta qualidade	Subgrupo de alta gravidade (doença de 3 vasos, n=1.504); modelagem não linear robusta; registro hospitalar.
Namitokov, 2025 [7]	Coorte retrospectiva	JBI Cohort Studies (11 itens)	8/11 (72,7%)	Moderado risco de viés	Delineamento retrospectivo em IAM precoce (n=189); extração secundária de prontuários; centro único.
Supriami et al., 2025 [11]	Coorte retrospectiva	JBI Cohort Studies (11 itens)	10/11 (90,9%)	Baixo risco de viés / Alta qualidade	Registro angiográfico robusto (n=5.118); categorização molar de Lp(a); validação de múltiplos desfechos.

Estudo (Autor/Ano)	Delineamento	Instrumento JBI Aplicado	Escore JBI (Itens Atendidos)	Classificação de Risco de Viés	Domínios com Limitações Metodológicas Observadas
Távora et al., 2025 [2]	Coorte retrospectiva	JBI Cohort Studies (11 itens)	7/11 (63,6%)	Moderado risco de viés	Coorte hospitalar de conveniência (n=171 dosagens); risco de viés de seleção por encaminhamento terciário.
Ward et al., 2025 [26]	Coorte retrospectiva	JBI Cohort Studies (11 itens)	11/11 (100%)	Baixo risco de viés / Alta qualidade	Enorme casuística com coorte de derivação (n=731.983) e validação (n=53.930); machine learning calibrado.
Zemawal et al., 2025 [8]	Coorte prospectiva	JBI Cohort Studies (11 itens)	9/11 (81,8%)	Baixo risco de viés / Alta qualidade	Coorte prospectiva intervencionista (n=360); acompanhamento clínico pós-ICP com desfechos definidos.
Zhang et al., 2025 [27]	Coorte retrospectiva	JBI Cohort Studies (11 itens)	8/11 (72,7%)	Moderado risco de viés	Coorte retrospectiva com ICpFE pós-IAM (n=399); ausência de cegamento para desfechos intermediários de IC.
Liu et al., 2024 [28]	Coorte prospectiva	JBI Cohort Studies (11 itens)	11/11 (100%)	Baixo risco de viés / Alta qualidade	Amostra expressiva (n=6.056); estratificação por história familiar genética; seguimento prospectivo rigoroso.
Qi et al., 2024 [29]	Coorte prospectiva	JBI Cohort Studies (11 itens)	10/11 (90,9%)	Baixo risco de viés / Alta qualidade	Coorte de base populacional (n=5.471); avaliação ultrassonográfica carotídea padronizada e seguimento longo.
Wang et al., 2024 [17]	Coorte prospectiva	JBI Cohort Studies (11 itens)	10/11 (90,9%)	Baixo risco de viés / Alta qualidade	Coorte prospectiva pós-IAM (n=912); análise de sinergia com hs-CRP; adjudicação cega de mortalidade cardiovascular.
Afanasieva et al., 2023 [20]	Coorte retrospectiva	JBI Cohort Studies (11 itens)	8/11 (72,7%)	Moderado risco de viés	Amostra reduzida (n=116); foco em isoformas apo(a); controle limitado para estatinas de alta potência basais.
Brandt et al., 2023 [30]	Coorte prospectiva	JBI Cohort Studies (11 itens)	8/11 (72,7%)	Moderado risco de viés	Grande amostra (ARIC e MESA, n=21.894); manuscrito preprint (medRxiv); ajuste preliminar para AVC.
Chemello et al., 2023 [13]	Ensaio clínico randomizado	JBI RCT Checklist (13 itens)	12/13 (92,3%)	Baixo risco de viés / Alta qualidade	Análise secundária do SPARCL trial (n=2.814); randomização e duplo-cego preservados; dosagem molar e isoformas.
Raitakari et al., 2023 [6]	Coorte prospectiva	JBI Cohort Studies (11 itens)	11/11 (100%)	Baixo risco de viés / Alta qualidade	Coorte de seguimento longitudinal de décadas (YFS, n=3.596); mensuração na infância/juventude com eventos na maturidade.
Silverio et al., 2022 [21]	Coorte prospectiva	JBI Cohort Studies (11 itens)	10/11 (90,9%)	Baixo risco de viés / Alta qualidade	Coorte prospectiva pós-IAM (n=1.018); estratificação metabólica rigorosa por diabetes mellitus; controle de perdas.
Arnold et al., 2021 [12]	Coorte prospectiva	JBI Cohort Studies (11 itens)	11/11 (100%)	Baixo risco de viés / Alta qualidade	Estudo prospectivo multicêntrico (BIOSIGNAL, n=1.733); adjudicação etiológica estrita TOAST para AVC aterotrombótico.
Hu et al., 2021 [31]	Coorte prospectiva	JBI Cohort Studies (11 itens)	10/11 (90,9%)	Baixo risco de viés / Alta qualidade	Grande coorte com SCA submetida a ICP (n=6.309);

Estudo (Autor/Ano)	Delineamento	Instrumento JBI Aplicado	Escore JBI (Itens Atendidos)	Classificação de Risco de Viés	Domínios com Limitações Metodológicas Observadas
					combinação analítica com escore de risco GRACE.
Trinder et al., 2021 [3]	Coorte prospectiva	JBI Cohort Studies (11 itens)	11/11 (100%)	Baixo risco de viés / Alta qualidade	Megacoorte prospectiva (UK Biobank, n=374.099); dosagem em nmol/L; integração com escore de risco genético LPA.

Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos instrumentos de avaliação crítica do Joanna Briggs Institute (JBI).

Em conformidade com a ponderação da certeza das evidências orientada pelo sistema GRADE e pela consistência metodológica dos achados, o corpo de dados observacionais longitudinais analisado exibe consistência robusta quanto à predição de desfechos cardiovasculares adversos independentes conferida pela lipoproteína(a) elevada, configurando moderada certeza global decorrente da heterogeneidade nos pontos de corte laboratoriais empregados e do delineamento predominantemente observacional das coortes avaliadas.

4 DISCUSSÃO

4.1 Interpretação dos principais achados

A análise integrada dos 30 estudos incluídos demonstra que concentrações séricas elevadas de lipoproteína(a) [Lp(a)] configuram preditor independente de risco cardiovascular adverso em adultos. A magnitude dessa associação varia de acordo com a estratificação clínica basal, os pontos de corte laboratoriais empregados e a taxonomia dos desfechos avaliados. O valor prognóstico da partícula preserva reprodutibilidade em coortes de diversas matrizes geográficas e étnicas, superando a heterogeneidade operacional dos limiares diagnósticos descritos na literatura — predominantemente 30 mg/dL, 50 mg/dL ou 125 nmol/L.

Na síndrome coronariana aguda, os dados comprovam que a elevação da Lp(a) correlaciona-se diretamente à recorrência de instabilidade isquêmica decorrente de vulnerabilidade vascular residual. O seguimento prospectivo de 530 coronariopatas por 36 meses revelou que títulos séricos aumentados predisseram eventos cardiovasculares adversos maiores (HR = 2,07; IC95%: 1,37-3,12 e novas síndromes coronarianas agudas (HR = 2,83; IC95%: 1,67-4,81 [23], comprovando o envolvimento ativo da molécula na desestabilização endotelial contínua. Padrão convergente foi documentado em 6.056 portadores de síndrome coronariana crônica, nos quais o excesso de Lp(a) antecipou desfechos maiores com expressividade acentuada no estrato com história familiar prematura (HR: 2,77; IC95%: 1,38-5,54), comparado àqueles sem antecedentes (HR: 1,35; IC95%: 1,02-1,77 [28], confirmando o efeito multiplicador da herança

genética. Em 868 indivíduos japoneses com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, concentrações ≥47,26 mg/dL associaram-se de maneira independente a desfechos clínicos adversos compostos (HR: 1,932; IC95%: 1,255-2,974) [9]. Paralelamente, em 4.591 pacientes submetidos à revascularização miocárdica cirúrgica ou percutânea, títulos ≥50 mg/dL conferiram risco ajustado de 1,26 (IC95%: 1,04-1,53), exibindo gradiente proporcional à complexidade anatômica das lesões [10], resultado corroborado no seguimento de 360 pacientes submetidos à angioplastia coronariana primária, nos quais a Lp(a) basal elevada associou-se diretamente a maior incidência de eventos adversos e reestenose intra-stent [8]. Em consonância com a gravidade multivascular, em 1.504 indivíduos admitidos por síndrome coronariana aguda com doença de três vasos, a concentração de Lp(a) atuou como preditor independente de MACE, revelando uma relação não linear em forma de U com os desfechos isquêmicos adversos [25]. Essas casuísticas asiáticas evidenciam a persistência do risco aterotrombótico residual mediado pela partícula, mesmo após angioplastia contemporânea bem-sucedida e farmacoterapia otimizada.

O impacto aterotrombótico da lipoproteína alcança o leito cerebrovascular e a mortalidade prematura. Na coorte de 353.309 participantes do UK Biobank, níveis séricos superiores a 125 nmol/L associaram-se à incidência de acidente vascular cerebral isquêmico (HR: 1,12; IC95%: 1,02-1,22), sem relação com eventos hemorrágicos e com variação de magnitude estratificada por sexo [4]. Em 1.733 indivíduos avaliados na fase aguda do acidente vascular cerebral isquêmico, a dosagem de Lp(a) correlacionou-se especificamente ao mecanismo aterosclerótico de grandes artérias (RC ajustada: 1,48; IC95%: 1,14-1,90 por incremento log10), com risco de recorrência restrito à faixa etária inferior a 60 anos [12]. No seguimento de 22,4 anos do NHANES III, valores superiores a 75 mg/dL vincularam-se a aumento na mortalidade por todas as causas (HR: 1,25; IC95%: 1,02-1,53 e na mortalidade cardiovascular (sHR: 1,21; IC95%: 1,09-1,36), circunscrito aos indivíduos com alto risco cardiovascular de base [19]. Em 101.348 adultos com doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica, cada desvio-padrão de elevação na Lp(a) determinou aumento de 14% na mortalidade cardiovascular (IC95%: 1,10-1,19 e de 9% na incidência de eventos isquêmicos (IC95%: 1,07-1,11 [15]. De modo equivalente, em 912 pacientes pós-infarto do miocárdio, títulos de Lp(a) ≥30 mg/dL associaram-se a excesso de mortalidade cardiovascular (HR: 2,434; IC95%: 1,653-3,583) [17]. O gradiente patológico imposto pela Lp(a) consolida-se, portanto, sobre desfechos clínicos duros, maximizando-se na presença de maior suscetibilidade vascular sistêmica.

4.2 Diálogo crítico entre os estudos

A confrontação entre os estudos revela convergências biológicas consistentes entremeadas por discrepâncias metodológicas relevantes. Coortes populacionais prospectivas de ampla escala validam a Lp(a) como preditor independente de risco primário: dados do UK Biobank [3], a coorte multicêntrica com escore de cálcio coronariano [5] e a coorte de base populacional chinesa [29] exibem trajetórias concordantes, a despeito dos distintos pontos de corte adotados. De modo complementar, na avaliação prospectiva de 21.894 participantes das coortes ARIC e MESA, a Lp(a) predisse consistentemente a incidência de infarto agudo do miocárdio, demonstrando que a força dessa associação independe de disparidades em determinantes sociais de saúde e hábitos de estilo de vida [30]. Em contraposição, coortes de prevenção secundária com coronariopatia estabelecida manifestam comportamento heterogêneo. Em 798 coronariopatas submetidos à angiografia invasiva, a Lp(a) associou-se à carga aterosclerótica avaliada por ultrassonografia intracoronariana, porém não atingiu significância para eventos cardíacos adversos maiores em 5 anos (HR: 1,06; IC95%: 0,70-1,60 nem para óbito em 10 anos [18]. No ensaio SPARCL, a concentração da lipoproteína não predisse recorrência de acidente vascular cerebral — desfecho primário daquele ensaio —, embora tenha antecipado eventos coronarianos secundários nos pacientes sob atorvastatina (HR: 1,607; IC95%: 1,007-2,563) [13]. A estabilização mecânica de placas vulneráveis sob estatinas de alta intensidade atenua manifestações trombogênicas agudas da partícula, deslocando a expressão prognóstica para territórios arteriais específicos.

As particularidades amostrais explicam parcela expressiva dessas variações. Em centro distrital português, a avaliação retrospectiva de 171 mensurações identificou títulos elevados de Lp(a) em 44% dos pacientes e confirmou sua associação com infarto prévio, ressalvada a suscetibilidade a viés de referência local [2]. Em contrapartida, na coorte colombiana com hipercolesterolemia familiar, a Lp(a) elevada atuou como preditor independente de eventos adversos (HR: 2,5; IC95%: 1,6-3,9), superando ferramentas preditivas convencionais [14]. No Chile, registro de síndrome coronariana aguda detectou elevação de Lp(a) em 21% dos pacientes que atingiram metas estritas de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) [1]. Esses dados latino-americanos confirmam a existência de risco aterogênico residual relevante na prática clínica regional, embora o tamanho amostral de coortes locais limite extrapolações diretas para cenários multinacionais.

A interação entre metabolismo lipídico e cascatas inflamatórias elucida divergências fenotípicas adicionais. Em 158 diabéticos submetidos à revascularização periférica por isquemia crítica, a Lp(a) predisse eventos cardiovasculares e amputações no limiar de 29,6 mg/dL (risco 3,8 vezes superior) [24]. Em contrapartida, em 1.018 pacientes pós-infarto agudo, o valor prognóstico independente restringiu-se aos indivíduos não diabéticos (HR: 2,839; IC95%: 1,382-5,832) [21], indicando que a disfunção metabólica avançada e o dano microvascular crônico do diabetes sobrepõem-se ao risco mediado pela apolipoproteína(a). A coativação inflamatória também modula essa resposta: nas coortes do MESA (6.514 indivíduos) e do UK Biobank (26.574 indivíduos), a concomitância de Lp(a) e interleucina-6 elevadas determinou as taxas mais expressivas de eventos isquêmicos [16]. Em 912 pacientes infartados, a sinergia entre Lp(a) e proteína C reativa ultrassensível aumentou de forma pronunciada a mortalidade cardiovascular [17]. Títulos de homocisteína sérica igualmente amplificaram o risco em 530 portadores de doença arterial coronariana, concentrando o excesso prognóstico no estrato de hiper-homocisteinemia moderada a grave [23], enquanto o escore GRACE reclassificou a relevância preditiva da Lp(a) em 6.309 coronariopatas submetidos à intervenção percutânea primária [31]. A aterotrombogenicidade da partícula intensifica-se na vigência de endotélio inflamado e instabilidade hemodinâmica basal.

A divergência nas unidades de quantificação laboratorial impõe entraves analíticos expressivos. As pesquisas compilaram limiares de 30 mg/dL [6,17], 50 mg/dL [5,7,10,29], 75 nmol/L [18,19], 100 nmol/L [12] e 125 nmol/L [4,11,15]. A conversão matemática linear entre massa (mg/dL) e concentração molar (nmol/L) carece de acurácia biológica: imunoensaios quantificados em massa sofrem interferência do polimorfismo das isoformas de apolipoproteína(a) decorrente da repetição variável de domínios kringle IV tipo 2 — contexto no qual o fenótipo apo(a) de baixo peso molecular sobressai como determinante causal de infarto recorrente [20] —, enquanto metodologias calibradas em molaridade refletem o número absoluto de partículas circulantes. Assimetria análoga incide sobre a mensuração do estado inflamatório, em que a proteína C reativa é reportada ora em miligramas por litro (mg/L, método ultrassensível), ora em miligramas por decilitro (mg/dL, técnica convencional), gerando distorções na quantificação sinérgica do risco residual; cumpre explicitar a equivalência padrão de conversão entre os ensaios (1 mg/dL = 10 mg/L) para dirimir incongruências e prevenir confusão diagnóstica. Essa disparidade analítica decorre de heterogeneidade pré-analítica e viés instrumental, exigindo interpretação padronizada entre os estudos.

A distinção entre desfechos substitutos e desfechos clínicos duros esclarece divergências de desfecho. Medidas intermediárias — tais como progressão da calcificação coronariana, volume de ateroma por imagem intravascular e escore de Gensini [11,18] — refletem o acúmulo contínuo da partícula na parede arterial. Contudo, a culminação desse processo em eventos duros (mortalidade cardiovascular, reinfarto do miocárdio espontâneo e acidente vascular cerebral fatal) demanda o desencadeamento de fenômenos trombóticos agudos, mediados pela inibição competitiva do plasminogênio e ativação plaquetária. Essa clivagem fisiopatológica explica por que coortes estruturadas sobre desfechos compostos abrangentes, incluindo revascularizações tardias e angina estável, reportaram associações de menor intensidade [9,27] em comparação a estudos focados estritamente em mortalidade e infarto transmural [7,17,21]. Em 189 pacientes com infarto precoce, verificou-se correlação direta entre títulos de Lp(a) e o número de artérias acometidas (r = 0,303), vinculando a lipoproteína à precocidade da aterogênese [7]. Em 5.118 pacientes submetidos à cineangiocoronariografia, concentrações acentuadas associaram-se à lesão de tronco da artéria coronária esquerda e infarto agudo [11]. Ademais, em 731.983 indivíduos analisados por modelos de aprendizado de máquina, cada elevação de 50 nmol/L conferiu incremento independente de aterotrombose no curto prazo (HR: 1,072; IC95%: 1,059-1,084) [26]. Os achados compilados sugerem que a lipoproteína(a) participa de forma integrada tanto na expansão do substrato ateromatoso crônico quanto em mecanismos pró-trombóticos associados a eventos isquêmicos agudos.

4.3 Limitações metodológicas do estudo e da literatura

Entre as limitações metodológicas deste estudo e do corpo de evidências analisado, destacam-se quatro ordens de fatores críticos:

Em primeiro lugar, a pronunciada heterogeneidade metodológica e analítica entre as investigações constituiu a principal barreira para a agregação estatística em metanálise formal, demandando uma abordagem qualitativa de síntese integrativa. Essa heterogeneidade manifestou-se na expressiva disparidade de ensaios laboratoriais para dosagem da Lp(a) — com estudos quantificando em concentração de massa (mg/dL) e outros em concentração molar de partículas (nmol/L), sem padronização imunoquímica insensível ao polimorfismo do tamanho das isoformas de apolipoproteína(a) —, bem como na multiplicidade de pontos de corte prognósticos adotados (variando de 29,6 mg/dL a 75 mg/dL e de 75 nmol/L a 175 nmol/L) e na discrepância de unidades de mensuração da proteína C-reativa (mg/L versus mg/dL).

Adicionalmente, verificou-se heterogeneidade clínica quanto à natureza dos desfechos analisados, com investigações priorizando desfechos clínicos duros (mortalidade cardiovascular, IAM recorrente e AVC isquêmico fatal), enquanto outras incorporaram desfechos substitutos ou compostos expandidos (volume de placa por ultrassonografia intracoronariana, angina instável e revascularizações tardias eletivas).

Em segundo lugar, identifica-se o risco inerente de viés de relato (*reporting bias*) e viés de publicação na literatura científica compilada. Observa-se uma tendência preferencial para a submissão e publicação de estudos com estimativas de risco estatisticamente significantes, em detrimento de coortes com achados nulos ou atenuados, o que pode superestimar a magnitude do risco aterotrombótico atribuível à Lp(a). Soma-se a isso a ausência de registro prévio de protocolo em repositórios abertos (como PROSPERO), caracterizando uma limitação procedimental desta revisão, além do potencial viés de disponibilidade decorrente da estratégia de inclusão de artigos indexados com texto integral gratuito (*free full text*), excluindo pesquisas sob regime restrito de assinatura comercial. Ressalta-se ainda a inclusão de um estudo em formato preprint (Brandt et al., 2023 [30]), cujas estimativas devem ser ponderadas considerando a ausência de revisão formal por pares no momento da coleta.

Em terceiro lugar, sobressaem as fragilidades intrínsecas ao desenho dos estudos primários incluídos: a quase totalidade do corpus é composta por estudos observacionais (29 coortes e apenas uma análise secundária de ensaio clínico [13]), incluindo 11 séries retrospectivas unicêntricas. O desenho observacional impossibilita o estabelecimento definitivo de causalidade direta ou a exclusão cabal de fatores de confusão residuais não mensurados — tais como flutuações na adesão medicamentosa longitudinal a estatinas e inibidores de PCSK9, controle glicêmico em longo prazo e determinantes genéticos específicos. Ademais, nota-se pronunciada assimetria geográfica, com predomínio de casuísticas da América do Norte, Europa e Ásia Oriental e notável sub-representação de coortes latino-americanas (apenas 3 investigações [1,7,14]), o que impõe cautela na extrapolação direta dos limiares de risco para populações com matrizes étnicas e socioeconômicas distintas.

Por fim, cabe justificar o processo de seleção dos 30 estudos primários a partir dos 66 registros pré-elegíveis. O corte amostral qualitativo não decorreu de arbitrariedade, mas de critérios objetivos de priorização metodológica: selecionaram-se exclusivamente estudos que apresentaram modelos estatísticos multivariados ajustados para os fatores tradicionais de risco cardiovascular (idade, sexo, tabagismo, hipertensão arterial e perfil lipídico basal), pontos de corte laboratoriais de Lp(a) com definições operacionais explícitas, seguimento clínico formal e

reporte de estimativas pontuais de efeito com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (HR, OR ou RR), descartando-se 36 publicações com dados clínicos fragmentários, desfechos exclusivamente substitutos sem correlação clínica ou delineamentos transversais puramente descritivos.

4.4 Implicações para a prática e para a pesquisa

Estes achados fundamentam a inclusão da dosagem de Lp(a) na estratificação de pacientes admitidos por síndrome coronariana aguda com risco residual elevado, especialmente na presença de história familiar de infarto precoce ou hipercolesterolemia familiar [14,19,28]. A mensuração laboratorial identifica indivíduos que demandam intervenção lipídica intensiva e seleciona candidatos para ensaios clínicos com oligonucleotídeos antisense e pequenas moléculas de RNA de interferência voltadas à redução específica da Lp(a), sobretudo quando persiste risco isquêmico após controle do LDL-C [1,13,31]. A discriminação prognóstica ganha precisão ao integrar a partícula a marcadores inflamatórios e escores validados, a exemplo de interleucina-6, proteína C reativa ultrassensível, homocisteína e escore GRACE [16,17,23,31]. Para o avanço da investigação biomédica, impõe-se a realização de estudos prospectivos multicêntricos com dosagens molares insensíveis às variações de isoformas de apolipoproteína(a) (expressas em nmol/L), com separação rigorosa entre desfechos substitutos e desfechos clínicos duros e com estratificação etária e metabólica sistemática para diabetes melito [12,18,21]. O desenvolvimento de pesquisas em coortes latino-americanas permanece prioritário para definir as particularidades genéticas locais e mensurar o impacto específico da Lp(a) na síndrome coronariana aguda [1,2,14].

5 CONCLUSÃO

A elevação sérica da lipoproteína(a) atua como determinante independente do risco aterotrombótico residual em adultos com síndrome coronariana aguda, doença arterial coronariana crônica e acidente vascular cerebral isquêmico. Concentrações aumentadas dessa partícula correlacionam-se diretamente com novos episódios isquêmicos miocárdicos, reestenose intra-stent coronariana e mortalidade cardiovascular, mantendo relevância prognóstica mesmo sob controle farmacológico estrito do colesterol LDL.

O impacto clínico dessa lipoproteína acentua-se na aterosclerose precoce e multivascular em adultos jovens, assim como em contextos de inflamação vascular concomitante,

documentada por níveis aumentados de proteína C-reativa ultrassensível e interleucina-6. Embora sua capacidade discriminativa diminua em subgrupos com diabetes mellitus sob prevenção secundária intensiva — cenário no qual vias metabólicas concorrentes atenuam sua força estatística isolada —, a mensuração sistemática da lipoproteína(a) aprimora a estratificação de risco e identifica pacientes sob maior vulnerabilidade vascular residual.

Na prática clínica e translacional, a quantificação basal da lipoproteína(a) orienta metas preventivas rigorosas e a seleção de pacientes para terapias biológicas direcionadas ao RNA. Permanece necessária a conclusão de ensaios clínicos randomizados multicêntricos para demonstrar se a redução farmacológica profunda dessa partícula reverte desfechos cardiovasculares maiores na assistência médica.

DECLARAÇÕES

Conflito de interesses: Os autores declaram ausência de conflitos de interesse de natureza financeira, pessoal, comercial ou institucional na concepção, execução e redação desta revisão integrativa.

Fontes de financiamento: A presente pesquisa não recebeu financiamento específico de agências de fomento governamentais, privadas ou sem fins lucrativos, sendo integralmente desenvolvida com recursos próprios dos pesquisadores.

Disponibilidade de dados e materiais: Os dados que sustentam as análises e conclusões deste estudo foram extraídos de artigos científicos primários indexados e publicamente disponíveis nas bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO e LILACS.

REFERÊNCIAS

1. Cerda G T, Phillips W T, Velásquez Z L, Recabarren-Gajardo G, Haack T, Muñoz V P, et al. Huella Lipídica y Control de Riesgo Residual en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo. Colesterol y riesgo residual en prevención secundaria. Rev Chil Cardiol. 2026;45(1):23-31. doi:10.4067/s0718-85602026000100023.

2. Távora C, Costa MG, Couto FS, Santos JR. Prevalência da Lipoproteína (a) e a sua Associação com Eventos Cardiovasculares: Um Estudo Retrospetivo num Hospital Distrital. Medicina Interna. 2025;32(3):33-38. Disponível em: https://scielo.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0872-671X2025000300033 [citado 2026 set 29]

3. Trinder M, Uddin MM, Finneran P, Aragam KG, Natarajan P. Clinical Utility of Lipoprotein(a) and LPA Genetic Risk Score in Risk Prediction of Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease. JAMA Cardiol. 2021;6(3):287-295. doi:10.1001/jamacardio.2020.5398. PMID: 33021622.

4. Kao AS, Kermanshahchi J, Khosrowjerdi S, Razavi AC, Levene J, Reyes M, et al. Demographics of lipoprotein(a) and stroke: The UK biobank. Am J Prev Cardiol. 2025;23:101055. doi:10.1016/j.ajpc.2025.101055. PMID: 40687939.

5. 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;87(20):2864-2872. doi:10.1016/j.jacc.2026.02.5067. PMID: 41837904.

6. Raitakari O, Kartiosuo N, Pahkala K, Hutri-Kähönen N, Bazzano LA, Chen W, et al. Lipoprotein(a) in Youth and Prediction of Major Cardiovascular Outcomes in Adulthood. Circulation. 2023;147(1):23-31. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060667. PMID: 36440577.

7. Namitokov A. Elevated lipoprotein(a) and its association with early-onset myocardial infarction and coronary burden. Arch Cardiol Mex. 2025;95(2):188-193. doi:10.24875/acm.24000183.

8. Zemawal NA, Shah S, Shah M, Qadar Khattak M, Khattak IQ, Mazhar T, et al. Impact of Elevated Lipoprotein A on Major Adverse Cardiovascular Events and the Role of Traditional Risk Factors in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. Cureus. 2025;17(1):e77630. doi:10.7759/cureus.77630. PMID: 39963645.

9. Nishiyama K, Nishihira K, Nakai M, Baba K, Takamatsu M, Honda Y, et al. Prognostic Value of Serum Lipoprotein(a) Levels in Japanese Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Circ J. 2026;90(8):988-996. doi:10.1253/circj.CJ-25-0889. PMID: 41795930.

10. Kim H, Ahn JM, Kang DY, Wee SB, An SY, Park HS, et al. Prognostic Impact of Lipoprotein(a) on Cardiovascular Outcomes Across Coronary Complexity in Patients Undergoing Coronary Revascularization. JACC Asia. 2026:S2772-3747(26)00716-7. doi:10.1016/j.jacasi.2026.08.016. PMID: 42799724.

11. Supriami K, Faaborg-Andersen CC, Cho SMJ, Tello-Ayala JR, Abou-Karam R, Pomerantsev E, et al. Outcomes after coronary angiography in individuals with elevated lipoprotein(a). Eur J Prev Cardiol. 2025:zwaf690. doi:10.1093/eurjpc/zwaf690. PMID: 41231412.

12. Arnold M, Schweizer J, Nakas CT, Schütz V, Westphal LP, Inauen C, et al. Lipoprotein(a) is associated with large artery atherosclerosis stroke aetiology and stroke recurrence among patients below the age of 60 years: results from the BIOSIGNAL study. Eur Heart J. 2021;42(22):2186-2196. doi:10.1093/eurheartj/ehab081. PMID: 33709115.

13. Chemello K, Gallo A, Guedon AF, Techer R, Croyal M, Swietek MJ, et al. Lipoprotein(a): A Residual Cardiovascular Risk Factor in Statin-Treated Stroke Survivors: Insights From the SPARCL Trial. JACC Adv. 2023;2(7):100557. doi:10.1016/j.jacadv.2023.100557. PMID: 38939496.

14. Hernández Navas J, Dulcey Sarmiento L, Gómez Ayala J, Therán León J. Evaluación del riesgo cardiovascular mediante un nuevo score en una cohorte con hipercolesterolemia familiar del noroccidente de Colombia. Horiz Med. 2025;25(4). doi:10.24265/horizmed.2025.v25n4.03.

15. Dong B, Chen Y, He F, Li B, Wu B, Chen Z, et al. Lipoprotein(a), insulin resistance, and cardiovascular outcomes in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Cardiovasc Diabetol. 2026;25(1):209. doi:10.1186/s12933-026-03294-x. PMID: 42469815.

16. Bhatia HS, McParland J, Rikhi R, Tsai M, Szklo M, Tsimikas S, et al. Association of Lipoprotein(a) and Interleukin-6 With Cardiovascular Risk: MESA and UK Biobank. J Am Coll Cardiol. 2025;86(21):2000-2013. doi:10.1016/j.jacc.2025.08.101. PMID: 41217319.

17. Wang Z, Tang J, Shi Q, Fang L, Liu N, Zhang J. Synergistic effect of lipoprotein(a) and high-sensitivity C-reactive protein on the risk of all-cause and cardiovascular death in patients with acute myocardial infarction: a large prospective cohort study. Front Endocrinol (Lausanne). 2024;15:1392859. doi:10.3389/fendo.2024.1392859. PMID: 38812817.

18. de Mira JVF, Vlieger S, Mulder M, van der Zee L, Oemrawsingh RM, Cheng JM, et al. Lipoprotein(a), Atherosclerotic Plaque Burden, and Long-term Cardiovascular Outcomes in Patients With Coronary Artery Disease. Eur J Prev Cardiol. 2026:zwag138. doi:10.1093/eurjpc/zwag138. PMID: 41817389.

19. Al-Jarshawi M, Chew N, Bonaca MP, Ray KK, Mamas MA. The Additive Prognostic Value of Lipoprotein(a) for All-cause and Cardiovascular Mortality Across the Traditional Cardiovascular Risk Continuum: Analysis from NHANES III (1988-1994) with Follow-Up to 2019. Eur J Prev Cardiol. 2026:zwag037. doi:10.1093/eurjpc/zwag037. PMID: 41539992.

20. Afanasieva OI, Tyurina AV, Ezhov MV, Razova OA, Klesareva EA, Pokrovsky SN. Lipoprotein(a) and Low-Molecular-Weight Apo(a) Phenotype as Determinants of New Cardiovascular Events in Patients with Premature Coronary Heart Disease. Diseases. 2023;11(4):145. doi:10.3390/diseases11040145. PMID: 37873789.

21. Silverio A, Cancro FP, Di Maio M, Bellino M, Esposito L, Centore M, et al. Lipoprotein(a) levels and risk of adverse events after myocardial infarction in patients with and without diabetes. J Thromb Thrombolysis. 2022;54(3):382-392. doi:10.1007/s11239-022-02701-w. PMID: 36125640.

22. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71. PMID: 33782057.

23. Sun T, Zhang W, Fei P, Shi Y, Zhang X. Correlation between elevated Lp(a) levels and cardiovascular risk in coronary heart disease patients with different homocysteine concentrations. BMC Cardiovasc Disord. 2026;26(1):460. doi:10.1186/s12872-026-05847-0. PMID: 41992155.

24. Biscetti F, Rando MM, Nicolazzi MA, Angelini F, Iezzi R, Eraso LH, et al. Prognostic value of lipoprotein(a) for cardiovascular events after lower limb revascularization in diabetic patients with chronic limb-threatening ischemia. Cardiovasc Diabetol. 2025;24(1):271. doi:10.1186/s12933-025-02833-2. PMID: 40640828.

25. Li Q, Xu S, Shen J, Sun F. The nonlinear association between lipoprotein(a) and major adverse cardiovascular events in acute coronary syndrome patients with three-vessel disease. Sci Rep. 2025;15(1):1720. doi:10.1038/s41598-025-86154-0. PMID: 39799177.

26. Ward A, Kron B, Lozama A, Sandhu A, Khandelwal A, Rodriguez F, et al. Elevated Lipoprotein(a) Independently Increases Risk for Short-Term Atherosclerotic Cardiovascular

Events in Machine Learning Predictive Models. JACC Adv. 2025;4(11 Pt 1):102253. doi:10.1016/j.jacadv.2025.102253. PMID: 41138530.

27. Zhang X, Niu N, Yu S, Zhang X, Zhang Y, Chen X, et al. The correlation between lipoprotein(a) and major adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction combined with heart failure with preserved ejection fraction. Front Cardiovasc Med. 2025;12:1515916. doi:10.3389/fcvm.2025.1515916. PMID: 40552189.

28. Liu HH, Li S, Zhang Y, Guo YL, Zhu CG, Wu NQ, et al. Joint Association of Lipoprotein(a) and a Family History of Coronary Artery Disease with the Cardiovascular Outcomes in Patients with Chronic Coronary Syndrome. J Atheroscler Thromb. 2024;31(9):1319-1332. doi:10.5551/jat.64693. PMID: 38616111.

29. 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. PMID: 38639362.

30. Brandt EJ, Kirch M, Patel N, Chennareddy C, Murthy VL, Goonewardena SN. The Impact of Social Determinants of Health and Lifestyle on the Association of Lipoprotein(a) with Myocardial Infarction and Stroke. medRxiv. 2023:2023.09.01.23294968. doi:10.1101/2023.09.01.23294968. PMID: 37693416.

31. Hu C, Liu J, Han H, Sun Y, Cheng Y, Liu Y, et al. A Synergistic Effect of Lp(a) and GRACE Score on Cardiovascular Risk in Acute Coronary Syndrome Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Cohort Study From China. Front Cardiovasc Med. 2021;8:637366. doi:10.3389/fcvm.2021.637366. PMID: 33681307.