Além do LDL

Colesterol Não-HDL, Apolipoproteína B e A, Homocisteína, PCR Ultrassensível e Hemoglobina Glicada na Estratificação do Risco Cardiovascular

Rafael Arrua da Silveira

Farmacêutico Bioquímico (MSc) --- Consultor Técnico-Científico

E-mail de contato: srafs2013@gmail.com

Resumo

O colesterol LDL permanece o alvo primário da prevenção cardiovascular, mas uma fração relevante dos eventos ocorre em pacientes com LDL dentro da meta. Esta revisão aborda seis biomarcadores que ajudam a explicar esse risco residual: colesterol não-HDL, apolipoproteína B (ApoB), apolipoproteína A-I (ApoA-I), homocisteína, proteína C-reativa ultrassensível (PCR-us) e hemoglobina glicada (HbA1c). São discutidos os fundamentos fisiopatológicos, a evidência epidemiológica que sustenta cada marcador, os pontos de corte de uso clínico e uma proposta de integração desses parâmetros na rotina laboratorial e na tomada de decisão clínica, ilustrada com casos práticos.

Palavras-chave: colesterol não-HDL; apolipoproteína B; apolipoproteína A; homocisteína; PCR ultrassensível; hemoglobina glicada; risco cardiovascular.

1 Introdução: por que ir além do LDL?

Há mais de quatro décadas, o colesterol LDL (LDL-C) é o eixo central das diretrizes de prevenção cardiovascular, e reduzi-lo continua sendo a intervenção com maior volume de evidência de benefício clínico. Ainda assim, ensaios clínicos consistentes mostram que, mesmo com LDL-C intensivamente controlado por estatinas de alta potência, uma fração substancial dos pacientes sofre infarto, acidente vascular encefálico (AVE) ou morte cardiovascular – o chamado *risco residual*. Esse hiato levou ao interesse crescente por marcadores complementares que capturam dimensões do risco que o LDL-C, isoladamente, não revela: o número real de partículas aterogênicas em circulação, o estado inflamatório vascular, distúrbios do metabolismo da metionina e a exposição glicêmica crônica.

Do ponto de vista do laboratório clínico, essa mudança de paradigma tem implicações concretas: não basta liberar um resultado numérico dentro ou fora de referência – é preciso compreender o que cada exame efetivamente mede, em que população a evidência foi gerada, quais são suas armadilhas pré-analíticas e como ele se posiciona em relação aos demais marcadores do mesmo perfil de risco. Um profissional que domina esse racional agrega valor clínico real ao resultado, orientando o médico solicitante sobre quando um marcador complementar pode mudar a conduta terapêutica.

Este artigo revisa seis desses marcadores – colesterol não-HDL, apolipoproteína B (ApoB), apolipoproteína A-I (ApoA-I), homocisteína, PCR ultrassensível (PCR-us) e hemoglobina glicada (HbA1c) – discutindo o racional fisiopatológico, a evidência epidemiológica e de ensaios clínicos disponível, as principais armadilhas pré-analíticas e a aplicação prática na interpretação de perfis de risco cardiovascular em laboratório clínico. Ao final, propomos um fluxo de integração desses marcadores e apresentamos casos clínicos que ilustram como o achado laboratorial se traduz em conduta.

2 O paradigma da partícula: por que número importa mais que massa de colesterol

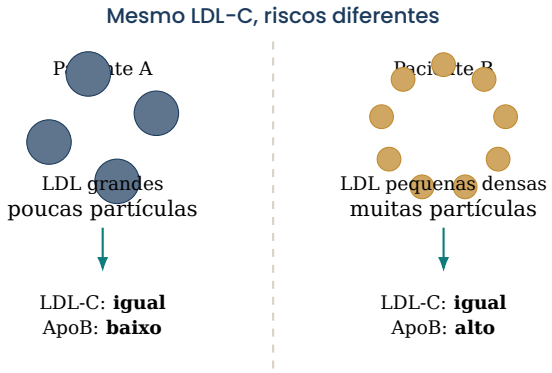
O LDL-C mede a *massa de colesterol* transportada pelas partículas de LDL, não o *número de partículas*. Como cada lipoproteína aterogênica (LDL, IDL, VLDL, remanescentes e Lp(a)) carrega exatamente uma molécula de ApoB100, a dosagem de ApoB reflete diretamente a contagem dessas partículas – e

é a penetração e retenção dessas partículas na parede arterial, não o colesterol que carregam, que inicia a aterogênese (SNIDERMAN et al., 2019). Em indivíduos com hipertrigliceridemia, síndrome metabólica ou diabetes, é comum haver *discordância*: LDL-C normal, porém ApoB elevado, porque o mesmo teor de colesterol está distribuído em um número maior de partículas pequenas e densas.

Essa discordância tem consequência clínica mensurável. Em metanálise de doze estudos prospectivos com mais de 233 mil indivíduos e quase 23 mil eventos, ApoB foi o preditor mais potente de eventos cardiovasculares isquêmicos, superando tanto o colesterol não-HDL quanto o LDL-C em comparações diretas – com risco relativo padronizado 12% maior do que o do LDL-C isolado (SNIDERMAN et al., 2011). Dados independentes do estudo Emerging Risk Factors Collaboration, reunindo mais de 300 mil participantes, confirmaram que ApoB e colesterol não-HDL discriminam risco vascular pelo menos tão bem quanto o LDL-C, com a vantagem prática de dispensarem jejum (DI ANGELANTONIO et al., 2009). Uma comparação populacional mais recente, no UK Biobank, reafirmou que ApoB e não-HDL superam o LDL-C convencional na predição de eventos coronarianos incidentes (WELSH et al., 2019).

Estudos de imagem por ressonância nuclear magnética, como o MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), acrescentam a peça mecanística a essa evidência epidemiológica: quando o LDL-C e o número de partículas de LDL (medido por espectroscopia) são discordantes, é o número de partículas – e não a concentração de colesterol – que se associa de forma consistente à incidência de eventos cardiovasculares. Esse achado é coerente com o chamado *modelo de retenção*, segundo o qual a aterogênese começa pela retenção física de partículas contendo ApoB no espaço subendotelial, onde sofrem oxidação e desencadeiam a cascata inflamatória que origina a placa. Cada partícula retida – pequena ou grande – inicia potencialmente esse processo; por isso, o número de partículas é, mecanisticamente, mais informativo do que a massa total de colesterol que elas carregam.

Na prática laboratorial, isso significa que dois pacientes podem ter o mesmo LDL-C e riscos cardiovasculares muito diferentes, a depender do tamanho predominante das partículas – informação que só a ApoB (ou, indiretamente, o colesterol não-HDL) consegue capturar de forma direta e padronizada.



Mesma dosagem de LDL-C pode ocultar números de partículas muito diferentes – e é o número de partículas que determina a infiltração na parede arterial.

Figure 1: Discordância entre LDL-C e ApoB: o mesmo teor de colesterol pode estar contido em poucas partículas grandes ou em muitas partículas pequenas e densas, com risco aterogênico distinto.

Elaborado por Rafael Arrua da Silveira

Marcador	O que mede	Vantagem prática
LDL-C	Massa de colesterol no LDL	Amplamente padronizado; meta terapêutica clássica
Não-HDL-C	Colesterol em todas as partículas aterogênicas	Não exige jejum; cálculo simples
ApoB	Número total de partículas aterogênicas	Melhor discriminação em discordância lipídica
ApoA-I	Capacidade de transporte reverso do colesterol	Complementa ApoB (razão ApoB/ApoA-I)

Table 1: Comparação conceitual entre os principais marcadores lipídicos de risco cardiovascular.

Elaborado por Rafael Arrua da Silveira

3 Colesterol não-HDL: o cálculo mais simples com o maior alcance

O colesterol não-HDL é obtido subtraindo o HDL-C do colesterol total (Não-HDL-C = CT – HDL-C), sem necessidade de método adicional nem de jejum prolongado. Ele soma o colesterol carreado por LDL, IDL, VLDL, remanescentes e Lp(a) – ou seja, por toda partícula que carrega ApoB100 ou ApoB48. Por essa razão, comporta-se de modo muito semelhante à ApoB na predição de risco, superando o LDL-C isolado, especialmente em pacientes com triglicerídeos elevados, diabetes tipo 2, obesidade ou síndrome metabólica, situações em que o LDL-C tende a subestimar o risco real (DI ANGELANTONIO et al., 2012).

Nos ensaios TNT e IDEAL, o colesterol não-HDL obtido durante o tratamento com estatina previu melhor os eventos cardiovasculares subsequentes do que o LDL-C obtido no mesmo momento, reforçando seu papel como alvo secundário de tratamento nas diretrizes internacionais quando os triglicerídeos estão acima de 200 mg/dL. Sua principal limitação é não distinguir a origem lipoproteica do excesso de colesterol – para essa granularidade, a ApoB continua sendo o parâmetro mais direto.

3.1 Considerações pré-analíticas

Diferentemente do LDL-C calculado pela fórmula de Friedewald – que perde acurácia quando os triglicerídeos ultrapassam 400 mg/dL –, o colesterol não-HDL permanece confiável mesmo em amostras lipêmicas, pois depende apenas de dois parâmetros medidos diretamente (colesterol total e HDL-C), sem necessidade de estimativa indireta do VLDL. Essa robustez analítica é particularmente útil em pacientes diabéticos ou com síndrome metabólica, populações em que a hipertrigliceridemia pós-prandial é comum e nas quais o LDL-C calculado tende a ser menos confiável. Do ponto de vista operacional, o não-HDL-C pode ser calculado automaticamente pelo sistema de informação laboratorial a partir de exames já realizados, sem custo analítico adicional – um diferencial relevante para laboratórios que buscam agregar valor interpretativo ao perfil lipídico de rotina.

4 Apolipoproteína B e Apolipoproteína A-I: contagem direta de partículas

A ApoB é sintetizada em duas isoformas: ApoB100 (uma molécula por partícula de VLDL, IDL, LDL e Lp(a), de origem hepática) e ApoB48 (quilomícrons, de origem intestinal). Como praticamente toda ApoB circulante em jejum é ApoB100, sua dosagem equivale, na prática, à contagem do número total de partículas aterogênicas – o determinante mecanístico primário da infiltração de lipoproteínas na íntima arterial (SNIDERMAN et al., 2019). Estudos de randomização mendeliana mostraram que variantes genéticas que reduzem a ApoB ao longo da vida associam-se a redução acentuada e proporcional do risco de doença coronariana, reforçando a relação causal entre número de partículas e aterosclerose.

A ApoA-I, por sua vez, é a principal apolipoproteína estrutural do HDL e reflete a capacidade funcional de transporte reverso do colesterol – do tecido periférico de volta ao fígado. Isoladamente, ApoA-I baixa associa-se a maior risco cardiovascular, mas seu maior valor clínico está na razão ApoB/ApoA-I, que resume em um único número o equilíbrio entre partículas aterogênicas e protetoras. No estudo INTERHEART, conduzido em 52 países e envolvendo mais de 15 mil casos de infarto agudo do miocárdio pareados com controles, a razão ApoB/ApoA-I foi o fator de risco individual mais fortemente associado ao evento entre todos os parâmetros lipídicos avaliados, superando a razão colesterol total/HDL-C e respondendo por parcela substancial do risco atribuível populacional (YUSUF et al., 2004).

Do ponto de vista metodológico, tanto ApoB quanto ApoA-I são dosadas por imunoturbidimetria ou nefelometria, técnicas amplamente disponíveis, padronizadas internacionalmente pela IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) e com boa reprodutibilidade interlaboratorial – ao contrário de métodos mais sofisticados de contagem de partículas por ressonância magnética nuclear (LDL-P por NMR), que têm disponibilidade restrita. Essa acessibilidade analítica é um argumento prático relevante para a incorporação da ApoB na rotina: trata-se de um exame automatizável, de custo comparável ao de outros parâmetros bioquímicos de rotina, e que não exige jejum – diferentemente do triglicerídeo, do qual depende o cálculo tradicional do LDL-C.

Não é necessário solicitar ApoB e não-HDL-C simultaneamente na maioria dos pacientes, já que os dois marcadores tendem a concordar; a ApoB agrega valor incremental principalmente quando os triglicerídeos estão elevados (> 200 mg/dL) ou quando há forte suspeita clínica de risco não explicado pelo perfil lipídico convencional, como história familiar de doença coronariana precoce.

Quadro Clínico --- Discordância LDL-C normal com ApoB elevada

Paciente de 52 anos, obesidade abdominal, HbA1c 5,9%. Perfil lipídico: CT 190 mg/dL, LDL-C 105 mg/dL (dentro da meta), HDL-C 34 mg/dL, triglicerídeos 260 mg/dL. Colesterol não-HDL calculado: 156 mg/dL (elevado). ApoB solicitada: 118 mg/dL (acima de 90 mg/dL, ponto de corte de alto risco).

Conduta: apesar do LDL-C aparentemente controlado, o não-HDL-C e a ApoB revelam carga aterogênica elevada, compatível com fenótipo de LDL pequena e densa associado à hipertrigliceridemia. Recomenda-se intensificação do tratamento hipolipemiante e controle metabólico, com meta de ApoB, não apenas de LDL-C.

5 Homocisteína: metabolismo, hiper-homocisteinemia e risco vascular

A homocisteína é um aminoácido sulfurado intermediário do metabolismo da metionina. Sua remoção depende de duas vias: a remetilação a metionina, dependente de folato e vitamina B12 (via metionina-sintase) ou de betaína, e a transsulfuração a cistationina, dependente de vitamina B6. Deficiências nutricionais dessas vitaminas, polimorfismos do gene MTHFR (variante C677T) ou disfunção renal elevam a homocisteína plasmática. Em excesso, a homocisteína promove disfunção endotelial, estresse oxidativo, proliferação de músculo liso vascular e um estado pró-trombótico, mecanismos que sustentam sua associação com aterosclerose e eventos tromboembólicos (HERRMANN; HERRMANN, 2022).

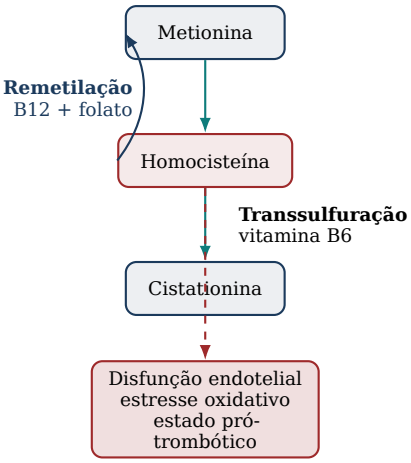


Figure 2: Metabolismo simplificado da homocisteína: as vitaminas B12, folato (B9) e B6 são cofatores essenciais para sua depuração; o acúmulo plasmático associa-se a disfunção vascular.

Elaborado por Rafael Arrua da Silveira

A robustez causal dessa associação foi debatida por anos. Metanálise de estudos de randomização mendeliana (variante MTHFR C677T) encontrou efeito causal modesto sobre doença coronariana, sugerindo que parte da associação observacional reflete confundimento (CLARKE et al., 2012). Já ensaios de suplementação vitamínica mostram benefício mais consistente em subgrupos específicos: metanálise de ensaios controlados randomizados em pacientes com AVE encontrou redução significativa da homocisteína e do risco de eventos cardiovasculares recorrentes com suplementação combinada de B6, B9 e B12 (KATARIA et al., 2021), e o ensaio CSPPT, conduzido em mais de 20 mil hipertensos chineses, demonstrou redução de 21% no risco de primeiro AVE com ácido fólico associado a anti-hipertensivo, especialmente em pacientes com baixo folato basal (HUO et al., 2015). Na prática, a homocisteína é hoje interpretada como um marcador de risco modificável e nutricionalmente responsivo, mais do que como alvo terapêutico universal.

Homocisteína (µmol/L)	Interpretação
5 – 15	Faixa de referência habitual
15 – 30	Hiper-homocisteinemia leve a moderada
30 – 100	Hiper-homocisteinemia intermediária
> 100	Hiper-homocisteinemia grave (geralmente de causa genética)

Table 2: Faixas de interpretação da homocisteína plasmática total.

Elaborado por Rafael Arrua da Silveira

Do ponto de vista pré-analítico, a homocisteína é particularmente sensível a erros de coleta: a amostra deve ser centrifugada e o plasma separado das células em até uma hora, pois os eritrócitos continuam liberando homocisteína *in vitro* caso a separação seja tardia, elevando artificialmente o resultado. Tubos com EDTA mantidos em gelo até o processamento minimizam esse artefato. Outras causas secundárias de elevação – insuficiência renal crônica, hipotireoidismo, uso de metotrexato ou anticonvulsivantes – devem ser consideradas antes de atribuir o achado exclusivamente a deficiência vitamínica.

6 PCR ultrassensível: o marcador da inflamação vascular

A aterosclerose tem componente inflamatório reconhecido desde a formação da estria

gordurosa até a ruptura da placa. A proteína C-reativa ultrassensível (PCR-us), produzida no fígado sob estímulo de interleucina-6, é o biomarcador inflamatório mais estudado nesse contexto, por sua estabilidade analítica e ampla disponibilidade.

O estudo JUPITER testou diretamente essa hipótese: mais de 17.800 indivíduos aparentemente saudáveis, com LDL-C <130 mg/dL mas PCR-us ≥ 2,0 mg/L, foram randomizados para rosuvastatina ou placebo. O braço tratado teve redução expressiva de eventos cardiovasculares maiores, mesmo partindo de LDL-C considerado normal – evidência de que a inflamação vascular subclínica identifica risco não capturado pelo perfil lipídico isolado (RIDKER et al., 2008). Análise posterior do mesmo estudo mostrou que tanto a redução da PCR-us quanto a do LDL-C, obtidas com a estatina, associaram-se de forma independente a menor taxa de eventos, sugerindo que os dois marcadores capturam vias de risco parcialmente distintas (RIDKER et al., 2009), achado reforçado por análises adicionais do JUPITER sobre risco residual em não-HDL e ApoB durante o tratamento (MORA et al., 2012).

PCR-us (mg/L)	Categoria de risco cardiovascular
< 1,0	Risco baixo
1,0 – 3,0	Risco médio
> 3,0	Risco alto
> 10,0	Investigar causa inflamatória/infecciosa aguda antes de interpretar como risco cardiovascular

Table 3: Categorias de risco cardiovascular conforme a PCR ultrassensível, segundo o racional utilizado no desenho do estudo JUPITER.

Elaborado por Rafael Arrua da Silveira

Na prática laboratorial, a PCR-us deve ser coletada fora de processos infecciosos, inflamatórios ou traumáticos agudos, idealmente confirmada em segunda amostra quando o valor inicial estiver muito elevado, para evitar classificação equivocada de um paciente com quadro inflamatório transitório. É importante reforçar ao médico solicitante e ao paciente que a PCR-us usada para risco cardiovascular é um ensaio de alta sensibilidade (limite inferior de detecção muito abaixo do PCR convencional), distinto do PCR tradicional solicitado para investigação de processos infecciosos ou inflamatórios agudos – os dois exames não devem ser usados de forma intercambiável na interpretação de risco vascular.

Vale destacar que a associação da PCR-us com doença cardiovascular não implica necessariamente uma via causal direta: é possível que a proteína seja, em parte, apenas um marcador de inflamação vascular subjacente, e não o agente causador da aterosclerose. Ainda assim, seu valor preditivo incremental é bem estabelecido em múltiplas coortes independentes, e sua determinação é simples, automatizada e de baixo custo, o que sustenta seu uso rotineiro em pacientes de risco intermediário.

7 Hemoglobina glicada: glicemia crônica como fator aterogênico

A HbA1c reflete a glicemia média dos últimos dois a três meses, sendo o parâmetro padrão para diagnóstico e monitoramento do diabetes. Seu papel como marcador cardiovascular vai além do diagnóstico glicêmico: hiperglicemia crônica promove glicação de proteínas estruturais e lipoproteicas, estresse oxidativo e disfunção endotelial, mecanismos que aceleram a aterogênese mesmo em faixas glicêmicas abaixo do limiar diagnóstico de diabetes.

Em coorte de mais de 11 mil adultos sem diabetes conhecido, cada aumento de 1 ponto percentual na HbA1c associou-se a risco significativamente maior de doença coronariana e AVE, de forma independente dos fatores de risco tradicionais, com relação de risco contínua já a partir de valores considerados normais (SELVIN et al., 2010). Já a metanálise do Emerging Risk Factors Collaboration, reunindo mais de 15 coortes, mostrou que a HbA1c acrescenta discriminação incremental discreta quando adicionada aos escores de risco tradicionais em indivíduos sem diabetes ou doença cardiovascular estabelecida, embora permaneça um preditor consistente da progressão para diabetes e de risco cardiovascular futuro (DI ANGELANTONIO et al., 2014). Na prática, a HbA1c funciona melhor como marcador de *risco metabólico cumulativo* a ser somado aos demais parâmetros do que como substituto isolado do escore de risco cardiovascular tradicional.

Do ponto de vista pré-analítico, a HbA1c é notavelmente estável – não exige jejum e sofre pouca variação intraindividual de curto prazo, o que a torna operacionalmente conveniente para triagem oportunística. Entretanto, condições que alterem o turnover eritrocitário (anemias hemolíticas, hemoglobinopatias, insuficiência renal crônica, gestação, transfusão recente) podem falsear o resultado para mais ou para menos, independentemente do controle glicêmico real – uma armadilha de interpretação que o profissional de laboratório

deve saber reconhecer e comunicar, sobretudo em pacientes com histórico de doenças hematológicas.

8 Integrando os marcadores na prática clínica

Nenhum desses biomarcadores substitui a avaliação de risco tradicional (idade, pressão arterial, tabagismo, LDL-C, diabetes). Eles são complementares, cada um capturando uma via fisiopatológica distinta: número de partículas aterogênicas (ApoB, não-HDL-C), capacidade de transporte reverso (ApoA-I), inflamação vascular (PCR-us), disfunção endotelial nutricionalmente modificável (homocisteína) e carga glicêmica crônica (HbA1c). O maior valor prático aparece justamente nos pacientes de risco intermediário ou com discordância entre LDL-C e o quadro clínico – obesos, diabéticos, portadores de síndrome metabólica ou com história familiar de doença coronariana precoce sem dislipidemia clássica.

Solicitar todos os marcadores para todos os pacientes, indiscriminadamente, não é custo-efetivo nem recomendado pelas diretrizes. A seleção racional favorece: colesterol não-HDL como cálculo automático em todo perfil lipídico (sem custo adicional); ApoB (com ou sem ApoA-I) em hipertrigliceridemia, diabetes, obesidade ou discordância lipídica; PCR-us em pacientes de risco intermediário pelos escores tradicionais, nos quais a reclassificação pode mudar a decisão de iniciar estatina; homocisteína em pacientes com histórico familiar de doença tromboembólica ou coronariana precoce, ou com fatores de risco nutricionais (dietas restritivas, uso crônico de metformina, cirurgia bariátrica); e HbA1c como rastreio de disglicemia em todo paciente com fatores de risco metabólico, mesmo sem diagnóstico prévio de diabetes.

Quadro Clínico --- Risco residual multimarcador

Paciente de 61 anos, ex-tabagista, hipertenso controlado, LDL-C 92 mg/dL em uso de estatina (meta atingida). Devido a antecedente familiar de infarto precoce, solicitou-se painel ampliado: ApoB 105 mg/dL (elevada), ApoA-I 118 mg/dL, razão ApoB/ApoA-I 0,89 (elevada), PCR-us 3,4 mg/L (alto risco inflamatório), homocisteína 17 µmol/L (elevada), HbA1c 5,7% (pré-diabetes).

Conduta: apesar do LDL-C na meta, o conjunto de marcadores indica risco residual relevante – carga de partículas aumentada, inflamação vascular ativa e disfunção metabólica incipiente. Reforço de estatina/possível associação terapêutica, investigação nutricional para homocisteína (B12/folato), e intervenção sobre estilo de vida direcionada ao estado pré-diabético.

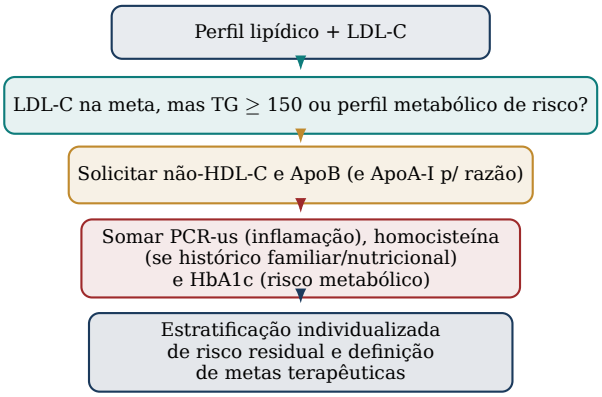


Figure 3: Fluxo sugerido para incorporação dos biomarcadores complementares na avaliação de risco cardiovascular residual.

Elaborado por Rafael Arrua da Silveira

Quadro Clínico --- Mulher jovem com história familiar, perfil lipídico "normal"

Paciente de 34 anos, assintomática, sem tabagismo, IMC 23 kg/m², procura avaliação preventiva por óbito paterno por infarto aos 48 anos. Perfil lipídico convencional: CT 178 mg/dL, LDL-C 98 mg/dL, HDL-C 58 mg/dL, triglicerídeos 90 mg/dL – todos os parâmetros dentro da normalidade, o que tranquilizaria uma avaliação baseada apenas no perfil lipídico tradicional. Diante do forte antecedente familiar, foram acrescentadas ApoB (78 mg/dL, dentro da faixa esperada) e homocisteína (22 µmol/L, elevada).

Conduta: o perfil lipídico e a ApoB normais tornam improvável um componente puramente lipídico herdado; a homocisteína elevada, isoladamente, direciona a investigação para deficiência de B12/folato e triagem de polimorfismo do MTHFR, além de reforçar orientação nutricional. O caso ilustra que "perfil lipídico normal" não encerra a investigação de risco cardiovascular quando há forte histórico familiar – outros marcadores podem revelar uma via de risco diferente.

9 Conclusão: lembretes práticos

- **LDL-C continua sendo a meta primária** de tratamento hipolipemiante, mas não explica todo o risco cardiovascular observado na prática clínica.
- **O colesterol não-HDL** é o cálculo mais simples e acessível para capturar toda a carga de partículas aterogênicas, sem exigir jejum e sem custo analítico adicional – pode ser calculado automaticamente em todo perfil lipídico de rotina.
- **A ApoB** é o marcador mais direto do número de partículas aterogênicas e deve ser priorizada em hipertrigliceridemia, diabetes, obesidade e síndrome metabólica, situações

Marcador	Sinaliza	Achado laboratorial → ação
Não-HDL-C / ApoB	Carga de partículas aterogênicas	Elevado c/ LDL-C normal → investigar discordância
ApoB/ApoA-I	Equilíbrio aterogênico/protetor	Razão alta → reforçar meta lipídica
PCR-us	Inflamação vascular	> 3 mg/L → reavaliar em 2 semanas, considerar estatina
Homocisteína	Disfunção endotelial nutricional	Elevada → dosar B12/folato
HbA1c	Carga glicêmica crônica	5,7–6,4% → rastreio de pré-diabetes

Table 4: Quadro-síntese de interpretação e conduta orientada por marcador.

Elaborado por Rafael Arrua da Silveira

em que o LDL-C tende a subestimar o risco real.

- **A razão ApoB/ApoA-I** resume, em um único número, o equilíbrio entre partículas de risco e partículas protetoras, e foi o parâmetro lipídico mais fortemente associado a infarto no estudo INTERHEART.
- **A homocisteína elevada** aponta para investigação nutricional (B12, folato, B6) e cuidado pré-analítico rigoroso (separação rápida do plasma) mais do que para uma meta terapêutica isolada.
- **A PCR-us** identifica inflamação vascular subclínica e agrega valor preditivo mesmo com LDL-C controlado – mas deve ser interpretada fora de quadros infecciosos ou inflamatórios agudos, e não deve ser confundida com o PCR convencional.
- **A HbA1c**, mesmo em faixa pré-diabética (5,7–6,4%), já se associa a maior risco cardiovascular e deve ser interpretada como parte do perfil de risco metabólico, com atenção a condições que alteram o turnover eritrocitário.
- **A solicitação deve ser racional e dirigida**: nem todo paciente precisa do painel completo; a maior utilidade clínica está nos casos de risco intermediário ou de discordância entre o quadro clínico e o perfil lipídico convencional.
- **Nenhum marcador deve ser interpretado isoladamente**: o maior valor está na composição de um perfil de risco individualizado, sempre em conjunto com a avaliação clínica e os escores de risco tradicionais.

Como citar este artigo

SILVEIRA, R. A. Além do LDL: colesterol não-HDL, apolipoproteína B e A, homocisteína, PCR ultrassensível e hemoglobina glicada na estratificação do risco cardiovascular. *Scientia Labs*, Florianópolis, 2026. Disponível em: https://scientialabs.com.br/. Acesso em: [inserir data de acesso].

Referências

CLARKE, R. et al. Homocysteine and coronary heart disease: meta-analysis of MTHFR case-control studies, avoiding publication bias. *PLoS Medicine*, v. 9, n. 2, e1001177, 2012.

DI ANGELANTONIO, E. et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*, v. 302, n. 18, p. 1993-2000, 2009.

DI ANGELANTONIO, E. et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*, v. 307, n. 23, p. 2499-2506, 2012.

DI ANGELANTONIO, E. et al. Glycated hemoglobin measurement and prediction of cardiovascular disease. *JAMA*, v. 311, n. 12, p. 1225-1233, 2014.

HERRMANN, W.; HERRMANN, M. The controversial role of HCY and vitamin B deficiency in cardiovascular diseases. *Nutrients*, v. 14, n. 7, p. 1412, 2022.

HUO, Y. et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial. *JAMA*, v. 313, n. 13, p. 1325-1335, 2015.

KATARIA, N. et al. Effect of vitamin B6, B9, and B12 supplementation on homocysteine level and cardiovascular outcomes in stroke patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cureus*, v. 13, n. 5, e14958, 2021.

MORA, S. et al. On-treatment non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, triglycerides, and lipid ratios in relation to residual vascular risk after treatment with potent statin therapy: JUPITER. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 59, n. 17, p. 1521-1528, 2012.

RIDKER, P. M. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *New England Journal of Medicine*, v. 359, n. 21, p. 2195-2207, 2008.

RIDKER, P. M. et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *The Lancet*, v. 373, n. 9670, p. 1175-1182, 2009.

SELVIN, E. et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *New England Journal of Medicine*, v. 362, n. 9, p. 800-811, 2010.

SNIDERMAN, A. D. et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, v. 4, n. 3, p. 337-345, 2011.

SNIDERMAN, A. D. et al. Apolipoprotein B particles and cardiovascular disease: a narrative review. *JAMA Cardiology*, v. 4, n. 12, p. 1287-1295, 2019.

WELSH, C. et al. Comparison of conventional lipoprotein tests and apolipoproteins in the prediction of cardiovascular disease. *Circulation*, v. 140, n. 7, p. 542-552, 2019.

YUSUF, S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*, v. 364, n. 9438, p. 937-952, 2004.

Este artigo tem caráter técnico-educacional e não substitui avaliação clínica individualizada. Rafael Arrua da Silveira – Farmacêutico Bioquímico (MSc) – Scientia Labs.