

PARA LANÇAMENTO IMEDIATO

Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular, 11 de julho de 2026

Uma revisita completa: o colesterol não é a causa raiz da doença cardíaca

Por Richard Z. Cheng, MD, PhD

, Editor-Chefe, Orthomolecular Medicine News Service (OMNS)

Destaques

- **Revisa de forma abrangente** mais de seis décadas de pesquisa cardiovascular, sintetizando aproximadamente **280 publicações revisadas por pares** que avaliam dez principais biomarcadores lipídicos e lipoproteicos na doença cardiovascular aterosclerótica (DCV).
- **Ele reinterpreta a evolução de seis décadas dos biomarcadores lipídicos**, argumentando que a progressão do colesterol total para LDL-C, ApoB, número de partículas de LDL (LDL-P), LDL pequeno e denso (sdLDL), LDL oxidado (oxLDL) e lipoproteína(a) [Lp(a)] reflete medições cada vez mais refinadas da biologia posterior, em vez da descoberta dos motores fundamentais da ASCVD.
- **Ele desafia o paradigma convencional centrado em** lipídios ao concluir que a maioria dos principais biomarcadores lipídicos funciona principalmente como biomarcadores de exposição ou mecanismos patogênicos intermediários, em vez de ser fatores fundamentais universais da doença.
- **Ele identifica a lipoproteína(a) [Lp(a)]** como o biomarcador lipídico com a evidência mais forte de contribuição causal herdada, concluindo que ela funciona como um contribuinte causal parcial a jusante, e não como uma causa raiz universal.
- **Ele aplica uma perspectiva de Medicina Integrativa de Sistemas Ortomoleculares (IOM)** para distinguir fatores biológicos a montante, mecanismos patogênicos intermediários, biomarcadores e manifestações clínicas, proporcionando uma interpretação mais integrada da biologia lipídica e do DCAIC.
- **Ele integra cinco domínios complementares de evidência científica** — fisiologia, fisiopatologia, epidemiologia, genética e ensaios clínicos randomizados — para reavaliar os papéis biológicos de LDL-C, ApoB, LDL-P, sdLDL, oxLDL, triglicerídeos (TG), HDL-C e Lp(a).
- **Isso explica por que melhorar os biomarcadores lipídicos sozinho não estabelece a causa raiz.** Embora terapias para redução de lipídios possam reduzir eventos cardiovasculares, persiste um risco cardiovascular residual substancial, sugerindo que alterações biológicas importantes a montante permanecem não tratadas.
- **Ela exige uma mudança de paradigma:** passar da busca contínua por biomarcadores lipídicos cada vez mais sofisticados para identificar os fatores biológicos iniciais do ACCD usando um framework de Medicina Integrativa e de Sistemas focado na verdadeira prevenção da causa raiz.

Por que a medicina cardiovascular tem constantemente alterado os biomarcadores lipídicos?

Por mais de sessenta anos, o colesterol desempenhou um papel central na medicina cardiovascular. Durante esse período, pesquisadores introduziram uma gama cada vez mais sofisticada de biomarcadores lipídicos para melhorar a avaliação do risco cardiovascular e compreender melhor a biologia da aterosclerose. O campo evoluiu do colesterol total para o colesterol LDL, e depois para apolipoproteína B (ApoB), número de partículas de LDL (LDL-P), LDL denso pequeno (SDLDL), LDL oxidado (OxLDL) e um renovado interesse clínico em lipoproteínas(a) [Lp(a)].

Cada novo biomarcador representava um verdadeiro progresso científico. Cada um melhorou a previsão do risco cardiovascular. Cada um abordou limitações importantes dos biomarcadores que o precederam.

No entanto, essa história extraordinária levanta uma questão que recebeu surpreendentemente pouca atenção.

Por que a medicina cardiovascular precisou repetidamente de um novo biomarcador lipídico "melhor"?

Se cada biomarcador sucessivo representava a verdadeira causa raiz da aterosclerose, por que o campo continuou procurando outro, e depois outro?

Na medicina, a prevenção a longo prazo e, quando possível, a reversão duradoura da doença geralmente dependem de compreender e abordar os processos biológicos a montante que iniciam a doença, não apenas modificar mecanismos patogênicos intermediários ou tratar manifestações clínicas subseqüentes uma vez que se desenvolvem. Portanto, identificar os fatores que impulsionam a montante é essencial para avançar na verdadeira prevenção da causa raiz.

Por mais de seis décadas, a medicina cardiovascular tem refinado progressivamente as medições da biologia dos lipídios posteriores sem identificar totalmente os fatores biológicos posteriores que iniciam a CVACD.

Um pré-print recém-publicado do MDPI, *Além do Colesterol: Uma Reavaliação Abrangente dos Biomarcadores Lipídicos e de Lipoproteínas em DCASCVs*, adota uma abordagem não convencional. Em vez de comparar biomarcadores lipídicos principalmente com base em sua capacidade de prever o risco cardiovascular, levanta-se uma questão mais fundamental: qual papel biológico cada biomarcador desempenha na patogênese do DCACA? Para responder a essa pergunta, a revisão sintetiza aproximadamente 280 publicações revisadas por pares, abrangendo mais de seis décadas de pesquisa cardiovascular.

A resenha chega a uma conclusão provocativa.

A evolução contínua dos biomarcadores lipídicos não reflete necessariamente descobertas progressivamente mais profundas das causas biológicas raiz da DCV.

Em vez disso, reflete em grande parte medições progressivamente mais refinadas da mesma via biológica a jusante.

Jogadores importantes, mas na maioria das vezes não a causa raiz

A revisão **não** argumenta que a biologia lipídica seja irrelevante.

Ele também não nega que terapias para reduzir lipídios possam reduzir eventos cardiovasculares.

Em vez disso, ele propõe que a maior limitação do paradigma tradicional centrado em lipídios é a **classificação biológica**.

Por décadas, a medicina cardiovascular assumiu em grande parte que biomarcadores lipídicos cada vez mais sofisticados eventualmente identificariam a causa raiz da aterosclerose.

Nossa análise sugere uma interpretação diferente.

A maioria dos principais biomarcadores lipídicos é melhor compreendida como **biomarcadores de exposição** ou **mecanismos patogênicos** intermediários do que como os impulsionadores biológicos a montante que iniciam doenças vasculares.

Em outras palavras, a medicina cardiovascular tem sido cada vez mais bem-sucedida na medição e modificação da biologia lipídica.

Mas a biologia lipídica em si pode não representar onde a DCA realmente começa.

Essa distinção pode ajudar a explicar por que décadas de avanços notáveis na pesquisa lipídica melhoraram a previsão de risco cardiovascular sem resolver totalmente a questão do início da doença.

Uma forma diferente de entender a evolução dos biomarcadores lipídicos

A história da pesquisa lipídica pode ser vista como um esforço contínuo para melhorar a precisão da avaliação de risco cardiovascular.

O colesterol total foi útil, mas carecia de especificidade.

O colesterol LDL proporcionou uma previsão melhor.

ApoB refletia com mais precisão o número de partículas aterogênicas circulantes.

O número de partículas de LDL refina ainda mais a avaliação da carga de lipoproteínas.

LDL pequeno e denso e LDL oxidado melhoraram a compreensão da formação de placas e da lesão vascular.

Mais recentemente, a Lp(a) emergiu como um importante fator de risco cardiovascular geneticamente determinado.

Visto individualmente, cada avanço representa um importante avanço científico.

No entanto, vistas juntas, contam uma história diferente.

Em vez de revelar causas raízes progressivamente mais profundas da DCASCV, esses biomarcadores parecem descrever diferentes aspectos da mesma via biológica a jusante.

Essa observação constitui uma das conclusões centrais de nossa revisão.

Portanto, a questão pode não ser:

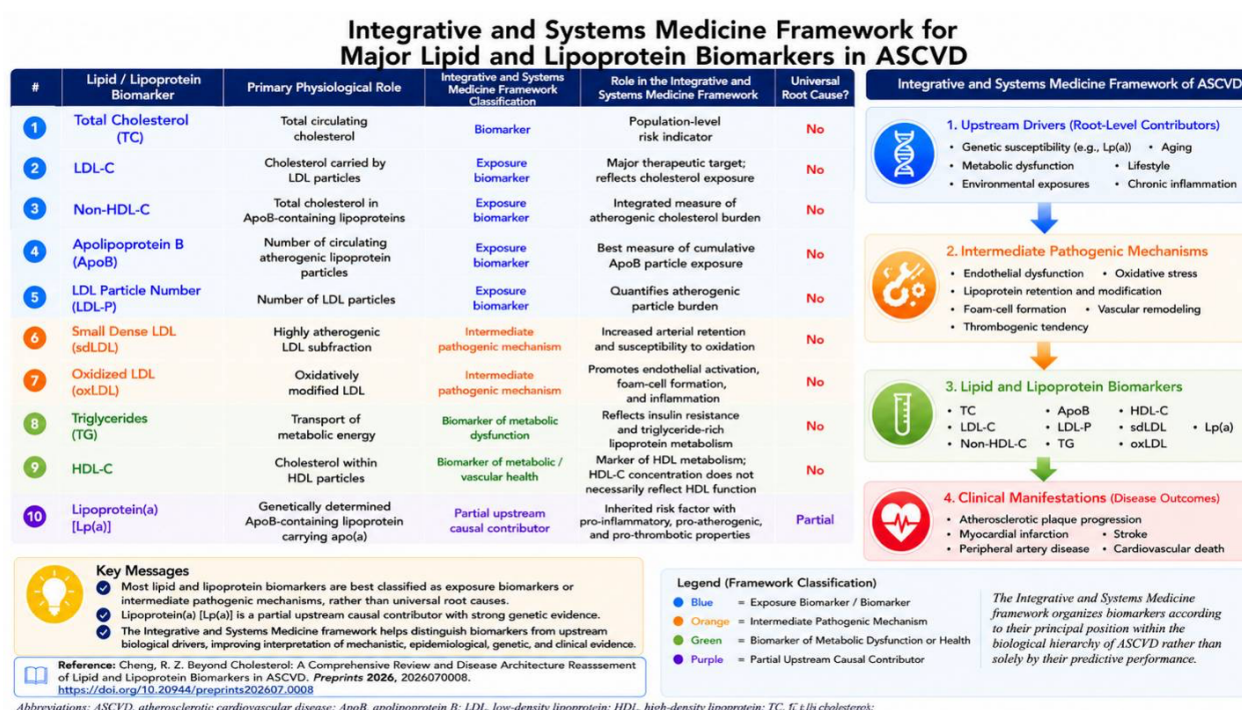
Qual biomarcador lipídico é o melhor?

Em vez disso, a questão mais fundamental se torna:

Onde cada biomarcador se encaixa no processo da doença?

Essa simples mudança de perspectiva modifica como todo o campo pode ser interpretado.

Entendendo como o TEASCV se desenvolve



Uma das conclusões centrais desta revisão é que a DCACV deve ser entendida como um processo biológico, e não explicada por um único biomarcador.

Em vez de tratar cada biomarcador lipídico como uma possível causa raiz, a revisão distingue quatro componentes distintos do desenvolvimento da doença:

- Impulsionadores Biológicos a montante
- Biomarcadores de exposição
- Mecanismos patogênicos intermediários
- Manifestações clínicas

A falta de distinção entre esses níveis contribuiu para décadas de confusão.

Um biomarcador pode prever uma doença extremamente bem sem apresentar a causa inicial mais antiga.

Da mesma forma, um mecanismo patogênico intermediário pode contribuir diretamente para a formação de placas enquanto permanece a jusante de alterações biológicas mais fundamentais.

Reconhecer essas distinções proporciona uma **estrutura mais coerente de Medicina Integrativa e de Sistemas** para integrar fisiologia, fisiopatologia, epidemiologia, genética e ensaios clínicos randomizados.

Mais importante ainda, sugere que o futuro da medicina cardiovascular pode depender menos da descoberta de outro biomarcador lipídico e mais da identificação das alterações biológicas a montante que os causam inicialmente.

Onde os principais biomarcadores lipídicos se encaixam?

Para responder a essa pergunta, a revisão avalia sistematicamente cada biomarcador lipídico principal usando **cinco domínios independentes de evidência científica**:

- Fisiologia normal
- Fisiopatologia aterosclerótica
- Estudos epidemiológicos
- Genética humana e randomização mendeliana
- Ensaios clínicos intervencionistas randomizados

Cada um aborda uma questão científica diferente. Nenhuma linha de evidência é suficiente. Somente integrando os cinco é possível compreender adequadamente o papel biológico de cada biomarcador.

A revisão conclui que os principais biomarcadores lipídicos ocupam posições diferentes no processo geral da doença cardiovascular.

LDL-C, ApoB e Número de Partículas LDL (LDL-P) quantificam principalmente a exposição cumulativa a lipoproteínas aterogênicas circulantes. Eles são excelentes biomarcadores de exposição e alvos terapêuticos valiosos, mas não parecem representar as causas iniciadoras universais da doença vascular.

LDL denso pequeno (sdLDL) e LDL oxidado (oxLDL) estão diretamente envolvidos na lesão endotelial, formação de células de espuma, estresse oxidativo e progressão da placa. Seu papel biológico é mais apropriadamente classificado como mecanismos patogênicos intermediários.

Triglicerídeos (TG) e colesterol HDL (HDL-C) refletem em grande parte uma fisiologia metabólica mais ampla, incluindo sensibilidade à insulina, metabolismo do fígado e regulação sistêmica da energia. Eles fornecem informações importantes sobre a saúde metabólica, mas dificilmente funcionarão como motores radiculares independentes da DCA.

Entre todos os biomarcadores lipídicos atualmente reconhecidos, a **lipoproteína(a) [Lp(a)]** se destaca. Estudos genéticos humanos apoiam consistentemente uma contribuição causal hereditária para o risco cardiovascular. No entanto, nossa revisão conclui que mesmo a Lp(a) é melhor entendida como um **contribuinte causal parcial a montante**, e não como uma explicação universal para a aterosclerose.

Em conjunto, essas observações sugerem que os principais biomarcadores lipídicos se complementam, em vez de competirem. Cada um oferece insights valiosos sobre uma fase diferente do processo da doença. No entanto, com a exceção parcial do Lp(a), a maioria funciona principalmente como biomarcadores de exposição ou mecanismos patogênicos intermediários, em vez de como os impulsionadores biológicos a montante que iniciam a DCASC.

Por que reduzir os lipídios não elimina necessariamente a causa raiz

Uma das distinções mais importantes feitas nesta revisão é a diferença entre **benefício terapêutico e causalidade biológica**.

Não há dúvida de que terapias para redução de lipídios avançaram a medicina cardiovascular. Numerosos ensaios clínicos mostraram reduções nos eventos cardiovasculares com estatinas, ezetimiba, inibidores de PCSK9 e outros métodos de redução de lipídios.

No entanto, uma questão científica importante permanece.

Melhorar uma via biológica demonstra que essa via é a causa original da doença?

A história sugere o contrário.

A medicina frequentemente consegue modificar mecanismos a jusante sem corrigir completamente as alterações a montante que iniciaram a doença.

Reduzir a glicose no sangue não reverte necessariamente a resistência à insulina.

Reduzir a pressão arterial não elimina todos os fatores biológicos responsáveis pela hipertensão.

Da mesma forma, melhorar os perfis lipídicos não estabelece necessariamente que as anormalidades lipídicas sejam os fatores biológicos mais antigos da DCV.

Talvez a evidência mais forte que apoie essa distinção seja a persistência de **um risco cardiovascular residual substancial**, apesar da terapia cada vez mais intensiva para reduzir os lipídios.

Se as anomalias lipídicas representassem a explicação completa para a DCASC, uma redução progressiva mais eficaz dos lipídios poderia ser esperada para eliminar a maior parte do risco cardiovascular.

Isso não aconteceu.

Em contraste, a persistência do risco residual sugere que distúrbios biológicos significativos a montante ainda estão ativos.

Olhando Além do Colesterol

Se a maioria dos biomarcadores lipídicos não forem os primeiros motores biológicos da DCVES, em que a medicina cardiovascular deve focar a seguir?

Nossa revisão sugere direcionar maior atenção para alterações biológicas a montante que precedem anomalias lipídicas e iniciam danos vasculares.

Esses processos a montante provavelmente são multifatoriais e interconectados. Elas podem incluir disfunção metabólica, resistência à insulina, inflamação crônica, estresse oxidativo, disfunção endotelial, reparo vascular comprometido, insuficiência de micronutrientes, exposição a tóxicos ambientais, infecções crônicas e outros processos biológicos interagentes.

Do ponto de vista da Medicina Integrativa de Sistemas Ortomoleculares (IOM), essas alterações a montante representam o terreno biológico no qual as anormalidades lipídicas se desenvolvem posteriormente.

Em vez de substituir a biologia lipídica, essa perspectiva sistêmica mais ampla coloca os biomarcadores lipídicos dentro de seu contexto biológico apropriado.

Sob essa perspectiva, as anormalidades lipídicas tornam-se componentes importantes da progressão da doença, mas não necessariamente os primeiros eventos iniciais.

Uma mudança de paradigma para a medicina cardiovascular

Por mais de sessenta anos, a medicina cardiovascular explorou biomarcadores lipídicos cada vez mais sofisticados na tentativa de compreender melhor a DCA.

Esse esforço, sem dúvida, avançou nosso entendimento da biologia vascular e melhorou a avaliação do risco cardiovascular.

No entanto, nossa revisão sugere que a evolução contínua dos biomarcadores lipídicos também conta outra história.

Sugere que a medicina cardiovascular se tornou cada vez mais precisa na medição da biologia a jusante, enquanto os fatores biológicos a montante da doença ainda são pouco compreendidos.

Portanto, a próxima grande descoberta na DCASP pode não vir da descoberta de outro biomarcador lipídico.

Pode ser devido à identificação das alterações biológicas a montante que dão origem a esses biomarcadores.

Essa mudança — do gerenciamento das manifestações a jusante para a compreensão dos fatores biológicos a montante — representa a mensagem central desta revisão abrangente.

O futuro da medicina cardiovascular não deve abandonar a biologia lipídica.

Em vez disso, deve situar os biomarcadores lipídicos dentro do processo patológico mais amplo, distinguindo fatores biológicos a montante dos biomarcadores de exposição, mecanismos patogênicos intermediários e manifestações clínicas.

Por mais de sessenta anos, a medicina cardiovascular tem buscado biomarcadores lipídicos cada vez mais sofisticados. Nossa revisão sugere que a próxima grande descoberta pode não vir da descoberta de outro biomarcador. Isso pode ser devido à identificação e correção das perturbações biológicas a montante que as causam. Essa abordagem baseada em sistemas e na causa raiz está no cerne da Medicina Integrativa de Sistemas Ortomoleculares (IOM) e, em última análise, é o que significa superar o colesterol.

Referência

Cheng, R. Z. *Além do Colesterol: Uma Reavaliação Abrangente dos Biomarcadores Lipídicos e de Lipoproteínas na DCAA*. Preprints 2026, 2026070008. <https://doi.org/10.20944/preprints202607.0008.v1>

Discussão e perguntas com leitores

A OMNS recebe comentários, perguntas, ideias, experiências e diálogos respeitosos de leitores, pacientes, profissionais de saúde, pesquisadores e estudantes de todo o mundo.

Incentivamos a participação no OMNS Interactive, onde a troca de conhecimento e perspectivas ajuda a avançar na compreensão e fomentar debates significativos.

Participe da conversa:

<https://omns.substack.com>

Sobre a OMNS Interactive

OMNS Interactive é a plataforma de discussão e comentários do Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular (OMNS).

O site original da OMNS permanece como o arquivo oficial das publicações da OMNS.

Assine o OMNS Interactive para futuros artigos, comentários e discussões:

<https://omns.substack.com>

O conteúdo é fornecido apenas para fins educacionais e não constitui aconselhamento médico.

Siga OMNS Interactive

