

CAPÍTULO 23

AVANÇOS NA COMPREENSÃO DAS DISLIPIDEMIAS E A INFLUÊNCIA DO COLESTEROL RESIDUAL NO RISCO CARDIOVASCULAR

Thiago Rabello Santos

RESUMO

O gerenciamento das dislipidemias tem sido tradicionalmente focado na redução do colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) como estratégia primária para a prevenção de eventos cardiovasculares. No entanto, evidências crescentes indicam que outros componentes lipídicos, como o colesterol residual, desempenham um papel significativo no risco cardiovascular, especialmente em pacientes com dislipidemia aterogênica. O colesterol residual, presente nas lipoproteínas ricas em triglicerídeos (VLDL e remanescentes de quilomícrons), tem sido associado ao desenvolvimento e progressão da aterosclerose, independentemente dos níveis de LDL. Estudos indicam que indivíduos com níveis elevados de colesterol residual apresentam maior risco de eventos cardiovasculares, mesmo quando os valores de LDL estão dentro da faixa-alvo recomendada. Além disso, em pacientes com síndrome metabólica e diabetes tipo 2, a presença de lipoproteínas remanescentes contribui para um estado pró-inflamatório e pró-trombótico, aumentando ainda mais o risco cardiovascular. Diante desse cenário, novas abordagens terapêuticas vêm sendo exploradas para otimizar o manejo das dislipidemias. O uso de terapias combinadas, como estatinas associadas a inibidores da PCSK9, fibratos e ômega-3, tem se mostrado promissor na redução do colesterol residual e dos triglicerídeos, melhorando o perfil lipídico global. Além disso, estratégias dietéticas e mudanças no estilo de vida continuam a desempenhar um papel fundamental na redução da carga lipídica aterogênica. O reconhecimento do colesterol residual como um fator de risco cardiovascular independente reforça a necessidade de uma abordagem mais abrangente no tratamento das dislipidemias. A implementação de novos marcadores lipídicos na prática clínica pode auxiliar na identificação de pacientes com maior risco residual, permitindo intervenções mais personalizadas e eficazes. Dessa forma, o foco no gerenciamento da dislipidemia deve ir além da simples redução do LDL, integrando a avaliação e o controle do colesterol residual como parte essencial da prevenção cardiovascular.

Palavras-chave: Dislipidemias. Colesterol LDL. Triglicerídeos. Lipoproteínas. Aterosclerose

1. INTRODUÇÃO

O colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) desempenha um papel fundamental na fisiopatologia da aterosclerose e é uma das principais causas de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) – a principal causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo¹. As principais diretrizes internacionais para o tratamento da dislipidemia recomendam o LDL-C como o principal alvo para a terapia de redução de lipídios (LLT)^{2,3}.

A American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology (AACE/ACE) recomenda metas de <100 mg/dL (2,6 mmol/L) e <70 mg/dL (1,8 mmol/L) para pacientes com alto e muito alto risco, respectivamente, para doença cardíaca coronária (DCC), enquanto a European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) considera metas de <70 mg/dL (1,8 mmol/L) e <55 mg/dL (1,4 mmol/L), respectivamente^{2,3}. No entanto, os pacientes ainda apresentam risco residual de DCV mesmo quando níveis muito baixos de LDL-C são atingidos⁴.

Fatores inflamatórios, pró-trombóticos e metabólicos residuais podem causar eventos cardiovasculares recorrentes⁵. Por exemplo, fatores metabólicos como colesterol remanescente, altos níveis de triglicerídeos (TG) e lipoproteína(a) (Lp(a)) e baixos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) ainda podem existir após a redução do LDL-C, tornando-o, às vezes, um preditor impreciso de risco de DCV⁶.

O colesterol não lipoproteína de alta densidade (não-HDL-C), calculado como colesterol total (CT) menos HDL-C, surgiu como um marcador substituto superior para risco de DCV ao LDL-C e, consequentemente, um alvo adequado para o gerenciamento de risco de DCV⁷⁻¹⁰. Apesar de, há quase duas décadas, as o Third Adult Treatment Panel (ATP III), do National Cholesterol Education Program (NCEP)¹¹, orientar para que o não-HDL-C seja um alvo secundário para redução do risco de DCV, permanece uma lacuna significativa entre as recomendações das diretrizes atuais e a prática clínica^{7,12-14}.

2. LIPOPROTEÍNAS ATEROGÊNICAS, LDL-C E NÃO-HDL-C

As lipoproteínas que transportam a apolipoproteína B (apoB) são geralmente aterogênicas e incluem quilomícrons, lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e Lp(a). As lipoproteínas aterogênicas, com um diâmetro de <70 nm, podem cruzar a barreira endotelial, acumular-se na parede arterial e iniciar a formação e progressão de placas ateroscleróticas³.

O LDL-C é uma medida da massa de colesterol transportada dentro das partículas de LDL¹⁵. Como o colesterol mais proeminente na circulação humana, o LDL-C elevado é indicativo de aterogênese e risco de DCV³. Evidências baseadas em coortes prospectivas, randomização

mendeliana e ensaios clínicos de redução de lipídios demonstraram uma associação linear entre os níveis de LDL-C e o desenvolvimento de aterosclerose^{3,16,17}. Embora os níveis de LDL-C sejam usados para estimar o LDL circulante no plasma, o LDL-C reflete apenas o nível de colesterol transportado pelas partículas de LDL e não o número de partículas de LDL³. Indivíduos com LDL pequeno e denso elevado – que é um tipo menor e mais aterogênico de partícula de LDL, do que a partícula grande e flutuante de LDL – podem ter um alto risco de DCV, apesar dos níveis baixos ou normais de LDL-C¹⁸.

O colesterol não-HDL representa o conteúdo geral de colesterol de VLDL, IDL, LDL e Lp(a) – ou seja, todas as lipoproteínas aterogênicas¹². Um estudo que usou dados do National Health and Nutrition Examination Surveys, de 2005 a 2010, avaliou a discordância entre altos níveis de colesterol não-HDL e colesterol LDL alto. Os resultados revelaram que, entre os indivíduos que tinham altos níveis de colesterol não-HDL, 9,7% tinham níveis normais de colesterol LDL. Esses indivíduos que tinham altos níveis de colesterol não-HDL e níveis normais de colesterol não-LDL foram comparados com indivíduos que tinham colesterol não-HDL e colesterol LDL normais. Foi descoberto que eles tinham maior probabilidade de serem mais velhos, homens, hispânicos e tinham fatores de risco aumentados para DCV, incluindo glicemia de jejum prejudicada e diabetes, bem como síndrome metabólica¹⁹.

Até certo ponto, o não-HDL-C é um refletor indireto do número de partículas LDL. Mesmo quando as partículas LDL são depletadas de colesterol, o colesterol é geralmente transferido para VLDL e, portanto, os níveis de não-HDL-C ainda capturam a massa geral de colesterol transportada pelas lipoproteínas LDL. Portanto, o número de partículas LDL é mais correlacionado com o não-HDL-C do que com o LDL-C¹⁵. Cada lipoproteína aterogênica carrega uma molécula de apoB. Portanto, a concentração de apoB é uma medida dos números de lipoproteínas aterogênicas, enquanto o não-HDL-C é uma medida do colesterol aterogênico. Estudos mostraram que o não-HDL-C se correlaciona mais com a apoB do que com o LDL-C²⁰. Por isso, o não-HDL-C é um substituto funcional aceitável para a apoB¹⁵.

Além do não-HDL-C, níveis elevados de Lp(a) demonstraram estar correlacionados com um risco aumentado de DCV aterosclerótica²¹. O efeito da Lp(a) no risco de DCV aterosclerótica é proporcional à concentração plasmática absoluta de Lp(a). Grandes reduções – pelo menos 40%, mas até 90% – podem ser necessárias para que efeitos benéficos sejam observados^{22,23}. Isso é muito maior do que as reduções necessárias para outras lipoproteínas aterogênicas, como o LDL-C. Essa redução substancial pode ser alcançada apenas em pacientes com níveis muito altos de Lp(a) e com o uso de terapias emergentes, por exemplo, oligonucleotídeos antisense^{22,23}.

3. MEDIÇÃO DOS NÍVEIS DE LDL-C E NÃO-HDL-C

A centrifugação preparativa de amostras de plasma é um método direto de medição de LDL-C, considerado padrão ouro, mas é caro e demorado. Métodos indiretos, como a equação de Friedewald, a equação de Martin/Hopkins e a equação de Sampson são mais eficazes em termos de tempo e custo, mas cada um desses métodos tem suas limitações. A equação de Friedewald – $\text{LDL-C} = (\text{TC}) - (\text{HDL-C}) - (\text{TG}/5)$ – requer uma amostra em jejum, e a precisão do cálculo é reduzida com níveis baixos de LDL-C ou níveis crescentes de TG^{24,25}. Embora as equações de Martin/Hopkins e Sampson sejam consideradas mais precisas do que a equação de Friedewald, o método de Martin/Hopkins pode não ser um método padronizado em todos os laboratórios, enquanto a equação de Sampson não foi amplamente validada²⁴.

Os níveis de colesterol não HDL podem ser derivados de painéis lipídicos padrão que medem os níveis de CT e HDL, sendo amostras de jejum desnecessárias^{7,19,26}. O cálculo para colesterol não HDL envolve a subtração do HDL do CT e a precisão não é afetada pela hipertrigliceridemia ou níveis baixos de LDL-C. Consequentemente, comparado com o LDL-C direto ou calculado, o colesterol não HDL mostra precisão melhorada para classificação de pontuação de risco de DCV entre indivíduos com níveis normais e elevados de TG^{7,19}.

4. NÃO-HDL-C: UM INDICADOR MAIS PRECISO DO RISCO?

Como o não-HDL-C é uma medida de todo o colesterol aterogênico, torna-se evidente que ele se correlacione com o risco de DCV, podendo ser um marcador e preditor de risco de DCV melhor do que o LDL-C. Estudos genéticos, estudos de coorte prospectivos, ensaios clínicos randomizados (ECRs) e meta-análises de ECRs indicam a importância de medir o não-HDL-C na previsão ou reflexão do risco de DCV, tanto na população em geral quanto entre pacientes tratados com LLT^{8,10}.

5. PREVENÇÃO PRIMÁRIA DE DCV

Estudos conduzidos em pacientes que estavam livres de DCV logo no início do estudo mostraram que níveis mais altos de não-HDL-C no início do estudo se correlacionaram com maior risco futuro de DCV²⁷⁻²⁹. Alguns desses estudos também compararam a eficácia do não-HDL-C, apoB e LDL-C na previsão do risco de DCV. A Emerging Risk Factors Collaboration³⁰ analisou registros de 302.430 indivíduos livres de doença vascular no início do estudo e descobriu que o não-HDL-C foi tão eficaz quanto o LDL-C direto na previsão do risco de DCV.

Outros estudos também demonstraram uma associação mais forte entre os níveis de colesterol não HDL ou apoB e LDL-C³⁰⁻³². Embora a capacidade do colesterol não HDL e apoB de prever o risco de DCV tenha variado entre os estudos, esses parâmetros lipídicos foram intercorrelacionados e semelhantes na previsão de futuros eventos de

DCV^{31,32}. Um estudo na Islândia que usou dados genéticos e clínicos de 269.334 indivíduos descobriu que o escore de risco genético do colesterol não HDL estava mais fortemente associado à doença arterial coronária do que o escore de risco genético do colesterol LDL. Nenhum outro escore de risco genético lipídico foi associado à DAC³³.

Além disso, no estudo Hisayama, que acompanhou prospectivamente 2.630 moradores da comunidade em Hisayama por, em média, 19 anos, uma análise de pacientes com e sem doença renal crônica (DRC) mostrou que um maior risco de DAC estava correlacionado com níveis séricos mais altos de colesterol não HDL. Essa correlação foi ainda mais forte em pacientes com DRC³⁴. A associação de níveis de colesterol não HDL com risco de DAC em pacientes com DRC é importante, pois pacientes com DRC apresentam alto risco de desenvolver DCV^{35,36}.

Além disso, estudos mostraram que usar níveis de LDL-C, como um marcador para risco de DCV nessa população de pacientes, pode não ser apropriado, embora as evidências existentes para isso sejam limitadas^{37,38}. Além disso, a dislipidemia é comum em pacientes com insuficiência renal crônica e pode contribuir para o desenvolvimento de DCV, indicando que o controle lipídico pode ser importante na prevenção de DCV em pacientes com DRC. Juntos, esses estudos sugerem que o colesterol não-HDL pode ser um marcador mais preciso para prevenção primária de DCV do que o colesterol LDL³⁹.

6. PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DE DCV

Pacientes com DCV estabelecida recebendo LLT, que atingiram níveis-alvo de LDL-C, ainda podem apresentar eventos de DCV subsequentes⁴. No estudo PROVE-IT TIMI 22⁴⁰, as taxas de eventos de DCV em dois anos foram de 26,3% para a dose padrão de pravastatina e 22,4% para a dose alta de atorvastatina, apesar do alcance da meta de LDL-C no desfecho composto primário – morte por qualquer causa, IM, angina instável – exija hospitalização e revascularização. Além disso, mesmo pacientes recebendo LLT potente – como, por exemplo, estatinas com inibidores da proproteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 [PCSK9i] – que atingem níveis de LDL-C tão baixos quanto 30 mg/dL ainda podem permanecer em risco de eventos de DCV⁴¹.

Um estudo de coorte prospectivo, em 13.015 pacientes recebendo terapia com estatina, relatou uma correlação entre apoB elevado e não-HDL-C, mas não LDL-C, com risco residual de infarto do miocárdio (IM) e mortalidade por todas as causas em pacientes recebendo LLT. Apesar dos níveis de LDL-C estarem abaixo da mediana, para pacientes cujos níveis de apoB estavam acima da mediana, o HR de mortalidade por todas as causas e IM foi de 1,21, enquanto para pacientes cujos níveis de apoB estavam abaixo da mediana foi de 1,49. Da mesma forma, quando o LDL-C permaneceu abaixo da mediana, o HR de mortalidade por todas as causas e

IM para pacientes cujos níveis de não-HDL-C estavam acima da mediana versus abaixo da mediana foram 1,18 e 1,78, respectivamente⁴².

Dados de uma meta-análise, que incluiu dados de 233.455 indivíduos em 12 estudos independentes, estimou que 300 mil eventos de DCV a mais seriam prevenidos ao avaliar o não-HDL-C em vez do LDL-C, e 500 mil eventos de DCV a mais ao analisar o apoB em vez do não-HDL-C⁴³.

O Multinational Cardiovascular Risk Consortium²⁹, integrado por países da Europa, Austrália e América do Norte, analisou dados de 398.846 indivíduos livres de DCV logo no início e estabeleceu um modelo para avaliar o risco de DCV ou acidente vascular cerebral isquêmico pela redução do colesterol não HDL. Os autores descobriram que a redução do colesterol não HDL estava associada a um menor risco de DCV aos 75 anos de idade.

Com base nesse modelo, uma redução de 50% no nível de colesterol não HDL em pessoas com idade ≤ 45 anos com ≥ 2 fatores de risco e com colesterol não HDL de 3,7-4,8 mmol/L poderia reduzir o risco de DCV a longo prazo de 15,6% para 3,6% em mulheres (diferença de 12%) e de 28,8% para 6,4% em homens (diferença de 22,4%), com uma redução de risco relativo (RRR) de 77% em mulheres e 78% em homens. As maiores reduções absolutas no risco de DCV foram associadas à idade mais jovem, ≥ 2 fatores de risco e sexo masculino²⁹.

7. RISCO RESIDUAL ASSOCIADO À DISLIPIDEMIA ATEROGÊNICA

7.1 Colesterol LDL

TC e LDL-C foram os primeiros lipídios identificados como responsáveis pela DCV aterosclerótica (DCVA). Inicialmente, TC e LDL-C não foram amplamente aceitos como um fator de risco, mas estudos com estatinas que reduziram os níveis de TC e LDL-C apoiaram a teoria lipídica da aterosclerose. Hoje, o LDL-C continua sendo o principal alvo terapêutico para o tratamento e prevenção da DCVA, mas não deve ser o único. As estatinas são medicamentos redutores de LDL-C que inibem a síntese de colesterol hepático, por meio da inibição da hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) redutase⁴⁵.

No paciente tratado com estatina, as metas de LDL-C devem ser atendidas. O risco residual significativo de DCV, observado em cerca de 70% dos pacientes sob terapia ideal com estatinas, justifica a exploração e o teste de fatores de risco alternativos e medicamentos específicos. Além das estatinas, foi relatado que a ezetimiba, um bloqueador da absorção do colesterol; os anticorpos monoclonais alirocumabe e evolocumabe, que são inibidores da proproteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9); e o inclisiran, um pequeno agente terapêutico de RNA interferente (siRNA) que inibe a síntese de PCSK9, reduzem efetivamente o LDL-C⁴⁵.

7.1.1 LDL pequeno e denso (sdLDL)

Em condições de dislipidemia aterogênica, uma fração de LDL é aparente com partículas pequenas e densas de LDL (sdLDL), geralmente em combinação com baixos níveis de HDL-C e níveis elevados de TG, lipoproteínas ricas em TG (TGRLs) e seus remanescentes. Segundo Fernández-Cidón et al⁴⁶ partículas são altamente aterogênicas e seu conteúdo de colesterol é considerado útil para estratificação de risco adicional e determinação do risco residual de DCV. Um ano depois, o mesmo grupo de pesquisadores relatou que sdLDL, HDL-TG e grandes concentrações de partículas de LDL eram os preditores mais poderosos de risco de DCV⁴⁷. Da mesma forma, em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) submetidos à intervenção coronária percutânea (ICP), aqueles com níveis elevados de sdLDL têm maior risco de eventos CV em comparação com aqueles sem níveis elevados de sdLDL⁴⁸.

7.1.2 Apolipoproteína B (apoB)

A apolipoproteína B (apoB) está presente em todas as lipoproteínas aterogênicas que contribuem para o risco CV: lipoproteína(a) (Lp(a)), LDL, lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), sdLDL e quilomícrons (CMs). Portanto, a concentração de apoB é uma medida direta do número de partículas de lipoproteína aterogênica em circulação e um mensurando mais adequado do que a concentração de LDL-C, que não reflete diretamente o número total de partículas de lipoproteína aterogênica⁴⁹.

Considera-se que Fruchart et al⁴⁹ foram os primeiros a mencionar a apoB em relação ao risco residual de DCV no R3I e solicitam o desenvolvimento de tratamento para reduzir o risco CV, apesar de atingir os níveis-alvo de LDL-C, pressão arterial e glicemia. Estudos têm mostrado que apoB supera tanto LDL-C quanto não-HDL-C como preditor de risco de DCV em homens e mulheres, de todas as idades⁵⁰⁻⁵⁴. Por exemplo, no estudo INTERHEART, a apoB mostrou ser um melhor preditor de infarto do miocárdio (IM) do que LDL-C e não-HDL-C⁵⁰.

Especialmente em pacientes com DM2, a apoB é um marcador importante, pois o risco CV está relacionado a níveis elevados de TGRL em vez de LDL-C alto. Além disso, em pacientes com DM2 com níveis elevados de TG, a equação de Friedewald é usada para calcular LDL-C falha. Dados da meta-análise de Jacobson⁵¹, sobre apoB como marcador de risco CV em ensaios com estatinas, demonstraram que apoB supera o LDL-C na predição de risco CV. A conclusão foi que, em futuras diretrizes de terapias hipolipemiantes, a apoB deve ser mencionada como um indicador de risco CV; um indicador de eficácia do tratamento; e um alvo da terapia. Medir apoB é, portanto, uma forma mais abrangente de avaliar o número total de partículas aterogênicas em comparação com LDL-C. Na presença de níveis elevados de sdLDL, por exemplo, apenas medir apoB fornece uma imagem precisa do risco de DCV. Confiar apenas no LDL-C pode perder a presença de sdLDL e subestimar o risco de DCV^{55,56}.

7.1.2.1. Terapia direcionada direta apoB

Mipomersen é um oligonucleotídeo antisense (ASO) direcionado à apoB100, prevenindo a síntese hepática de apoB e a formação de VLDL e LDL. Também diminuiu os níveis de apoB em 36% em pacientes com hipercolesterolemia grave e em pacientes com risco aumentado de DCV⁵⁷. Em pacientes com dislipidemia leve, a administração de mipomersen resultou em uma redução de até 50% dos níveis de apoB⁵⁸.

Em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (heFH), a apoB foi reduzida em 33%. Pacientes homozigotos com FH (hoFH), sem receptores LDL funcionais, muitas vezes, são incapazes de atingir os níveis terapêuticos alvo com terapias tradicionais de redução de lipídios, como estatinas ou inibidores de PCSK9 que regulam positivamente os receptores LDL. A administração de mipomersen foi capaz de reduzir a apoB em pacientes com hoFH, que já estavam em terapias de redução de lipídios em 24%. Apesar dos resultados promissores, o mipomersen foi rejeitado pela European Medicine Agency (EMA), devido ao risco de toxicidade hepática, ao acúmulo hepático de TG, provavelmente, à produção prejudicada de VLDL⁵⁸.

Em contraste, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou o mipomersen como tratamento apenas para pacientes com hoFH. Outra maneira de prevenir a produção e secreção de lipoproteína contendo apoB é a inibição da proteína de transferência de triglicerídeos mitocondrial (MTP) com lomitapida⁵⁹. Em um estudo de fase III incluindo pacientes com hoFH, a lomitapida foi capaz de reduzir os níveis de apoB e LDL-C em 49% e 50%, respectivamente⁶⁰. Devido a esses resultados, a administração de lomitapida a pacientes com hoFH foi aprovada pela FDA e EMA^{58,59}.

7.2 HDL

Um dos alvos secundários para intervenção em indivíduos tratados com estatinas foi o HDL-C, já que o HDL-C baixo foi relatado como uma característica da dislipidemia aterogênica. Muitos estudos foram dedicados a terapias que reduziram o risco residual de DCV aumentando o HDL-C. Em pacientes dislipidêmicos com DCV e em pacientes com dislipidemia, os níveis de HDL-C são geralmente baixos, mas em combinação com níveis elevados de TG. Em todo o mundo, muito esforço tem sido feito para tratar pacientes, já em uso de estatinas, com medicamentos que aumentam o HDL^{61,62}.

No estudo ARBITER 2⁶¹, entre pacientes com DCC e níveis médios de HDL-C e TG de 1,03 mmol/L e 1,84 mmol/L, respectivamente, a terapia com ácido nicotínico foi associada ao aumento do HDL-C, diminuição dos TG e ausência de progressão da espessura íntima-média da carótida (IMT), enquanto nos controles a IMT da carótida ele aumentou ao longo do tempo. Um inibidor da proteína de transporte de éster de colesterol (CETP), torcetrapib, adicionado à terapia com atorvastatina, produziu um aumento dependente da dose no HDL-C, bem como uma diminuição adicional no LDL-C⁶².

O torcetrapib foi retirado dos testes clínicos devido a efeitos adversos graves⁶³. Além dos inibidores da CETP, os miméticos da apoA-I, o HDL recombinante, os agonistas do receptor X do fígado (LXR) e os agonistas dos receptores ativados por proliferadores de peroxissomos (PPAR) foram defendidos como medicamentos que aumentam o HDL-C para reduzir o risco de DCV⁶⁴. Em estudo, Pöss et al⁶⁵ consideraram que um aumento do HDL-C não implica necessariamente uma melhoria das propriedades funcionais do HDL.

O estudo JUPITER⁶⁶, nesse caso, demonstrou que em pacientes com DCV tratados com estatina, com baixos níveis de LDL-C, o HDL-C baixo não era preditivo de risco residual de DCV. Uma conclusão importante do estudo ACCORD foi que a extensão da terapia com estatina com fenofibrato não produziu redução significativa do risco de DCVA⁶⁷. Enquanto o estudo ILLUMINATE não encontrou melhora do torcetrapib no risco residual de DCV, o que questiona o benefício da terapia de aumento de HDL, o estudo AIM-HIGH não mostrou benefício incremental da niacina com terapia com estatina após 36 meses de acompanhamento^{68,69}.

O mesmo ocorre para inibidores de CETP e fibratos, sendo sugerido que, em vez de atingir os níveis de HDL-C, a qualidade do HDL – em termos de número de partículas, forma, tamanho e composição, a exemplo de apolipoproteína, triglicerídeos e conteúdo de colesterol, além de funcionalidade – devem ser levados em consideração⁷⁰. O HDL é considerado ateroprotetor, está envolvido no transporte reverso do colesterol e tem atividades anti-inflamatórias, antitrombóticas, antioxidantes, anti-infecciosas e vasodilatadoras. Altos níveis de HDL disfuncional estão associados ao aumento do risco de DCV, enquanto altos níveis de HDL funcional, enriquecidos em ApoA-I, estão relacionados à diminuição do risco de DCV^{70,71}.

Além da ApoA-I, outros componentes do HDL, como hidrolases associadas ao HDL (por exemplo, paraoxonase-1), alguns (liso)fosfolípidios, nutrição, tabagismo, poluição do ar e produtos químicos associados ao plástico influenciam a funcionalidade do HDL⁷². Em indivíduos com HDL-C muito baixo, devido à dislipidemia monogênica rara (por exemplo, doença de Tangier, deficiência de LCAT, hipoalfalipoproteinemia familiar) ou a dislipidemias secundárias, os níveis muito baixos de HDL-C estão associados a aumento do risco de DCV; comorbidades, como DM2; e níveis elevados de sdLDL⁷³.

7.2.1 Miméticos de ApoA-I

Em seu estudo, Nicholls et al⁷⁴ questionaram se, em vez do conteúdo de colesterol do HDL, seria melhor avaliar os efeitos benéficos do conteúdo de apolipoproteína AI (apoA-I) do HDL em pacientes dislipidêmicos. A ApoA-I é uma proteína sintetizada no fígado e no intestino e contribui para a estrutura do HDL. Uma maneira bem-sucedida de aumentar os níveis de HDL-C é o tratamento com miméticos de apoA-I, resultando em uma função

aprimorada de transporte reverso de colesterol do HDL⁷⁵. Porém, o estudo CARAT demonstrou que pacientes com SCA que receberam um apoA-I recombinante de tipo selvagem não apresentaram nenhuma regressão do volume de placa em comparação ao placebo⁷⁶.

7.3 Hipertrigliceridemia (HTG) e lipoproteínas ricas em TG

Em indivíduos tratados com estatina, o risco residual de DCV pode ser devido à dislipidemia aterogênica persistente, definida por altos níveis de TG em jejum ($\geq 2,31$ mmol/L) e baixos níveis de HDL-C ($\leq 1,0$ e $\leq 1,29$ mmol/L em homens e mulheres, respectivamente), partículas de sdLDL, lipoproteínas remanescentes e hiperlipidemia pós-prandial. A HTG resulta da secreção hepática excessiva e/ou hipocatabolismo de TGRLs, sendo partículas de VLDL e seus remanescentes⁷⁷.

A dislipidemia aterogênica é uma característica frequentemente observada em indivíduos e pacientes com obesidade, DM2 e síndrome metabólica e está associada a um risco aumentado de DCV. Frequentemente, as elevações de TG são secundárias a várias condições, mas são primárias a síndromes como hiperlipidemia combinada familiar, hiperlipidemia tipo III em combinação com o genótipo apoE2/E2 e síndrome de quilomicronemia familiar (FCS)⁷⁸.

No estudo FMD-J, os níveis séricos de TG >100 mg/dl em pacientes submetidos a ICP apresentaram risco aumentado de novos eventos, em comparação com aqueles com níveis de TG <100 mg/dl. Na prevenção primária, indivíduos com níveis de TG ≥ 150 mg/dl tiveram menor risco ajustado de morte e maior risco de MACE. Na prevenção secundária, pacientes com níveis de TG ≥ 150 mg/dl demonstraram menor risco ajustado de morte, maior risco de MACE e maior risco de hospitalização por todas as causas⁷⁹.

7.3.1 Fibratos

Embora mudanças no estilo de vida sejam essenciais para o tratamento de pacientes com HTG, os fibratos têm sido defendidos como terapia para HTG há muito tempo. Fibratos, como o fenofibrato e o gemfibrozil, que modulam os PPARs, diminuem os TG e aumentam o HDL-C. Embora esses medicamentos diminuam os TG, seu efeito sobre a apoB é limitado.

Os fibratos estimulam a oxidação de ácidos graxos livres (FFA) no fígado, reduzindo assim os ácidos graxos disponíveis para a síntese e secreção de VLDL. Outro efeito do fenofibrato é a estimulação da expressão da lipoproteína lipase (LPL) e sua inibição da expressão da apoC-III no fígado. Assim, o mecanismo duplo de redução de TG pelos fibratos é a síntese reduzida e a hidrólise intensificada dos TGRLs⁸⁰.

7.3.2 Moduladores PPAR- α /K-877

Em 2019, Fruchart et al⁴⁹ lançaram o R3I, grupo responsável por descobrir como tratar a dislipidemia aterogênica. O resultado foi a criação da

terapia da dislipidemia aterogênica com moduladores seletivos de PPAR- α (SPPAR α), como o pemafibrato⁸⁰. Em 2015, o agonista PPAR α/γ , saroglitazar, apresentou um benefício substancial para pacientes com dislipidemia aterogênica e/ou diabetes, e, em 2017, a terapia com estatina mais K-877 (pemafibrato) foi defendida como terapia com uma relação benefício-risco favorável^{83,84}.

O estudo PROMINENT⁸⁴ foi realizado com pemafibrato, em pacientes com HTG e DM2 e níveis de LDL-c próximos/na meta, mas foi interrompido em 2022 por razões de futilidade. Embora o pemafibrato tenha diminuído com sucesso os TGRLs e seus remanescentes, ele levou a um resultado oposto de níveis elevados de LDL-C e ApoB. Basicamente, o pemafibrato foi capaz de aumentar a conversão de TGRLs, mas não aumentou a depuração das partículas de lipoproteína aterogênica resultantes, nem reduziu os níveis de sdLDL-C. Quanto à última descoberta, está claro que em diabéticos com controle rigoroso do LDL-C, a terapia de redução de TG não suprime eficientemente os níveis de sdLDL-C, o que pode explicar a falta de supressão do risco de ASCVD pelo pemafibrato.

7.3.3 Ácidos graxos ω 3

Estudos que investigam os efeitos dos ácidos graxos ω 3, incluindo ácido docosahexaenóico (DHA) e ácido eicosapentaenóico (EPA), nos níveis de TG em pacientes com DM2 e SM, frequentemente produzem resultados decepcionantes com reduções insignificantes em TG. No entanto, foi demonstrado que os ácidos graxos ω 3 foram administrados em doses muito baixas para afetar os perfis lipídicos. O EPA demonstrou melhora na dislipidemia aterogênica e na pressão arterial, apoiando seu papel antiaterosclerótico, incluindo a prevenção da ocorrência de novos eventos, além de reduzir os níveis de TG e exibiu efeitos anti-inflamatórios⁸⁵.

Pacientes tratados com estatina com HTG mostraram alterações lipídicas favoráveis ao mudar para icosapent etil (IPE), um éster etílico altamente purificado e estável de EPA. Os resultados do estudo REDUCE-IT demonstraram que o IPE diminuiu os níveis de TG e reduziu o risco do desfecho CV primário do estudo em 25%, embora a relação causal entre os dois não tenha sido comprovada⁸⁶.

O FDA aprovou o IPE para adultos em terapia com estatina, com níveis de TG ≥ 150 mg/dl, sintomas de DCV ou DM2 e pelo menos dois fatores de risco de DCV adicionais⁸⁷. A redução induzida pelo IPE em eventos CV não foi explicada pela redução de TG sozinho, mas pode estar relacionada a outros efeitos pleiotrópicos induzidos por uma relação EPA/ácido araquidônico (AA) aumentada⁸⁸.

A relação EPA/AA está inversamente associada a um risco aumentado de eventos cardiovasculares em pacientes com DAC. O EPA atua como um fator cardioprotetor, estabilizando a placa, induzindo a resposta anti-inflamatória e reduzindo a agregação plaquetária. Em contraste, o AA desestabiliza a placa ativando respostas inflamatórias e promovendo

ativação plaquetária. Aumentar a razão EPA/AA pela administração de IPE pode, portanto, levar à melhora da estabilidade da placa, redução da adesão plaquetária e fatores anti-inflamatórios e melhora da função endotelial⁸⁹.

7.4 Lipoproteínas restantes

Em indivíduos tratados com estatina, a taxa de incidência de eventos CV é reduzida em cerca de 30%. Isso significa que o risco residual remanescente é efetuado por fatores diferentes do LDL-C, sendo os mais frequentes TGRLs e Lp(a). O acúmulo de remanescentes relativamente enriquecidos com colesterol e catabolizados de forma incompleta de CMs e VLDL tornou-se um novo alvo para reduzir o risco residual de DCV. Das subclasses de VLDL identificadas, a menor subclasse remanescente foi associada ao maior risco residual⁹⁰.

Várias definições são usadas para remanescentes, em relação às partículas de lipoproteína e sua composição. Normalmente, os remanescentes de TGRLs são chamados de lipoproteínas remanescentes e seu conteúdo de colesterol é relatado como colesterol remanescente (CR). No entanto, não há consenso sobre a definição de CR, pois seu calculado e medição diferem entre os estudos. Varbo & Nordestgaard⁹¹ se referiram ao CR como não-HDL-C menos LDL-C, que pode ser chamado de RC calculado). Isso significa que ele inclui o conteúdo de colesterol de VLDL não metabolizado, lipoproteína de densidade intermediária (IDL) e CMs (não jejum) e não apenas seus remanescentes.

As lipoproteínas remanescentes são formadas por meio da lipólise de VLDL e CM, resultando no enriquecimento do colesterol (livre e esterificado) e na depleção do conteúdo de TG. A lipólise eficiente de TG em partículas de VLDL por LPL resulta em uma conversão rápida para LDL de tamanho regular, com formação limitada de remanescentes. No entanto, quando a lipólise é retardada, mais remanescentes são formados e podem se acumular, levando a um tempo de residência prolongado na circulação. Além disso, a lipólise mais lenta leva à formação de sdLDL. As lipoproteínas remanescentes são eliminadas por meio da captação hepática ou convertidas em IDL e LDL. Vários fatores podem prejudicar a lipólise, como acúmulo de VLDL, níveis elevados de apoC-III e menor atividade de LPL devido a mutações⁹⁰.

Varbo et al⁹² descobriram que níveis elevados de RC são um fator causal tanto para o aumento do risco de doença cardíaca isquêmica (DIC) quanto para inflamação de baixo grau na população dinamarquesa em geral, enquanto Jepsen et al⁹³ mostraram, no Copenhagen Ischemic Heart Disease Study, que a CR em pacientes com DIC estava associada ao aumento do risco e à mortalidade por todas as causas.

A RC medida também foi associada a esse aumento do risco, embora menos do que a RC calculada, incluindo colesterol VLDL e IDL. Esse aumento do risco não foi associado a níveis elevados de LDL-C medido, sugerindo um papel para a CR no tratamento do risco residual de mortalidade, por todas as

causas, para pacientes com DIC. Os autores concluíram que 8% a 18% do risco residual de mortalidade por todas as causas em pacientes com DIC pode ser atribuído a níveis elevados de CR⁹³.

Na população do estudo NHANES, Zhang et al⁹⁴ demonstraram que níveis elevados de CR estavam associados a um risco aumentado de mortalidade CV, independente de HDL-C e LDL-C. Os autores concluíram que é necessário abordar o risco residual de DCV visando CR. Os níveis plasmáticos de apoB48 em jejum, por sua vez, estão correlacionados com a gravidade da DAC. Pacientes com altos níveis de remanescentes de quilomícrons devem ser tratados com terapia antidiabetes, complementada com uma dieta com baixo teor de gordura⁹⁵.

7.5 Lp(a)

A Lp(a) é uma lipoproteína que contém uma glicoproteína apo(a) semelhante ao plasminogênio, ligada covalentemente a uma partícula semelhante a LDL contendo apoB100. Ao contrário da maioria dos outros tipos de lipoproteínas, os níveis de Lp(a) são determinados pela genética e não são afetados por características de estilo de vida, como nutrição e exercícios. O mecanismo preciso pelo qual a Lp(a) opera é incerto, mas acredita-se que contribua para a DCVA por meio de vias pró-aterogênicas, pró-inflamatórias e/ou pró-trombóticas. Mangalmurti et al⁵³ mencionaram a avaliação do nível de Lp(a), nível de apoB e número de partículas de LDL como biomarcadores lipídicos que potencialmente têm utilidade clínica.

O estudo AIM-HIGH, com pacientes com DCVA anterior em tratamento com estatina em combinação com niacina, mostrou que a Lp(a) foi um fator de risco para DCVA recorrente no grupo com terapia combinada e no grupo controle (apenas estatinas), enquanto a apoB e apoA-I – correspondentes a todas as partículas de lipoproteína aterogênica e ao número de partículas HDL, respectivamente – foram apenas preditivos para DCVA recorrente no grupo controle, sugerindo um papel independente para Lp(a) em relação à DCVA⁹⁶.

Evidências de estudos clínicos, como AIM-HIGH⁹⁶ e JUPITER⁶⁶, e meta-análises têm mostrado que a Lp(a) é um fator de risco para aterosclerose e DCV, independentemente dos níveis de LDL-C⁹⁷. Níveis elevados de Lp(a) são um fator de risco independente para estenose da valva aórtica. Isso foi apoiado por estudos de randomização mendeliana, que sugerem uma relação causal entre níveis elevados de Lp(a) e a ocorrência de DCVA e estenose aórtica⁹⁷. Em seu estudo, Tsimikas⁹⁸ discutiu o papel da Lp(a) na prevenção primária e secundária de DCV e concluiu que uma medição de Lp(a) pode reclassificar 40% dos pacientes em categorias de pontuação de risco intermediário na atenção primária.

Averna & Stroess⁹⁹, por sua vez, conduziram uma avaliação completa de dados clínicos, resultando em recomendações que abordam o risco residual de DCV com biomarcadores além do LDL-C, como não-HDL-C, apoB, RC e Lp(a). Em seu trabalho, eles afirmam que a Lp(a) é um fator de

risco forte, genético, independente e causal para DCV e deve ser considerada a medição em pacientes com DCV prematura, HF e histórico familiar de DCV.

A identificação de uma correlação entre o nível de Lp(a) e o risco de DCV resultou em diretrizes atualizadas que sugerem a medição de Lp(a) em situações clínicas específicas. Tsimikas et al¹⁰⁰ conduziram uma meta-análise, incluindo 12 ensaios com estatinas, e concluíram que as estatinas aumentam significativamente a Lp(a) da linha de base até 24,2% e enfatizaram a importância de investigar o risco residual de DCV atribuível à Lp(a) após o tratamento com estatinas.

7.5.1 Lp(a) e fosfolipídios oxidados (OxPL)

Os componentes OxPL da Lp(a) são pró-inflamatórios e contribuem para as propriedades pró-aterogênicas da Lp(a). A Lp(a) é a principal transportadora da OxPL plasmática (cerca de 85%), embora o número de partículas de Lp(a) seja consideravelmente menor do que o de LDL¹⁰¹. Estudos mostraram que a OxPL-apoB é equivalente ou superior à Lp(a) como um marcador para diagnóstico e prognóstico de DCV e estenose valvar aórtica calcificada. A OxPL na Lp(a) também demonstrou regular positivamente os genes relacionados à inflamação¹⁰⁰.

Além disso, os níveis de OxPL-apoB foram elevados em pacientes com SCA ou DCVA e foram altamente preditivos para o risco de IM, AVC e mortalidade CV. Como as estatinas são conhecidas por aumentar os níveis de Lp(a), também podem aumentar os níveis de OxPL-apoB. A administração de sinvastatina/ezetimiba levou a um aumento médio de OxPL-apoB de 24% e a um aumento de Lp(a) de 11%. O ASO direcionado a apo(a) foi capaz de reduzir os níveis de OxPL, além de Lp(a)¹⁰⁰.

7.6 Risco residual associado a processos e fatores inflamatórios

Estudos confirmaram que a inflamação aumenta o risco CV, independentemente dos níveis de LDL-C. A aterosclerose agora é aceita como uma condição inflamatória crônica de baixo grau, em parte causada pelo próprio colesterol, sendo a via de sinalização inflamatória central e as fosfolipases alvos de abordagem do risco inflamatório residual¹⁰¹.

7.6.1 Via de sinalização IL-1-para-IL-6-para-CRP

A proteína C-reativa de alta sensibilidade (hsCRP) fornece a evidência mais substancial como um marcador inflamatório prognóstico útil para risco inflamatório residual em pacientes com níveis-alvo de LDL-C. Apesar de a hsCRP ser um marcador valioso para risco aumentado, pesquisas sobre a associação entre variantes genéticas no gene da CRP e risco de DAC sugerem que a CRP provavelmente não é um fator causal na DAC¹⁰². Em vez disso, estudos de randomização mendeliana encontraram relações causais entre o gene do receptor de IL-6 e o risco de DAC¹⁰³.

O estudo JUPITER⁶⁶ foi o primeiro estudo clínico significativo que examinou se a CRP poderia ser usada como um novo biomarcador para

identificar pacientes que poderiam se beneficiar da terapia com estatinas, mas que estavam nos níveis-alvo de LDL-C e, portanto, não eram elegíveis para redução de lipídios de acordo com as diretrizes. O estudo mostrou que pacientes com níveis de LDL-C <130 mg/dl e níveis de PCR ≥ 2 mg/L apresentaram maior risco de eventos CV em comparação a pacientes com LDL-C baixo e PCR <2 mg/L.

Além disso, descobriu-se que a PCR era um preditor mais forte desses eventos do que o LDL-C. A avaliação dos níveis de LDL-C e PCR em conjunto forneceu informações prognósticas superiores do que o teste para qualquer uma das medidas isoladamente¹⁰⁴.

O CANTOS¹⁰⁵ foi o primeiro ensaio clínico que investigou diretamente a relação entre aterotrombose e inflamação, independentemente dos níveis de lipídios. O canacinumabe, um antagonista da IL-1 β , inibe diretamente a via de sinalização IL-1-para-IL-6-para-CRP. O estudo também mostrou uma redução de 26% de MACE para pacientes com hsCRP em tratamento <2 mg/L, após a administração de canacinumabe, independentemente da redução do LDL-C, em comparação com o grupo placebo. Neste subgrupo a mortalidade CV e a mortalidade por todas as causas foram reduzidas em 31%. Porém, a aplicabilidade clínica dos canacinumabe é prejudicada, devido à alta prevalência de eventos adversos, incluindo neutropenia, celulite, colite pseudomembranosa, infecção fatal e sepse, bem como custos de tratamento elevados¹⁰⁶.

Paralelamente ao CANTOS, foi realizado o CIRT com metotrexato. Inicialmente, o metotrexato era um medicamento quimioterápico, que atuava como antagonista do ácido fólico, sendo comumente usado para tratar artrite reumatoide e psoríase. Um estudo transversal envolvendo pacientes com artrite reumatoide revelou que o metotrexato foi associado a uma redução de 15% em eventos CV, indicando seu potencial como uma nova abordagem terapêutica promissora para DCV¹⁰⁷. No entanto, quando testado em um contexto CV, o metotrexato não reduziu os níveis de IL-1 β , IL-6 ou PCR entre pacientes com aterosclerose estável, nem levou a uma redução em eventos CV em comparação ao placebo¹⁰⁸.

A colchicina, outro agente anti-inflamatório, inibe a ativação do inflamossomo NLRP3 e a ativação a jusante de IL-1, IL-18 e IL-6. O estudo COLCOT¹⁰⁹ mostrou uma redução de risco de 23% em MACE com administração de colchicina após IM. No estudo LoDoCo2¹¹⁰, a administração de colchicina a pacientes com DAC estável resultou em uma redução de 30% em eventos CV em comparação ao placebo. Mas, pode causar mialgia, desconforto gastrointestinal e interações medicamentosas com medicamentos comumente prescritos, incluindo antibióticos e estatinas.

O ácido bempedoico é um agente terapêutico que inibe a ATP citrato lisase, logo a montante da HMG-CoA redutase, reduz o LDL-C e a hsCRP. O estudo CLEAR Outcomes¹¹¹ avaliou seus efeitos em pacientes com DCVA ou heFH, em terapia com estatina com risco inflamatório residual. Os resultados mostraram que o ácido bempedoico reduz os níveis de lipídios (LDL-C, TC e

apoB) e a inflamação (IL-6 e hsCRP) de forma independente, tornando-o um candidato promissor para o risco inflamatório e relacionado ao colesterol residual. Porém, não tem impacto nos níveis de Lp(a).

7.6.2 Fosfolipase A2 ligada à lipoproteína (Lp-PLA2)

PLA2 é uma família de enzimas responsável pela hidrólise de fosfolípidios oxidados em partículas de LDL, resultando na produção de dois mediadores inflamatórios, lisofosfatidilcolina e AGs oxidados, que podem estar ligados à formação de placas ateroscleróticas e à inflamação das placas. Em 2005, a Lp-PLA2 era um novo marcador inflamatório de risco CV, considerado como um alvo terapêutico potencial. A Lp-PLA2 é principalmente ligada ao LDL, mas também ao HDL, Lp(a) e TGRLs. Estudos mostraram que níveis elevados de Lp-PLA2 estão associados ao aumento do risco de DAC e acidente vascular cerebral, independentemente de hsCRP e após ajuste para fatores de risco tradicionais¹¹². A Lp-PLA2 parecia ser um alvo interessante, pois refere-se a cruzamento entre o metabolismo lipídico e a inflamação, ambos envolvidos no risco de DCV¹¹³.

Em 2008, um ensaio de fase II foi conduzido com darapladib, um inibidor de Lp-PLA2, em pacientes com DAC. Darapladib reduziu os níveis de interleucina-6 (IL-6) e hsCRP e preveniu a expansão do núcleo necrótico em lesões ateroscleróticas coronárias. No entanto, em dois ensaios, a administração de darapladib em pacientes com SCA recente e em pacientes com DAC estável não levou a uma redução no MACE. Isso significa que a Lp-PLA2 pode ser um biomarcador para inflamação vascular em vez de ser uma causa direta de DCV. Além disso, a administração de darapladib levou a efeitos colaterais adversos, como diarreia e fezes, urina e pele fétidas. Os pacientes em ambos os ensaios tinham baixos níveis de LDL-C e a maioria estava tomando estatinas, o que inibe a atividade da PLA2¹¹⁴. Essas descobertas sugerem que a inibição direcionada da PLA2 em adição ao tratamento com estatina não oferece nenhum benefício adicional¹¹⁵.

7.6.3 Disfunção endotelial

Disfunção endotelial é um termo geral que descreve o local que atrai, liga e internaliza monócitos que podem se desenvolver em células espumosas e subsequente formação de placa. Além disso, o endotélio disfuncional produz menos óxido nítrico (NO), um vasodilatador, devido à atividade deprimida da eNOS (NOS3). Em vez disso, no endotélio disfuncional, a NOS induzível (iNOS ou NOS2) é formada, levando a quantidades maciças de peroxinitrito, uma molécula com efeitos prejudiciais nos tecidos, como hipertrofia, dilatação, fibrose e disfunção. Os fatores que contribuem para a disfunção endotelial incluem dislipidemia, estresse oxidativo e inflamação¹¹⁶.

Foi relatado que as estatinas melhoram a disfunção endotelial. A HTG foi reconhecida como um alvo terapêutico no tratamento da disfunção endotelial e a administração de ácidos graxos ω 3 foi recomendada como

terapia para melhorar a função endotelial. Pacientes com DAC e função vascular prejudicada foram submetidos a tratamento médico ideal por 24 semanas e as melhorias na dilatação vascular mediada pelo fluxo, um marcador da função endotelial vascular, previram a menor probabilidade de MACE futuro¹¹⁷.

7.6.4. Hematopoiese clonal de potencial indeterminado (CHIP)

Hematopoiese clonal de potencial indeterminado (CHIP), uma coleção de mutações somáticas, é um fator de risco associado à idade para IM, acidente vascular cerebral, eventos de insuficiência cardíaca e sobrevivência após intervenção valvar aórtica percutânea. É sugerido que CHIP ativa a via do inflamossomo e contribui para a trombose, levando à DCV. Embora a associação entre CHIP e DCV ainda esteja sendo estudada, evidências iniciais indicam que CHIP pode servir como um biomarcador útil para identificar aqueles com risco aumentado de DCV¹¹⁸.

7.7 Risco residual associado a processos trombóticos e fatores de coagulação

As diretrizes para reduzir eventos aterotrombóticos envolvem terapia antiplaquetária e terapia hipolipemiante. Porém, um risco residual de aterotrombose e eventos CV subsequentes permanece na prevenção secundária de DCV após intervenção coronária. Atualmente, existem duas abordagens terapêuticas comumente usadas para tratar o risco trombótico residual, a saber, terapia antiplaquetária dupla (DAPT) e inibição da via dupla (DPI)¹¹⁹.

7.7.1 Terapia antiplaquetária dupla (DAPT)

O receptor plaquetário P2Y12 tem um papel relevante na formação de trombos durante a SCA. A terapia antiplaquetária dupla, combinando aspirina e um inibidor P2Y12, foi usada para diminuir o risco trombótico residual, mas com risco de sangramento. No estudo PEGASUS-TIMI 54 com pacientes com SCA com DAC estável demonstrou que o tratamento com inibidor P2Y12, ticagrelor, além da administração de aspirina resultou em uma redução de 16% em MACE¹²⁰. Após procedimentos invasivos, a terapia antiplaquetária dupla provou ser eficaz na prevenção de eventos trombóticos. Além disso, em diabéticos, as estratégias antitrombóticas, na DAC aguda e crônica, continuam sendo uma necessidade clínica não atendida¹²¹.

7.7.2 Inibição da via dupla (DPI)

Uma abordagem relativamente nova para lidar com esse risco trombótico residual é a inibição da via dupla (DPI), que envolve direcionar tanto a ativação plaquetária quanto a cascata de coagulação, combinando agentes antiplaquetários e anticoagulantes. O estudo COMPASS¹²², com pacientes com DCVA estável, mostrou que a combinação de rivaroxabana (um inibidor do fator Xa) e aspirina foi superior na prevenção de MACE

recorrente em comparação à aspirina sozinha, mas com risco significativo de sangramento. Rivaroxabana em baixa dosagem em combinação com aspirina foi implementada em diretrizes europeias para pacientes com diabetes e doença arterial periférica com baixo risco de sangramento¹²³. A combinação de rivaroxabana e clopidogrel foi avaliada em pacientes com SCA, resultando em redução significativa de eventos isquêmicos e mortalidade CV, porém, novamente, com um risco aumentado de sangramento^{124,125}.

REFERÊNCIAS

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38:2459-2472.
2. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract*. 2017; 23:1-87.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111-188.
4. Averna M, Stroes E. How to assess and manage cardiovascular risk associated with lipid alterations beyond LDL. *Atheroscler Suppl*. 2017;26:16-24.
5. Dhindsa DS, Sandesara PB, Shapiro MD, et al. The evolving understanding and approach to residual cardiovascular risk management. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:88.
6. Hoogeveen RC, Ballantyne CM. Residual Cardiovascular Risk at Low LDL: Remnants, Lipoprotein(a), and Inflammation. *Clin Chem*. 2021;67:143-153.
7. Virani SS. Implementation strategies to improve non-HDL-cholesterol goal attainment: current evidence and a conceptual framework for future directions. *Tex Heart Inst J*. 2012;39:228-230.
8. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;307:1302-1309.

9. He H, Zhen Q, Li Y, et al. Prevalence of high non-high-density lipoprotein cholesterol and associated risk factors in patients with diabetes mellitus in Jilin Province, China: A cross-sectional study. *Biomed Environ Sci.* 2016;29:534-538.
10. Masson W, Lobo M, Siniawski D, et al. Impact of Lipid-Lowering Therapy on Mortality According to the Baseline Non-HDL Cholesterol Level: A Meta-Analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2019;26:263-272.
11. The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486- 2497.
12. Virani SS. Non-HDL cholesterol as a metric of good quality of care: opportunities and challenges. *Tex Heart Inst J.* 2011;38: 160-162.
13. Virani SS, Steinberg L, Murray T, et al. Barriers to non-HDL cholesterol goal attainment by providers. *Am J Med.* 2011;124:876- 880.e872.
14. Virani SS, Woodard LD, Landrum CR, et al. Institutional, provider, and patient correlates of low-density lipoprotein and non-high-density lipoprotein cholesterol goal attainment according to the Adult Treatment Panel III guidelines. *Am Heart J.* 2011;161:1140-1146.
15. de Nijs T, Sniderman A, de Graaf J. ApoB versus non-HDL cholesterol: diagnosis and cardiovascular risk management. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2013;50:163-171.
16. Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet.* 2013;45: 1274-1283.
17. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2016;316:1289-1297.
18. Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, et al. Small dense low-density lipoprotein as biomarker for atherosclerotic diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:1273042.
19. Kilgore M, Muntner P, Woolley JM, et al. Discordance between high non-HDL cholesterol and high LDL-cholesterol among US adults. *J Clin Lipidol.* 2014;8:86-93.

20. Sniderman A, McQueen M, Contois J, et al. Why is non-high-density lipoprotein cholesterol a better marker of the risk of vascular disease than low-density lipoprotein cholesterol? *J Clin Lipidol*. 2010;4:152-155.
21. Vavuranakis MA, Jones SR, Cardoso R, et al. The role of lipoprotein(a) in cardiovascular disease: current concepts and future perspectives. *Hellenic J Cardiol*. 2020;61:398-403.
22. Burgess S, Ference BA, Staley JR, et al. Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein(a)-lowering therapies: a Mendelian randomization analysis. *JAMA Cardiol*. 2018;3:619-627.
23. Parish S, Hopewell JC, Hill MR, et al. Impact of apolipoprotein(a) isoform size on lipoprotein(a) lowering in the HPS2-THRIVE study. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11:e001696.
24. Karagiannis AD, Mehta A, Dhindsa DS, et al. How low is safe? The frontier of very low (<30 mg/dL) LDL cholesterol. *Eur Heart J*. 2021;42:2154-2169.
25. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, et al. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:732-739.
26. Su X, Kong Y, Peng D. Evidence for changing lipid management strategy to focus on non-high density lipoprotein cholesterol. *Lipids Health Dis*. 2019;18:134.
27. Kitamura A, Noda H, Nakamura M, et al. Association between non-high-density lipoprotein cholesterol levels and the incidence of coronary heart disease among Japanese: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Atheroscler Thromb*. 2011; 18:454-463.
28. Ito T, Arima H, Fujiyoshi A, et al. Relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol and the long-term mortality of cardiovascular diseases: NIPPON DATA 90. *Int J Cardiol*. 2016;220:262-267.
29. Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, et al. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. *Lancet*. 2019;394:2173-2183.
30. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009;302:1993- 2000.

31. Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation*. 2005;112:3375-3383.
32. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, et al. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA*. 2005;294:326-333.
33. Helgadottir A, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, et al. Variants with large effects on blood lipids and the role of cholesterol and triglycerides in coronary disease. *Nat Genet*. 2016;48:634-639.
34. Usui T, Nagata M, Hata J, et al. Serum non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular disease in community dwellers with chronic kidney disease: the Hisayama study. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24:706-715.
35. Said S, Hernandez GT. The link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *J Nephrothol*. 2014;3:99-104.
36. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA*. 2010;303:423-429.
37. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Association between LDL-C and risk of myocardial infarction in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:979-986.
38. Yen CL, Fan PC, Lee CC, et al. Association of low-density lipoprotein cholesterol levels during statin treatment with cardiovascular and renal outcomes in patients with moderate chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc*. 2022;11:e027516.
39. Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;290:F262-272.
40. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-1504.
41. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-1722.

43. Johannesen CDL, Mortensen MB, Langsted A, et al. Apolipoprotein B and non-HDL cholesterol better reflect residual risk than LDL cholesterol in statin-treated patients. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1439-1450.
44. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ: Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:337-345.
45. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the scandinavian simvastatin survival study (4S). *Lancet*. 1994;344(8934):1383-9.
46. Fernández-Cidón B, Candás-Estébanez B, Ribalta J, Rock E, Guardiola-Guionnet M, Amigó N, et al. Precipitated sdLDL: an easy method to estimate LDL particle size. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(7):e23282.
47. Fernández-Cidón B, Candás-Estébanez B, Gil-Serret M, Amigó N, Corbella E, Rodríguez-Sánchez MÁ, et al. Physicochemical properties of lipoproteins assessed by nuclear magnetic resonance as a predictor of premature cardiovascular disease. PRESARV-SEA study. *J Clin Med*. 2021;10(7):1379.
48. Zhang J, He L. Relationship between small dense low density lipoprotein and cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021, 21(1):169.
49. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al. The residual risk reduction initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 2008;102(10):1k-34k.
50. Behbodikhah J, Ahmed S, Elyasi A, Kasselmann LJ, De Leon J, Glass AD, et al. Apolipoprotein B and cardiovascular disease: biomarker and potential therapeutic target. *Metabolites*. 2021;11(10):690.
51. Jacobson TA. Opening a new lipid "apo-theary": incorporating apolipoproteins as potential risk factors and treatment targets to reduce cardiovascular risk. *Mayo Clin Proc*. 2011; 86(8):762-80.
52. Langlois MR, Sniderman AD. Non-HDL cholesterol or apoB: which to prefer as a target for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease? *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(8):67.

53. Mangalmurti SS, Davidson MH. The incremental value of lipids and inflammatory biomarkers in determining residual cardiovascular risk. *Curr Atheroscler Rep.* 2011; 13(5):373–80.
54. Ramjee V, Sperling LS, Jacobson TA. Non-high-density lipoprotein cholesterol versus apolipoprotein B in cardiovascular risk stratification: do the math. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(5):457–63.
55. Cobbaert CM, Althaus H, Begcevic Brkovic I, Ceglarek U, Coassin S, Delatour V, et al. Towards an SI-traceable reference measurement system for seven Serum apolipoproteins using bottom-up quantitative proteomics: conceptual approach enabled by cross-disciplinary/cross-sector collaboration. *Clin Chem.* 2021;67 (3):478–89.
56. Ruhaak LR, van der Laarse A, Cobbaert CM. Apolipoprotein profiling as a personalized approach to the diagnosis and treatment of dyslipidaemia. *Ann Clin Biochem.* 2019;56(3):338–56.
57. Besseling J, Hovingh GK, Stroes ES. Antisense oligonucleotides in the treatment of lipid disorders: pitfalls and promises. *Neth J Med.* 2013; 71(3):118–22.
58. Ahn CH, Choi SH. New drugs for treating dyslipidemia: beyond statins. *Diabetes Metab J.* 2015;39(2):87–94.
59. Kostapanos MS, Rizos EC, Papanas N, Maltezos E, Elisaf MS. Mitochondrial triglyceride transfer protein inhibition: new achievements in the treatment of dyslipidemias. *Curr PharmDes.* 2013; 19(17):3150–60.
60. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2013;381(9860):40–6.
61. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation.* 2004;110(23):3512–7.
62. McKenney JM, Davidson MH, Shear CL, Revkin JH. Efficacy and safety of torcetrapib, a novel cholesteryl ester transfer protein inhibitor, in individuals with below-average high-density lipoprotein cholesterol levels on a background of atorvastatin. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48(9):1782–90.

63. Hausenloy DJ, Yellon DM. Targeting residual cardiovascular risk: raising high-density lipoprotein cholesterol levels. *Postgrad Med J*. 2008;84(997):590–8.
64. Toth PP. Reducing cardiovascular risk by targeting high-density lipoprotein cholesterol. *Curr Atheroscler Rep*. 2007;9(1):81–8.
65. Pöss J, Böhm M, Laufs U. [HDL and CETP in atherogenesis]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2010;135(5):188–92.
66. Ridker PM, Genest J, Boekholdt SM, Libby P, Gotto AM, Nordestgaard BG, et al. HDL cholesterol and residual risk of first cardiovascular events after treatment with potent statin therapy: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet*. 2010;376 (9738):333–9.
67. Wanner C, Krane V. Recent advances in the treatment of atherogenic dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Kidney Blood Press Res*. 2011;34 (4):209–17.
68. Wen C, Xu H. The new strategy for modulating dyslipidemia: consideration from updated understanding on high-density lipoprotein. *Chin J Integr Med*. 2011;17(6):467–70.
69. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(24):2255–67.
70. Cho KH. The current status of research on high-density lipoproteins (HDL): a paradigm shift from HDL quantity to HDL quality and HDL functionality. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3967.
71. Kosmas CE, Martinez I, Sourlas A, Bouza KV, Campos FN, Torres V, et al. High-density lipoprotein (HDL) functionality and its relevance to atherosclerotic cardiovascular disease. *Drugs Context*. 2018;7:212525.
72. Endo Y, Fujita M, Ikewaki K. HDL functions—current status and future perspectives. *Biomolecules*. 2023;13:105–20.
73. Bonilha I, Luchiari B, Nadruz W, Sposito AC. Very low HDL levels: clinical assessment and management. *Arch Endocrinol Metab*. 2023;67(1):3–18.
74. Nicholls SJ. Apo A-I modulating therapies. *Curr Cardiol Rep*. 2011;13 (6):537–43.

75. Mehta A, Shapiro MD. Apolipoproteins in vascular biology and atherosclerotic disease. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(3):168–79.
76. Nicholls SJ, Andrews J, Kastelein JJP, Merkely B, Nissen SE, Ray KK, et al. Effect of serial infusions of CER-001, a Pre- β high-density lipoprotein mimetic, on coronary atherosclerosis in patients following acute coronary syndromes in the CER-001 atherosclerosis regression acute coronary syndrome trial: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiology*. 2018;3(9):815–22.
77. Watts GF, Karpe F. Republished review: triglycerides and atherogenic dyslipidaemia: extending treatment beyond statins in the high-risk cardiovascular patient. *Postgrad Med J*. 2011; 87(1033):776–82.
78. Wierzbicki AS, Kim EJ, Esan O, Ramachandran R. Hypertriglyceridaemia: an update. *J Clin Pathol*. 2022;75(12):798–806.
79. Ohmura H. Triglycerides as residual risk for atherosclerotic cardiovascular disease. *Circ J*. 2019;83(5):969–70.
80. Farnier M. Update on the clinical utility of fenofibrate in mixed dyslipidemias: mechanisms of action and rational prescribing. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4 (5):991–1000.
81. Fruchart JC, Santos RD. SPPARM alpha: the lazarus effect. *Curr Opin Lipidol*. 2019;30(6):419–27.
82. Sosale A, Saboo B, Sosale B. Saroglitazar for the treatment of hypertriglyceridemia in patients with type 2 diabetes: current evidence. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2015;8:189–96.
83. Arai H, Yamashita S, Yokote K, Araki E, Suganami H, Ishibashi S. Efficacy and safety of K-877, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator (SPPARM α), in combination with statin treatment: two randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trials in patients with dyslipidaemia. *Atherosclerosis*. 2017;261:144–52.
84. Hirano T, Ito Y. The influence of triglycerides on small dense low-density lipoprotein cholesterol levels is attenuated in low low-density lipoprotein-cholesterol range: implications for the negative results of the PROMINENT trial. *J Diabetes Investig*. 2023; 14:902–6.
85. Sperling LS, Nelson JR. History and future of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(2):301–11.

86. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, Libby P. Residual inflammatory risk associated with interleukin-18 and interleukin-6 after successful interleukin-1 β inhibition with canakinumab: further rationale for the development of targeted anti-cytokine therapies for the treatment of atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2020; 41(23):2153–63.
87. Boden WE, Baum S, Toth PP, Fazio S, Bhatt DL. Impact of expanded FDA indication for icosapent ethyl on enhanced cardiovascular residual risk reduction. *Future Cardiol*. 2021;17(1):155.
88. Bays HE, Ballantyne CM, Doyle RT, Juliano RA, Philip S. Icosapent ethyl: eicosapentaenoic acid concentration and triglyceride-lowering effects across clinical studies. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2016;125:57–64.
89. Mason RP, Libby P, Bhatt DL. Emerging mechanisms of cardiovascular protection for the omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020; 40(5):1135–47.
90. Duran EK, Pradhan AD. Triglyceride-rich lipoprotein remnants and cardiovascular disease. *Clin Chem*. 2021;67(1):183–96.
91. Varbo A, Nordestgaard BG. Remnant lipoproteins. *Curr Opin Lipidol*. 2017;28 (4):300–7.
92. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation. *Circulation*. 2013;128(12):1298–309.
93. Jepsen AM, Langsted A, Varbo A, Bang LE, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Increased remnant cholesterol explains part of residual risk of all-cause mortality in 5414 patients with ischemic heart disease. *Clin Chem*. 2016;62(4):593–604.
94. Zhang K, Qi X, Zhu F, Dong Q, Gou Z, Wang F, et al. Remnant cholesterol is associated with cardiovascular mortality. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:984711.
95. Masuda D, Sugimoto T, Tsujii K-i, Inagaki M, Nakatani K, Yuasa-Kawase M, et al. Correlation of fasting serum apolipoprotein B-48 with coronary artery disease prevalence. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(9):992–9.
96. Albers JJ, Slee A, O'Brien KD, Robinson JG, Kashyap ML, Kwiterovich PO Jr, et al. Relationship of apolipoproteins A-1 and B, and lipoprotein(a) to

cardiovascular outcomes: the AIM-HIGH trial (atherothrombosis intervention in metabolic syndrome with low HDL/high triglyceride and impact on global health outcomes). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(17):1575–9.

97. Hoogeveen RC, Ballantyne CM. Residual cardiovascular risk at low LDL: remnants, lipoprotein(a), and inflammation. *Clin Chem.* 2021;67(1):143–53.

98. Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69(6):692–711.

99. Averna M, Stroes E. How to assess and manage cardiovascular risk associated with lipid alterations beyond LDL. *Atheroscler Suppl.* 2017; 26:16–24.

100. Tsimikas S, Gordts P, Nora C, Yeang C, Witztum JL. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J.* 2020; 41(24):2275–84.

101. Boffa MB, Koschinsky ML. Oxidized phospholipids as a unifying theory for lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2019; 16(5):305–18.

102. Dai W, Zhang Z, Zhao S. Baseline levels of serum high sensitivity C reactive protein and lipids in predicting the residual risk of cardiovascular events in Chinese population with stable coronary artery disease: a prospective cohort study. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):273.

103. Wensley F, Gao P, Burgess S, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Shah T, et al. Association between C reactive protein and coronary heart disease: mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *Br Med J.* 2011; 342: d548.

104. Kones R. Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary prevention of cardiovascular disease—a perspective. *Drug Des Devel Ther.* 2010; 4:383–413.

105. Ridker PM. Canakinumab for residual inflammatory risk. *Eur Heart J.* 2017;38(48):3545–8.

106. Hafiane A, Daskalopoulou SS. Targeting the residual cardiovascular risk by specific anti-inflammatory interventions as a therapeutic strategy in atherosclerosis. *Pharmacol Res.* 2022;178:106157.

107. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, Calvo-Alén J, Hørslev-Petersen K, Luukkainen RK, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(2):R30.

108. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, et al. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med*. 2018;380(8):752–62.
109. Ajala ON, Everett BM. Targeting inflammation to reduce residual cardiovascular risk. *Curr Atheroscler Rep*. 2020; 22(11):66.
110. Kraler S, Wenzl FA, Lüscher TF. Repurposing colchicine to combat residual cardiovascular risk: the LoDoCo2 trial. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(12):e13424.
111. Ridker PM, Lei L, Ray KK, Ballantyne CM, Bradwin G, Rifai N. Effects of bempedoic acid on CRP, IL-6, fibrinogen and lipoprotein(a) in patients with residual inflammatory risk: a secondary analysis of the CLEAR harmony trial. *J Clin Lipidol*. 2023;17(2):297–302.
112. Davidson M, Bowden CH, Day WW. Weight loss and cardiovascular risk reduction over 2 years with controlled-release phentermine-topiramate. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(14):E545.
113. Koenig W. Treating residual cardiovascular risk: will lipoprotein-associated phospholipase A2 inhibition live up to its promise? *J Am Coll Cardiol*. 2008;51 (17):1642–4.
114. Hassan M. STABILITY And SOLID-TIMI 52: lipoprotein associated phospholipase A2 (Ip-PLA2) as a biomarker or risk factor for cardiovascular diseases. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2015;2015:6.
115. Passacquale G, Di Giosia P, Ferro A. The role of inflammatory biomarkers in developing targeted cardiovascular therapies: lessons from the cardiovascular inflammation reduction trials. *Cardiovasc Res*. 2016;109(1):9–23.
116. Hamilton SJ, Watts GF. Atherogenic dyslipidemia and combination pharmacotherapy in diabetes: recent clinical trials. *Rev Diabet Stud*. 2013;10(2- 3):191–203.
117. Kajikawa M, Higashi Y. Triglycerides and endothelial function: molecular biology to clinical perspective. *Curr Opin Lipidol*. 2019;30(5):364–9.
118. Senguttuvan NB, Subramanian V, Venkatesan V, Muralidharan TR, Sankaranarayanan K. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) and cardiovascular diseases-an updated systematic review. *J Genet Eng Biotechnol*. 2021;19(1):105.

119. Gallone G, Baldetti L, Pagnesi M, Latib A, Colombo A, Libby P, et al. Medical therapy for long-term prevention of atherothrombosis following an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(23):2886–903.
120. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Longterm use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1791–800.
121. Rocca B, Rubboli A, Zaccardi F. Antithrombotic therapy and revascularisation strategies in people with diabetes and coronary artery disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(2):92–105.
122. Patrono C. Fighting residual cardiovascular risk in stable patients with atherosclerotic vascular disease: COMPASS in context. *Cardiovasc Res*. 2017;113 (14):e61–e3.
123. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021; 42(34):3227–337.
124. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 366(1):9–19.
125. Hoogeveen RM, Hanssen NMJ, Brouwer JR, Mosterd A, Tack CJ, Kroon AA, et al. The challenge of choosing in cardiovascular risk management. *Neth Heart J*. 2022; 30(1):47–57.