www.revistaft.com.br

Revista FT | ISSN 1678-0817 | v. 30, n. 164, 2026 | DOI: 10.69849/0k3p4a14

Lipoproteína: o fator de risco cardiovascular genético negligenciado e as terapias de silenciamento gênico após o resultado do LP Horizon

Lipoprotein: the neglected genetic cardiovascular risk factor and gene-silencing therapies after the LP Horizon results

Edson da Silva Ribeiro Júnior[1]
Ludymila Cristal Miranda Ferreira[2]
Luís Eduardo da Silva Malta[3]
Josué Moura Telles[4]

RESUMO

A lipoproteína é uma partícula lipídica de origem predominantemente genética, cujos níveis plasmáticos elevados se associam de forma causal e independente ao risco de doença cardiovascular aterosclerótica e estenose aórtica calcificada. Apesar de sua prevalência significativa na população, estima-se que cerca de 20% dos indivíduos apresentem concentrações consideradas de risco, a dosagem de Lp permanece ausente da maioria das estratégias de rastreamento cardiovascular de rotina, configurando um fator de risco negligenciado na prática clínica. O presente artigo revisa a fisiopatologia da Lp, sua determinação genética pelo locus *LPA*, as evidências epidemiológicas e genéticas que sustentam a relação causal com desfechos cardiovasculares, e o panorama terapêutico emergente. Tradicionalmente, intervenções farmacológicas disponíveis como estatinas exercem efeito mínimo ou nulo sobre a Lp. Contudo, o advento das terapias de silenciamento gênico baseadas em oligonucleotídeos antisenso e RNA de interferência representa uma mudança de paradigma. O ensaio clínico de fase 2 Lp HORIZON demonstrou que o olpasirano, um ASO direcionado ao mRNA da apo, promoveu reduções dose dependentes de até 80% nos níveis de Lp em pacientes com doença cardiovascular estabelecida, com perfil de segurança aceitável (Tsimikas et al., 2020). Resultados igualmente promissores têm sido observados com o siRNA olpasirano e o olpasirano de segunda geração. Este artigo argumenta que o reconhecimento da Lp como alvo terapêutico legítimo exige uma revisão das diretrizes de rastreamento e uma preparação da prática clínica para a incorporação iminente dessas terapias. Por fim, conclui que o silenciamento gênico da Lp constitui a fronteira mais promissora da cardiologia preventiva personalizada, e que o resultado do Lp HORIZON marca o ponto de inflexão entre a negligência histórica e a intervenção causal.

Palavras-chave: Lipoproteína; silenciamento gênico; risco cardiovascular; olpasirano; Lp(a)HORIZON.

[1] edson.jr456@gmail.com
[2] ludymirandaxp5@hotmail.com
[3] Dudusilvamalta@gmail.com
[4] mouratellesjosue@gmail.com

ABSTRACT

Lipoprotein is a lipid particle of predominantly genetic origin whose elevated plasma levels are causally and independently associated with the risk of atherosclerotic cardiovascular disease and calcific aortic stenosis. Despite its significant population prevalence an estimated 20% of individuals carry risk-associated concentrations Lp measurement remains absent from most routine cardiovascular screening strategies, constituting a neglected risk factor in clinical practice. This article reviews the pathophysiology of Lp, its genetic determination by the *LPA* locus, the epidemiological and genetic evidence supporting a causal relationship with cardiovascular outcomes, and the emerging therapeutic landscape. Traditionally, available pharmacological interventions such as statins exert minimal or no effect on Lp. However, the advent of gene-silencing therapies based on antisense oligonucleotides and small interfering RNA represents a paradigm shift. The phase 2 Lp(a)HORIZON trial demonstrated that olpasiran, an ASO targeting apo mRNA, produced dose dependent reductions of up to 80% in Lp levels in patients with established cardiovascular disease, with an acceptable safety profile (Tsimikas et al., 2020). Equally promising results have been observed with the siRNA olpasiran and second-generation compounds. This article argues that recognizing Lp as a legitimate therapeutic target requires a revision of screening guidelines and preparation of clinical practice for the imminent incorporation of these therapies. It is concluded that gene silencing of Lp constitutes the most promising frontier of personalized preventive cardiology, and that the Lp HORIZON result marks the inflection point between historical neglect and causal intervention.

Keywords: Lipoprotein; gene silencing; cardiovascular risk; olpasiran; Lp(a)HORIZON.

1 INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular aterosclerótica permanece como a principal causa de morbimortalidade global, e o controle dos fatores de risco clássicos, tais como dislipidemia, hipertensão, tabagismo e diabetes, tem sido a pedra angular das estratégias preventivas nas últimas décadas (Arnett et al., 2019). Contudo, uma parcela substancial de eventos cardiovasculares ocorre em indivíduos classificados como de risco baixo ou intermediário pelos escores tradicionais, sugerindo a existência de fatores de risco ainda não adequadamente contemplados na prática clínica (Nasir et al., 2012).

Entre esses fatores, a lipoproteína, se destaca por sua singularidade: trata-se de uma partícula lipídica cuja concentração plasmática é determinada em cerca de 90% por variações genéticas no locus *LPA*, no braço curto do cromossomo 6, sendo mínima a influência de fatores ambientais ou comportamentais (Kronenberg et al., 2013; Schmidt et al., 2016). Diferentemente do LDL-colesterol, cujos níveis respondem significativamente a mudanças dietéticas e à farmacoterapia convencional, a Lp se apresenta como um alvo biologicamente distinto e, até recentemente, terapeuticamente inalcançável.

A estrutura da Lp se assemelha à do LDL, contendo uma molécula de apolipoproteína B-100 associada covalentemente a uma apolipoproteína exclusiva, a apo, codificada pelo gene

LPA. A apo confere à partícula propriedades pró trombóticas e pró inflamatórias adicionais, uma vez que compartilha homologia estrutural com o plasminogênio, podendo interferir na fibrinólise (Berg, 1963; McLean et al., 1987). Essa dupla natureza, aterogênica e trombogênica, explica, em parte, a magnitude do risco associado à Lp elevada.

Estimativas populacionais indicam que aproximadamente uma em cada cinco pessoas apresenta níveis de Lp superiores a 50 mg/dL, limiar convencionalmente utilizado para definir risco aumentado (Nordestgaard et al., 2010; Tsimikas, 2017). Apesar dessa prevalência, a dosagem de Lp não está incluída na maioria dos painéis lipídicos de rotina, e as diretrizes cardiovasculares têm historicamente relegado o parâmetro a uma posição secundária, recomendando sua medição apenas em casos selecionados ou como consideração opcional (Grundy et al., 2019).

O advento das terapias de silenciamento gênico modificou radicalmente esse cenário. Oligonucleotídeos antisenso e pequenos RNAs de interferência dirigidos contra o mRNA da apo demonstraram, em ensaios clínicos de fase 1 e 2, reduções sem precedentes nos níveis de Lp(a), alcançando magnitudes de 70% a 80% (Viney et al., 2016; Tsimikas et al., 2020). O ensaio Lp(a)HORIZON, publicado no *New England Journal of Medicine* em 2020, constituiu o marco inicial dessa nova era, ao demonstrar a eficácia e a tolerabilidade do olpasirano em pacientes com doença cardiovascular estabelecida (Tsimikas et al., 2020).

Diante desse panorama, o presente artigo tem como objetivo revisar criticamente o papel da Lp como fator de risco cardiovascular geneticamente determinado, analisar as evidências que fundamentam a relação causal com desfechos clínicos, e discutir as implicações do resultado do Lp HORIZON para a prática clínica e para o futuro das estratégias de prevenção cardiovascular. A pergunta que orienta esta revisão é: estaria a cardiologia diante do fim da negligência histórica em relação à Lp, e quais seriam as consequências práticas dessa inflexão?

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Estrutura e fisiopatologia da Lp

A lipoproteína foi descrita pela primeira vez por Kåre Berg em 1963, a partir de estudos de imunoprecipitação em soros humanos (Berg, 1963). Sua estrutura peculiar, uma partícula semelhante ao LDL à qual se acopla uma glicoproteína de alto peso molecular, permaneceu por décadas como um achado laboratorial sem implicações clínicas claras. A elucidação da sequência do cDNA da apo por McLean e colaboradores, em 1987, revelou a

homologia extensa com o plasminogênio, abrindo a primeira hipótese mecanística para o risco trombótico associado à Lp (McLean et al., 1987).

A apo(a) contém domínios kringle IV repetidos, cujo número de repetições varia amplamente entre indivíduos, gerando isoformas de diferentes tamanhos. O tamanho da isoforma, e, portanto, o número de repetições KIV, é inversamente correlacionado aos níveis plasmáticos de Lp, isoformas menores estão associadas a concentrações mais elevadas e a maior risco cardiovascular (Kronenberg et al., 2013). Essa relação inversa entre tamanho da proteína e concentração plasmática é um dos achados mais consistentes da genética da Lp e explica por que a determinação dos níveis séricos captura, em grande medida, o risco mediado geneticamente.

Além de seu papel aterogênico, semelhante ao do LDL, promovendo retenção na íntima arterial e formação de células espumosas, a Lp exerce efeitos pró inflamatórios e pró-trombóticos. A partícula carreia fosfolipídeos oxidados e pode ativar vias inflamatórias na parede vascular; a homologia com o plasminogênio permite que a apo tenha competido com o plasminogênio pelos sítios de ligação na fibrina, inibindo a geração de plasmina e, consequentemente, a fibrinólise (Boffa; Koschinsky, 2019). Esses mecanismos adicionais conferem à Lp um perfil de risco que transcende a simples elevação do colesterol transportado.

2.2 Genética da Lp: o locus *LPA* e a hereditariedade

O gene *LPA*, localizado no cromossomo 6q26-27, codifica a apolipoproteína. Estudos de gêmeos e de famílias demonstraram que a herdabilidade dos níveis de Lp é superior a 90%, colocando-a entre os traços lipídicos mais geneticamente determinados (Schmidt et al., 2016). Polimorfismos de nucleotídeo único no locus *LPA*, notadamente o rs10455872 e o rs3798220, têm sido consistentemente associados a níveis elevados de Lp e a maior risco de doença arterial coronariana em estudos de associação genômica ampla (GWAS) (Clarke et al., 2009; Schunkert et al., 2011).

A variação no número de repetições KIV, que responde por grande parte da variabilidade dos níveis plasmáticos, é um dos principais determinantes genéticos. Indivíduos com isoformas de baixo peso molecular apresentam níveis mais altos de Lp e risco cardiovascular aumentado. Estima-se que variantes no locus *LPA* expliquem entre 70% e 90% da variação interindividual nos níveis de Lp, tornando o rastreamento genético, embora ainda não padronizado na prática clínica, uma ferramenta conceitualmente atraente para identificação precoce de indivíduos de alto risco (Kronenberg et al., 2013).

A implicação prática dessa arquitetura genética é dupla. Primeiro, os níveis de Lp

permanecem relativamente estáveis ao longo da vida adulta, ao contrário do LDL colesterol, que flutua com mudanças de estilo de vida e tratamento. Segundo intervenções ambientais, como dieta, exercício e perda de peso, exercem efeito negligenciável sobre a Lp, reforçando a necessidade de abordagens farmacológicas específicas para modificá-la (Tsimikas, 2017).

2.3 Evidências epidemiológicas e genéticas do risco cardiovascular

A associação entre Lp elevada e doença cardiovascular aterosclerótica é uma das mais robustas da epidemiologia cardiovascular. Uma meta-análise de 36 estudos prospectivos, envolvendo mais de 120.000 participantes, demonstrou que concentrações elevadas de Lp conferem risco aumentado de doença coronariana, acidente vascular cerebral isquêmico e estenose aórtica, independentemente dos níveis de LDL-colesterol e de outros fatores de risco tradicionais (Emerging Risk Factors Collaboration, 2009).

A força da evidência não se limita à associação observacional. Estudos de randomização mendeliana, que utilizam variantes genéticas como proxies para a exposição ao longo da vida, confirmaram que variantes no locus *LPA* associadas a níveis mais altos de Lp conferem risco proporcionalmente maior de doença coronariana, fornecendo suporte para uma relação causal, e não meramente correlacional (Clarke et al., 2009; Kamstrup et al., 2009). A consistência entre evidências observacionais e genéticas é um dos critérios clássicos para inferência causal em epidemiologia, e a Lp satisfaz esse critério de forma notável.

No que se refere à estenose aórtica calcificada, a Lp emerge como um fator de risco particularmente relevante. Estudos de coorte demonstraram que níveis elevados de Lp predizem não apenas a presença, mas também a progressão da estenose aórtica, sugerindo um papel patogênico direto na calcificação valvar (Kamstrup et al., 2010; Capoulade et al., 2015). Essa associação amplia o espectro de desfechos atribuíveis à Lp(a) e reforça a necessidade de estratégias terapêuticas que a tenham como alvo.

2.4 O vazio terapêutico: por que a Lp foi negligenciada

A negligência histórica em relação à Lp pode ser atribuída a uma combinação de fatores científicos, clínicos e econômicos. Do ponto de vista científico, a ausência, por décadas, de intervenções capazes de reduzir especificamente a Lp impossibilitou a realização de ensaios clínicos de desfecho que testasse a hipótese de que sua redução se traduziria em benefício clínico. Sem evidência de que modular a Lp alterasse o prognóstico, a dosagem rotineira carecia de justificativa pragmática, um raciocínio circular que perpetuou o status quo.

As estatinas, amplamente utilizadas para redução do LDL colesterol, exercem efeito

mínimo ou nulo sobre a Lp, e alguns estudos sugerem que podem mesmo elevá-la discretamente em determinados subgrupos (Tsimikas et al., 2016). A niacina, embora reduza a Lp em cerca de 20% a 30%, não demonstrou benefício cardiovascular consistente em ensaios de desfecho quando adicionada à estatina, e seu uso foi abandonado na prática clínica devido a efeitos adversos e falta de eficácia comprovada (AIM-HIGH Investigators, 2011; HPS2-THRIVE Collaborative Group, 2014). A aférese de lipoproteínas, por sua vez, é um procedimento invasivo, dispendioso e disponível apenas em centros especializados, restrito a casos extremos de hiperlipoproteinemia(a) refratária.

Do ponto de vista econômico, a ausência de uma terapia específica desestimulou investimentos em pesquisa e desenvolvimento de fármacos com esse alvo. Esse cenário começou a mudar na última década, impulsionado pelos avanços na compreensão da genética da Lp e pelo desenvolvimento de plataformas de silenciamento gênico capazes de atingir alvos antes considerados não drogiveis.

2.5 Terapias de silenciamento gênico: princípios e avanços

O silenciamento gênico baseia-se na capacidade de oligonucleotídeos sintéticos de interferir na expressão gênica em nível pós-transcricional. Duas plataformas principais têm sido aplicadas ao alvo Lp, os oligonucleotídeos antisenso e os pequenos RNAs de interferência.

Os ASOs são sequências curtas de DNA modificadas quimicamente que se ligam ao mRNA alvo por complementaridade de bases, promovendo sua degradação pela RNase H ou bloqueando a tradução. Quando direcionados ao mRNA da apo, reduzem a síntese da proteína e, consequentemente, a formação da partícula de Lp. Os siRNAs, por sua vez, utilizam o maquinário celular do complexo de silenciamento induzido por RNA para clivar o mRNA alvo de forma catalítica, permitindo doses menores e intervalos de administração mais prolongados.

Os primeiros ensaios clínicos com ASOs anti-apo demonstraram reduções dose dependentes de Lp de até 80% em voluntários saudáveis e em pacientes com Lp elevada (Viney et al., 2016). Esses resultados preliminares estabeleceram a prova de conceito de que o silenciamento gênico poderia modular um fator de risco lipídico geneticamente determinado de forma profunda e sustentada.

2.6 O ensaio Lp HORIZON: marco inicial da era do silenciamento

O estudo Lp HORIZON, publicado por Tsimikas e colaboradores no *New England Journal of Medicine* em 2020, representou o primeiro ensaio clínico de fase 2 a avaliar a

eficácia e a segurança de um ASO anti-apo, o olpasirano, em pacientes com doença cardiovascular estabelecida e níveis elevados de Lp (Tsimikas et al., 2020).

O delineamento incluiu 286 pacientes com doença cardiovascular documentada e Lp ≥ 60 mg/dL, randomizados para receber olpasirano em doses variadas, 10, 20, 40 ou 80 mg a cada 4 semanas; ou 20 ou 60 mg a cada 2 semanas, ou placebo, por um período de 36 semanas. O desfecho primário foi a variação percentual nos níveis de Lp(a) desde o basal até a semana 36.

Os resultados demonstraram reduções médias dose-dependentes que variaram de 35% a 80% em relação ao placebo. A redução mais pronunciada, de 80%, foi observada no grupo que recebeu a dose mais alta e mais frequente, com efeito sustentado ao longo do período de tratamento. O perfil de segurança foi considerado aceitável: os eventos adversos mais comuns foram reações no local da injeção e elevação transitória de enzimas hepáticas, sem sinais de hepatotoxicidade grave ou outros efeitos sistêmicos relevantes.

A magnitude da redução obtida com olpasirano superou largamente a de qualquer intervenção farmacológica previamente disponível para Lp. Enquanto a niacina reduzia a Lp em cerca de 20% a 30% e as estatinas em praticamente nada, o silenciamento gênico demonstrou ser capaz de normalizar os níveis de Lp na grande maioria dos pacientes tratados com as doses mais altas. Esse resultado estabeleceu, pela primeira vez, a viabilidade de um alvo terapêutico que havia sido considerado inatingível por décadas.

2.7 Perspectivas pós-Lp HORIZON: siRNA e terapias de segunda geração

O sucesso do Lp HORIZON abriu caminho para o desenvolvimento de moléculas com perfil posológico mais conveniente e potencialmente maior adesão. O olpasirano, também denominado olpasirano ou SLN360, um siRNA conjugado a N-acetilgalactosamina para direcionamento hepático, demonstrou em ensaios de fase 1 reduções de Lp de até 98% em indivíduos com níveis elevados, com efeito persistente por meses após uma única administração (Koren et al., 2022).

Ensaios de fase 2 com o siRNA olpasirano avaliaram doses únicas e múltiplas, confirmando reduções profundas e sustentadas de Lp em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica, com intervalo de administração potencialmente estendido para 6 ou 12 meses (Nissen et al., 2024). A perspectiva de uma terapia injetável com frequência semestral ou anual representa um avanço significativo em relação aos ASOs, que exigem administração a cada 2 ou 4 semanas.

Além disso, versões de segunda geração de ASOs e siRNAs estão em desenvolvimento, com o objetivo de maximizar a potência, prolongar a duração do efeito e minimizar efeitos adversos. A competição entre plataformas e fabricantes tende a acelerar o desenvolvimento clínico e a reduzir custos futuros, tornando a terapia potencialmente acessível a um espectro mais amplo de pacientes.

2.8 Implicações para o rastreamento e para a prática clínica

O resultado do Lp HORIZON e dos ensaios subsequentes coloca uma questão premente: se uma terapia capaz de reduzir drasticamente a Lp está prestes a se tornar disponível, quem deveria ser rastreado e tratado? Atualmente, as diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia e do American College of Cardiology/American Heart Association recomendam a dosagem de Lp pelo menos uma vez na vida adulta, particularmente em indivíduos com histórico familiar de doença cardiovascular precoce ou com risco intermediário (Mach et al., 2020; Grundy et al., 2019). Contudo, a implementação dessas recomendações na prática clínica tem sido lenta e heterogênea.

A identificação de indivíduos com Lp elevada permitiria não apenas a estratificação de risco mais precisa, mas também a eventual elegibilidade para terapias de silenciamento gênico quando estas forem aprovadas para uso clínico. Estima-se que, se todos os indivíduos com Lp $\geq$ 50 mg/dL fossem candidatos a terapia, cerca de 20% da população adulta seria elegível, um número substancial que tem implicações profundas para os sistemas de saúde, tanto em termos de custos quanto de infraestrutura para administração de terapias injetáveis.

Do ponto de vista da saúde pública, a incorporação da dosagem de Lp aos painéis lipídicos de rotina representaria um investimento relativamente modesto com potencial de impacto significativo na prevenção de eventos cardiovasculares. Estudos de custo efetividade são necessários para avaliar a relação entre o custo do rastreamento e do tratamento e os benefícios clínicos e econômicos decorrentes da prevenção de eventos.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A trajetória da lipoproteína na cardiologia é um caso exemplar de como a ausência de uma intervenção terapêutica eficaz pode perpetuar a negligência de um fator de risco, mesmo diante de evidências robustas de sua relevância causal. Por décadas, a Lp foi reconhecida como um marcador de risco, mas sua determinação não alterava condutas, e seu status permanecia no limbo entre o interesse acadêmico e a indiferença clínica. A situação começou a se transformar quando o acúmulo de evidências genéticas e epidemiológicas tornou

insustentável a postura de que a Lp seria um alvo inatingível. Estima-se que níveis superiores a 100-125 nmol/L afetem cerca de 20% da população global, com distribuição variável conforme a ancestralidade: concentrações mais baixas entre indivíduos do Leste Asiático, Europa e Sudeste Asiático; intermediárias no Sul da Ásia, Oriente Médio e América Latina; e mais elevadas na África (Al Horani et al., 2026). Essa prevalência substancial, combinada com a determinação genética que torna a Lp praticamente insensível a mudanças de estilo de vida e às terapias hipolipemiantes convencionais, configura um cenário de risco residual significativo que a cardiologia não pode mais ignorar (Al-Horani et al., 2026).

O ensaio Lp HORIZON e os desenvolvimentos terapêuticos que se seguiram representam uma ruptura com esse paradigma. A demonstração de que o silenciamento gênico pode reduzir a Lp em até 80%, e com as gerações mais recentes de siRNA potencialmente ainda mais, transforma a Lp de um alvo inalcançável em um alvo terapeuticamente viável. Os dados acumulados são notáveis, o pelacarsen, um oligonucleotídeo antisenso, reduziu a Lp em até 80% nos ensaios de fase 2 (Tsimikas et al., 2020); o olpasiran, um siRNA, alcançou reduções superiores a 95% no estudo OCEAN(a)-DOSE (Tweneboah et al., 2026); o zerlasiran demonstrou reduções de 80% ou mais em 36 semanas, com perfil de segurança favorável (Elchouemi; Lange; Fadah, 2026); e a meta-análise em rede de Wu e colaboradores (2026), incluindo 25 ensaios randomizados e 7.715 participantes, confirmou que o olpasiran atingiu a maior redução percentual de Lp, seguido pelo zerlasiran, pela muvalaplina e pelo pelacarsen. A questão que se coloca não é mais se a Lp pode ser modificada, mas quando e para quem essa modificação estará disponível, e como os sistemas de saúde se prepararão para incorporá-la.

Contudo, o resultado de fase 3 do Lp HORIZON introduziu uma complexidade que não pode ser minimizada. Os resultados top line indicaram que o pelacarsen não alcançou o desfecho cardiovascular composto primário de forma estatisticamente significativa, um desfecho que a comunidade científica recebeu com perplexidade diante do volume de evidências pré clínicas e epidemiológicas que sustentavam a associação entre Lp e risco cardiovascular (Abbasi, 2026). A interpretação desse resultado exige cautela. A revisão sistemática de Alebna e colaboradores (2026) sintetiza o estado da arte ao afirmar que, embora as terapias direcionadas à Lp tenham demonstrado reduções substanciais nas concentrações circulantes e perfis de segurança e tolerabilidade favoráveis, com eventos adversos geralmente leves e relacionados ao local da injeção, "ensaios de desfecho cardiovascular em larga escala em andamento determinarão se a redução farmacológica da Lp se traduz em reduções de eventos cardiovasculares" (Alebna et al., 2026). O HORIZON foi o primeiro desses ensaios, e

seu resultado negativo, embora decepcionante, fornece informações cruciais para o desenho dos ensaios subsequentes.

A resposta à pergunta sobre o futuro das terapias de silenciamento gênico para Lp depende de fatores que transcendem a ciência básica e os ensaios clínicos. A aprovação regulatória dependerá de ensaios de desfecho cardiovascular em larga escala, alguns dos quais já estão em andamento. O estudo de fase 3 com olpasiran, conduzido pelos investigadores do OCEAN(a), avaliará o efeito do siRNA sobre eventos cardiovasculares maiores em pacientes com doença aterosclerótica estabelecida e Lp elevada (Tweneboah et al., 2026). A disponibilidade e o custo dessas terapias determinarão seu alcance na prática clínica. E a incorporação da dosagem de Lp às rotinas diagnósticas exigirá uma mudança cultural na cardiologia, que historicamente privilegiou o LDL-colesterol como alvo único e hegemônico. Nesse aspecto, há sinais de progresso: a diretriz de 2026 do American College of Cardiology e da American Heart Association recomenda a dosagem de Lp pelo menos uma vez na vida adulta como parte da avaliação lipídica de rotina (Abramov et al., 2026), e revisões recentes sobre rastreamento argumentam que a dosagem de Lp está pronta para implementação clínica mais ampla, podendo auxiliar os profissionais de saúde na identificação de indivíduos com risco cardiovascular elevado e no direcionamento de intervenções preventivas (Crain, 2026).

Independentemente dessas incertezas, o resultado do Lp HORIZON marca um ponto de inflexão. A Lp deixou de ser um achado laboratorial sem consequências práticas para se tornar o epicentro de uma das mais promissoras frentes da cardiologia preventiva personalizada. O fator de risco genético negligenciado encontrou, finalmente, uma via terapêutica à altura de sua relevância. O cenário que se desenha para os próximos anos é de intensa atividade investigacional: múltiplos agentes com mecanismos de ação distintos, ASOs, siRNAs, inibidor oral de pequena molécula e, no horizonte, edição gênica por CRISPR, estão em desenvolvimento clínico avançado, e a perspectiva realista é de que a primeira terapia aprovada para redução de Lp esteja disponível dentro de um a dois anos (Al-Horani et al., 2026). A competição entre plataformas e fabricantes tende a acelerar o desenvolvimento clínico e a reduzir custos futuros, tornando a terapia potencialmente acessível a um espectro mais amplo de pacientes. Resta agora construir as pontes entre a evidência e a prática, entre o ensaio clínico e o paciente, entre a promessa do silenciamento gênico e a realidade do cuidado cardiovascular. A história da Lp ensina que a negligência de um fator de risco não é inevitável; é, antes, o resultado de lacunas terapêuticas que a ciência tem agora a oportunidade de fechar.

REFERÊNCIAS

AIM-HIGH INVESTIGATORS. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 24, p. 2255-2267, 2011.

ARNETT, D. K. et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. **Circulation**, v. 140, n. 11, p. e596-e646, 2019.

BERG, K. A new serum type system in man: the Lp system. **Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica**, v. 59, p. 369-382, 1963.

BOFFA, M. B.; KOSCHINSKY, M. L. Lipoprotein(a): truly a direct prothrombotic factor in cardiovascular disease? **Journal of Lipid Research**, v. 60, n. 4, p. 745-758, 2019.

CAPOULADE, R. et al. Association of plasma lipoprotein(a) with long-term progression of aortic stenosis: the ASTRONOMER study. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 65, n. 19, p. 2138-2140, 2015.

CLARKE, R. et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. **New England Journal of Medicine**, v. 361, n. 26, p. 2518-2528, 2009.

EMERGING RISK FACTORS COLLABORATION. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. **JAMA**, v. 302, n. 4, p. 412-423, 2009.

GRUNDY, S. M. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. **Circulation**, v. 139, n. 25, p. e1082-e1143, 2019.

HPS2-THRIVE COLLABORATIVE GROUP. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 3, p. 203-212, 2014.

KAMSTRUP, P. R. et al. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. **JAMA**, v. 301, n. 22, p. 2331-2339, 2009.

KAMSTRUP, P. R.; TYBJÆRG-HANSEN, A.; NORDESTGAARD, B. G. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 63, n. 5, p. 470-477, 2010.

KOREN, M. J. et al. Preclinical and clinical development of the siRNA olpasiran for the treatment of elevated lipoprotein(a). **Journal of the American College of Cardiology**, v. 79, n. 15, p. 1445-1456, 2022.

KRONENBERG, F. et al. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. **Journal of Internal Medicine**, v. 273, n. 1, p. 6-30, 2013.

MACH, F. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. **European Heart Journal**, v. 41, n. 1, p. 111-188, 2020.

MCLEAN, J. W. et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. **Nature**, v. 330, n. 6144, p. 132-137, 1987.

NASIR, K. et al. Implications of coronary artery calcium testing among statin

candidates according to ACC/AHA cholesterol management guidelines. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 66, n. 15, p. 1657-1668, 2012.

NISSEN, S. E. et al. Single-dose and multiple-dose olpasiran (SLN360) for lipoprotein(a) reduction: phase 2 randomized clinical trial. **JAMA Cardiology**, 2024. No prelo.

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

SCHMIDT, K. et al. Structure, function, and genetics of lipoprotein(a). **Journal of Lipid Research**, v. 57, n. 8, p. 1339-1359, 2016.

SCHUNKERT, H. et al. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. **Nature Genetics**, v. 43, n. 4, p. 333-338, 2011.

TSIMIKAS, S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 69, n. 6, p. 692-711, 2017.

TSIMIKAS, S. et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease: the Lp(a)HORIZON trial. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 3, p. 244-255, 2020.

TSIMIKAS, S. et al. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. **European Heart Journal**, v. 37, n. 27, p. 2135-2144, 2016.

VINEY, N. J. et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. **The Lancet**, v. 388, n. 10057, p. 2239-2253, 2016.