

LIPOPROTEÍNA (a) E DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA

Dr. Raul Dias dos Santos, Dr. Raul C. Maranhão

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP

A lipoproteína (a) [Lp(a)] é uma lipoproteína com estrutura semelhante à LDL, sendo portanto rica em colesterol. A diferença maior entre as duas consiste em uma apolipoproteína adicional, a apo A – além da apo B100 – com a qual está unida através de ligações dissulfeto. A apo A apresenta homologia estrutural com o plasminogênio. A Lp(a) compete com o plasminogênio por sítios de ligação e isto resulta em inibição da fibrinólise.

A Lp(a) é sintetizada no fígado. Cerca de 90% de seus níveis plasmáticos são determinados pela variabilidade genética no loco da apo(a). Indivíduos da raça negra apresentam níveis da Lp(a) cerca de três vezes mais altos do que os brancos.

O interesse no estudo da Lp(a) vem de sua associação com a aterosclerose em indivíduos caucásianos e orientais.

Os mecanismos propostos para o envolvimento da Lp(a) na aterogênese são dois:

- análoga à LDL, ela poderia participar do processo de deposição lipídica na parede arterial.
- análoga ao plasminogênio, poderia, por competição com este, favorecer a trombose. Essa lipoproteína seria um elo entre dois sistemas que estão intimamente relacionados com o processo aterosclerótico: o de coagulação e o de transporte de lípidos.

Níveis elevados (> 30 mg/dL – 40 mg/dL) se relacionaram ao infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica, à obstrução de enxertos de veia de safena e à reestenose após angioplastia coronária em homens e mulheres abaixo de 60 anos de idade. Estudos como o da Suécia, o “Lipid Research Clinics”, o estudo de Framingham e o 4S correlacionam prospectivamente níveis elevados da Lp(a) com risco

de eventos coronários em homens e mulheres. No estudo 4S houve correlação de níveis elevados da Lp(a) com a mortalidade coronária. Por outro lado, nem o Estudo de Helsinki nem o “Physician’s Health Study” concluíram que a Lp(a) é fator de risco para desenvolvimento da aterosclerose. Outra possibilidade é de que a Lp(a) não é um fator de risco isolado, mas sim um fator potencializador de níveis elevados do LDL-colesterol. Estudos em portadores de hipercolesterolemia familiar mostram que níveis elevados de Lp(a) potencializam os efeitos deletérios de níveis elevados do LDL-C. O Estudo Cardiovascular de Quebec não mostrou que a Lp(a) é um fator de risco independente, mas sim um potencializador de níveis levemente elevados do colesterol total, LDL-colesterol, Apo B. Além disso, nesse estudo níveis elevados de Lp(a) antagonizaram os efeitos benéficos de níveis elevados do HDL-colesterol.

A Lp(a) foi estudada também em indivíduos com doença coronária precoce. No “Family Heart Study”, que enfocou indivíduos de ambos os sexos com doença coronária precoce, encontrou que níveis de Lp(a) > 50 mg/dL associados a índices de colesterol/HDL-colesterol > 5,8 se associaram a um risco de 8 – 9,6 vezes de desenvolvimento de doença coronária. Os fatores de risco não-lipídicos multiplicaram o risco atribuído à Lp(a). Danesh e colaboradores, ao avaliarem 27 estudos prospectivos com mais de um ano de duração, encontraram em indivíduos no tercil superior dos valores de distribuição da Lp(a) um risco relativo de desenvolvimento de doença arterial coronária 1,6 (IC 95% 1,4 – 1,8) vezes o de indivíduos no tercil inferior. Os autores concluíram que existe uma clara associação entre a Lp(a) e a doença coronária, mas outros estudos ainda são necessários para se demonstrar o quanto essa relação é causal.

A Lp(a), se não for fator de risco isolado da aterosclerose, seguramente potencializa os outros fatores de risco, principalmente os lipídicos. É im-



Estudos como o da Suécia, o “Lipid Research Clinics”, o estudo de Framingham e o 4S correlacionam prospectivamente níveis elevados da Lp(a) com risco de eventos coronários em homens e mulheres.

No estudo 4S houve correlação de níveis elevados da Lp(a) com a mortalidade coronária. Por outro lado, nem o Estudo de Helsinki nem o “Physician’s Health Study” concluíram que a Lp(a) é fator de risco para desenvolvimento da aterosclerose.

portante sublinhar que, na raça negra, a correlação com a incidência de aterosclerose não existe. Infelizmente, embora tenhamos estudado a Lp(a) em diversas situações clínicas não existe uma padronização dos níveis dessa lipoproteína para a população brasileira.

Na prevenção primária, a determinação da Lp(a) poderia ser útil para se avaliar o risco de indivíduos com história familiar de doença coronária precoce ou com diagnóstico de dislipidemias associadas ou não a outros fatores de risco. Níveis elevados de Lp(a) na vigência de razão colesterol total/HDL-colesterol elevada (> 5,8) podem ser um marcador de risco elevado de doença coronária. Na prevenção secundária, a Lp(a) poderia ser determinada em indivíduos sem os fatores de risco clássicos. Dados do 4S sugerem também que níveis elevados podem indicar indivíduos com risco maior de um novo evento coronário.

Os níveis plasmáticos de Lp(a) podem ser diminuídos pelo uso de niacina, neomicina, fibratos e terapia de reposição hormonal após a menopausa. Entretanto, até hoje não foi demonstrado que a diminuição dos níveis de Lp(a) reduza a incidência de eventos coronários. Dessa forma, não há indicação baseada na literatura atual para tratar níveis elevados dessa lipoproteína. Uma vez diagnosticado um indivíduo com alto risco para eventos coronários, ou seja aquele que apresenta Lp(a) > 30 mg/dL associado a LDL-C elevado e/ou HDL-colesterol baixo, uma estratégia válida é a de se tratar agressivamente os outros fatores de risco.

Em conclusão, a Lp(a) é um fator de risco facilmente identificável pelo laboratório clínico, mas que não provoca uma dislipidemia detectável pelos exames laboratoriais rotineiramente realizados na avaliação dos lipídios plasmáticos. ■

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gaw A, Hobbs HH. Molecular genetics of lipoprotein(a): New pieces to the puzzle. *Curr Op Lipidol*, 1994; 5: 149–55.
2. Borba EF, Santos RD, Bonfá E, Vinagre CG, Pileggi FJ, Cossermelli W, Maranhão RC. Lipoprotein(a) levels in systemic lupus erithematosus. *J Rheumatol*, 1994; 21: 220–3.
3. Santos RD, Foronda A, Ramires JAF, Maranhão RC. Lipoprotein(a) levels in pulmonary arterial hypertension. *Cardiol Young* 2001; no prelo.
4. Berg K, Dahlen G, Christophersen B et al. Lp(a) lipoprotein level predicts survival and major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Clin Genet*, 1997; 52: 254–61.
5. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease: meta-analysis of prospective studies. *Circulation*, 2000; 102: 1082–85.
6. Maranhão RC, Vinagre CG, Arie S, Guimarães JB, da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Lipoprotein(a) in subjects with or without coronary artery disease: relation to clinical history and risk factors. *Braz J Med Biol Res*, 1995; 28: 439–46.
7. Pileggi F. Lipoprotein(a) in subjects with or without coronary artery disease: relation to clinical history and risk factors. *Braz J Med Biol Res*, 1995; 28: 439–46.
8. Santos RD, Vinagre CG, Maranhão RC. Lipoprotein lipase does not affect lipoprotein(a) levels in normotriglyceridemic patients. *Int J Cardiol*, 1995; 50: 79–81.
9. Souza DR, Maranhão RC, Varella-Garcia M, Vilafanha D, Santos AB, Pileggi F, da Luz PL. Postprandial levels of lipoprotein(a) in subjects with or without coronary artery disease. *Int J Cardiol*, 1996; 53: 94–6.
10. Ramires JA, Mansur AP, Solimene MC, Maranhão R, Chamone D, da Luz PL, Pileggi F. Effect of gemfibrozil versus lovastatin on increased serum lipoprotein(a) levels of patients with hypercholesterolemia. *Int J Cardiol*, 1995; 48: 115–20.

