

# Hiper-homocisteinemia como fator de risco cardiovascular

## *Hyperhomocysteinemia as a cardiovascular risk factor*

Mayara Storel Beserra de Moura<sup>1</sup>; Maria do Carmo de Carvalho e Martins<sup>2</sup>;  
Manoel Dias de Souza Filho<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Especialista em Nutrição Clínica – Uninter e Nutricionista da Prefeitura Municipal de Prata do Piauí. Prata do Piauí, PI – Brasil.

<sup>2</sup>Doutora em Ciências Biológicas – UFPE, Professora do Departamento de Biofísica e Fisiologia e do Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição – UFPI, Professora da Faculdade NOVAFAPI, Teresina, PI – Brasil.

<sup>3</sup>Mestre em Ciências e Saúde – UFPI, Professor de Ciências Fisiológicas. UFPI, Parnaíba, PI – Brasil.

### Endereço para correspondência

Manoel Dias de Souza Filho  
R. Equador, 118, Conjunto Jardim Esperança 3, Bairro Ceará  
64.215-620 – Parnaíba – PI [Brasil]  
manoelfilhoprofessor@hotmail.com

### Resumo

**Introdução:** A hiper-homocisteinemia tem sido apontada como fator de risco para doença vascular periférica. **Objetivo:** Realizar uma revisão de literatura sobre a homocisteína como fator de risco para doenças cardiovasculares. **Método:** Foi realizada uma pesquisa bibliográfica descritiva nas bases de dados SciELO e PubMed. **Resultados:** Incluíram-se 22 artigos na revisão de literatura. Alguns estudos têm demonstrado associação entre a hiper-homocisteinemia e risco cardiovascular, colocando-a como um importante fator de risco para doenças vasculares da atualidade. Contudo, não foram encontrados estudos conclusivos que a demonstrassem como um fator de risco cardiovascular independente. Para alguns autores ela pode ser decorrente de um evento vascular prévio e não um fator de risco. **Conclusão:** Embora diversos estudos mostrem associação entre a hiper-homocisteinemia e risco cardiovascular, pesquisas adicionais são necessárias para esclarecer se tal alteração é causa ou consequência de doenças cardiovasculares, bem como elucidar os mecanismos pró-ateroscleróticos relacionados com a hiper-homocisteinemia.

**Descritores:** Doenças cardiovasculares; Doenças vasculares; Hiper-homocisteinemia.

### Abstract

**Introduction:** Hyperhomocysteinemia has been identified as a risk factor for peripheral vascular disease. **Objective:** The main objective was doing a review of literature on homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease. **Methods:** It was performed a descriptive bibliographic research in the electronic libraries SciELO and PubMed. **Results:** In this review twenty two scientific articles were included. Some studies showed an association between hyperhomocysteinemia and cardiovascular risk, placing the former as an important risk factor for vascular disease today. However, there are no conclusive studies demonstrating the hyperhomocysteinemia as an independent predictor of cardiovascular risk, for some authors it may be a consequence of a previous vascular event and not a risk factor. **Conclusion:** Although several studies have shown an association between hyperhomocysteinemia and cardiovascular risk, additional studies are needed to clarify whether the hyperhomocysteinemia is a cause or consequence of cardiovascular disease, and elucidate the pro-atherosclerotic mechanisms associated with hyperhomocysteinemia.

**Key words:** Cardiovascular diseases; Hyperhomocysteinemia; Vascular diseases.

## Introdução

A homocisteína é um aminoácido não essencial<sup>1</sup> formado a partir da desmetilação da metionina proveniente da dieta<sup>2,3</sup> ou do catabolismo de proteínas endógenas<sup>4</sup>. Ela ocupa uma posição regulatória central no metabolismo da metionina por determinar o destino do seu aminoácido precursor no ciclo metil<sup>5</sup>, embora não participe da formação de proteínas<sup>6</sup>.

Níveis plasmáticos elevados de homocisteína ou hiper-homocisteinemia podem ocorrer como resultado de doenças hereditárias que alteram a atividade de enzimas nas vias da transulfuração e remetilação<sup>6</sup>. Diversos estudos têm apontado a homocisteína como um bom marcador para doenças cardiovasculares, mostrando que sua determinação pode contribuir para identificação precoce de risco cardiovascular, uma vez que a hiper-homocisteinemia tem se mostrado um fator de risco cardiovascular independente dos demais, além de ter sido correlacionada com trombose venosa e doença arterial coronariana<sup>7</sup>.

Na população geral, a prevalência da hiper-homocisteinemia é de 5 a 7%, enquanto níveis intermediários são encontrados em 13 a 47% dos indivíduos com doença vascular aterosclerótica sintomática<sup>8</sup>.

O objetivo neste estudo foi apresentar uma revisão da literatura sobre o papel da homocisteína como fator de risco para doenças cardiovasculares.

## Métodos

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed e SciELO, no período de junho a agosto de 2010. As palavras-chave utilizadas foram “homocisteína”, “homocisteinemia”, “doença cardiovascular”, “vascular” e em inglês foram utilizados os termos “Hyperhomocysteinemia” e “Cardiovascular Diseases”. Os critérios de inclusão para o estudo foram trabalhos publicados posteriormente a

1990, referentes à homocisteinemia e que tratavam de homocisteína como causa, consequência ou marcador de doença cardiovascular. Artigos individuais foram pesquisados para referências cruzadas relevantes. Apenas um estudo anterior a 1990 foi revisado por ser considerado relevante para a discussão da temática estudada.

## Resultados

Dos artigos encontrados, foram selecionados inicialmente 53, sendo incluídos na revisão de literatura 22, distribuídos em duas categorias: os que tratavam do metabolismo da homocisteína e aqueles que abordavam a relação da hiper-homocisteinemia com as doenças cardiovasculares.

## Revisão de literatura

### Metabolismo da homocisteína

As funções essenciais do ciclo metil, de modo geral, incluem o fornecimento de metionina para síntese proteica, reciclagem do metiltetra-hidrofolato, metabolismo da colina (via betaína), e para geração de precursores para reações de metilação (S-adenosilmetionina), formação de poliaminas (S-adenosilmetionina), e biossíntese de cisteína (via homocisteína)<sup>9</sup>.

A homocisteína é metabolizada por meio das vias de remetilação e transulfuração<sup>4,10</sup>. Na via de remetilação, que ocorre no jejum<sup>3,10</sup>, a homocisteína é convertida em metionina ao receber o grupamento metil do 5-metiltetrahidrofolato proveniente do folato. Essa reação ocorre em todos os tecidos e é dependente de cobalamina<sup>11</sup>. Na via de transulfuração, que se dá quando os níveis de metionina estão elevados, a homocisteína condensa-se irreversivelmente com serina para formar cistationina<sup>10,12</sup> em reação catalisada pela enzima cistationina- $\beta$ -sintase, que é dependente de piridoxina<sup>11</sup>. Três enzimas principais estão envolvidas no metabolismo da homocisteína: metionina sintetase (MS) e 5-metil-tetrahi-

drolato redutase (MTHFR) na remetilização, e cistationina- $\beta$ -sintase (CBS) na transulfuração<sup>12</sup>.

Ao entrar na célula, a homocisteína é liberada da ligação dissulfídica por redução, tornando-se disponível para ser metabolizada. Intracelularmente a homocisteína encontra-se principalmente em sua forma reduzida e seu transporte para o plasma é efetuado por meio de um carreador provavelmente específico<sup>13</sup>. A conversão da homocisteína em cistationina ou metionina mantém baixa a concentração intracelular de homocisteína (1-5 $\mu$ mol/g). O excesso intracelular de homocisteína é exportado da célula para o plasma<sup>5</sup>.

No plasma, apenas 1% encontra-se na forma reduzida, e 99%, na forma oxidada; destes, 20% combinam-se com compostos que contêm outro grupo tiol, como a própria homocisteína (homodímeros) ou a cisteína (heterodímeros), enquanto os 80% restantes da homocisteína oxidada encontram-se ligados a proteínas, principalmente albumina, por meio de ligações dissulfídicas<sup>13</sup>.

A homocisteína total representa a soma de todas as formas de homocisteína encontradas no plasma e soro<sup>14</sup>. A concentração plasmática da homocisteína é determinada por fatores genéticos, fisiológicos e nutricionais<sup>3</sup>, pela ação do óxido nítrico e de alguns fármacos, tais como isoniazida, teofilina, carbamazepina, metotrexato, niacina e colestiramina<sup>15, 16</sup>, e por algumas doenças como, por exemplo, a insuficiência renal crônica<sup>17</sup>.

A homocisteinemia normal de jejum varia entre 5 a 15  $\mu$ mol/L<sup>4, 18</sup>, sendo concentrações entre 16 e 30  $\mu$ mol/L consideradas como ligeiramente aumentadas; entre 31 e 100  $\mu$ mol/L, moderadamente, e acima de 100  $\mu$ mol/L, severamente aumentadas<sup>18</sup>.

Disfunções relacionadas com defeitos congênitos nas enzimas envolvidas no metabolismo da homocisteína, deficiências no fornecimento, absorção, metabolismo de folatos, vitaminas B6 e B12 ou com excesso de metionina na dieta contribuem para aumentar a concentração plasmática de homocisteína<sup>7</sup>. Boston e Lathrop<sup>1</sup> apontam que aproximadamente dois terços de todos os casos

de hiper-homocisteinemia (baseados em amostras de jejum) estão associados com estado nutricional inadequado por insuficiência de vitamina B6, B12 e folato. Isso sugere que, do ponto de vista de saúde pública, essa deficiência nutricional é a causa mais importante de níveis elevados de homocisteína na população em geral.

Entre as diversas causas da hiper-homocisteinemia apenas as provocadas por deficiências de vitamina são passíveis de correção simples e relativamente segura<sup>10</sup>. Carmel et al.<sup>10</sup> e Wagner, Koury<sup>19</sup> ressaltam vários estudos que fornecem provas de que o folato, a vitamina B12, e a vitamina B6 são cofatores no metabolismo da homocisteína, e que a elevação plasmática de homocisteína é inversamente correlacionada com as concentrações plasmáticas dessas vitaminas<sup>20</sup>.

Nos casos em que a hiper-homocisteinemia é decorrente da deficiência de cobalamina, que não responde a terapia à base de folato, é preciso sanar tal carência antes de iniciar seu tratamento<sup>21</sup>.

## Hiper-homocisteinemia como fator de risco cardiovascular

Vários estudos sugerem que a hiper-homocisteinemia seja um fator de risco cardiovascular independente<sup>3, 4, 7, 11, 12, 18</sup>, enquanto para outros pode ser consequência de um evento vascular prévio<sup>2, 8, 22, 23, 24</sup>.

De acordo com Panico<sup>25</sup>, a hiper-homocisteinemia corresponde ao mais importante dos fatores de risco para as doenças vasculares da atualidade; pois, além de favorecer a instalação de placas de ateroma nas artérias, também pode acometer vasos de todos os calibres com trombose tanto arteriais quanto venosas. A hiper-homocisteinemia ganha destaque do ponto de vista de saúde pública, uma vez que as doenças cardiovasculares apresentam altas taxas de morbidade e mortalidade. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2002 ocorreram 16,7 milhões de óbitos, dos quais 7,2 milhões foram por doença arterial coronariana. Estima-se, para 2020, que esse número possa se elevar a valores entre 35 e 40 milhões<sup>26</sup>.

Resultados de estudos caso-controle mostraram que um aumento de 5  $\mu\text{mol/L}$  na concentração de homocisteína total eleva de 20 a 30% o risco cardiovascular<sup>23</sup>. Em uma metanálise de 27 estudos, incluindo mais de 4 mil pacientes, foi apresentada estimativa de que esse aumento está associado a um risco relativo de coronariopatia de 1,6 para os homens, e 1,8, para as mulheres; e de que o aumento de homocisteína também está associado ao risco relativo para doença cerebrovascular é de 1,5. O risco cardiovascular associado ao aumento de 5  $\mu\text{mol}$  de homocisteína equivale a elevação de 20 mg/dL (0,5  $\mu\text{mol}$ ) de colesterol<sup>27</sup>.

Acredita-se que os efeitos tóxicos da homocisteína sérica devem-se às suas características aterogênicas e trombogênicas<sup>3, 4</sup>, porém o mecanismo exato pelo qual ela exerce seu efeito aterotrombótico ainda não foi totalmente esclarecido<sup>28</sup>.

Possivelmente, o efeito da hiper-homocisteinemia na patogênese da lesão vascular inclui lesão da célula endotelial e envolve o aumento da conversão da homocisteína em homocisteína tiolactona e, em consequência dessa conversão, os grupamentos amina livres da lipoproteína de baixa densidade (LDL) são tiolados pela homocisteína tiolactona, causando agregação e maior captação de LDL por macrófagos – explicando a deposição lipídica nas placas ateromatosas<sup>3, 24</sup>. Além disso, a homocisteína tiolactona, quando dentro da parede do vaso, promove agressões à parede da túnica íntima das artérias, oxidação do colesterol e dos lipídeos insaturados, ativação da direta da cascata de coagulação, produção de fatores trombogênicos<sup>3, 24</sup>, hiperplasia da musculatura lisa vascular, maior adesividade plaquetária<sup>3</sup>, e também aumenta as espécies reativas de oxigênio<sup>12, 28</sup>.

Embora a patogênese da lesão vascular determinada pela hiper-homocisteinemia inclua lesão da célula endotelial, crescimento da musculatura lisa vascular, maior adesividade plaquetária, aumento da oxidação do LDL-colesterol com deposição na parede vascular e ativação direta da cascata da coagulação<sup>7</sup>, o mecanismo fisiopatológico por meio do qual a ho-

mocisteína pode promover aterotrombose ainda não está bem claro<sup>29</sup>.

Welch et al.<sup>30</sup> apontam a inativação do óxido nítrico a partir dos peróxidos de lipídeos produzidos pela oxidação da homocisteína como um dos possíveis mecanismos pelos quais a hiper-homocisteinemia favorece a proliferação de células musculares lisas, visto que o óxido nítrico é responsável pela inibição da proliferação e migração de células musculares lisas, a inativação do óxido nítrico deixaria o endotélio mais vulnerável aos danos promovidos pela homocisteína.

## Conclusão

A hiper-homocisteinemia é uma alteração resultante de várias causas, incluindo defeitos congênitos nas enzimas envolvidas no metabolismo da homocisteína, excesso de metionina na dieta e deficiências de vitaminas B6, B12 e ácido fólico. Diversos estudos demonstram associação entre a hiper-homocisteinemia e risco cardiovascular e apontam tal alteração como fator de risco para doenças vasculares, especialmente para a aterosclerose e trombose. Estudos adicionais são necessários a fim de esclarecer se a hiper-homocisteinemia é causa ou consequência de doenças cardiovasculares, e para elucidar os mecanismos pró-ateroscleróticos relacionados à elevação da homocisteína plasmática.

## Referências

1. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: Prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney* 1997;52:10-20. In: Nerbass FB, Draibe SA, Cuppari L. Hyperhomocysteinemia in chronic renal failure. *Rev Nutr Campinas*. 2005;18:239-40.
2. Howard VJ, Sides EG, Newman GC, Cohen SN, Howard G, Malinow MR et al. Changes in Plasma Homocyst(e)ine in the Acute Phase After Stroke. *Stroke*. 2002;33:473-78.
3. Neves LB, Macedo DM, Lopes AC. Homocisteína. *J Bras Patol Méd Lab*. 2004;40:311-20.

4. Nerbass FB, Draibe SA, Cuppari L. Hyperhomocysteinemia in chronic renal failure. *Rev Nutr.* 2005;18:239-40.
5. Bydlowski SP, Magnanelli AC, Chamone DAF. Hiper-homocisteinemia e doenças vaso-oclusivas. *Arq Bras Cardiol.* 1998;71:69-76.
6. Fonseca V, Guba SC, Fink LM. Hyperhomocysteinemia and endocrine system: implications for atherosclerosis and thrombosis. *Endocr Rev.* 1999 20(5):738-59.
7. Durand P, Prost M, Loreau N, Lussier-Carrcan S, Blanche D. Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. *Lab Invest.* 2001;81(5):645-72.
8. Ueland PM, Refsum H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease and drug therapy. *J Lab Clin Med.* 1989;114(5):473-501.
9. Grieco AJ. Homocystinuria: pathogenic mechanisms. *Am J Med Sci.* 1997;273:120-32.
10. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. *Hematology.* 2003;1:62-81.
11. Uehara SK, Baluz K, Rosa G. Possíveis mecanismos trombogênicos da hiper-homocisteinemia e o seu tratamento nutricional. *Rev Nutr.* 2005;18:743-51.
12. Paniz C, Grotto D, Schmitt GC, Valentini J, Schott KL, Pomblum VJ et al. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. *J Bras Patol Méd Lab.* 2005;41:323-34.
13. Magnoni AA, Jackson SHD. Homocysteine and cardiovascular disease: current evidence and future prospects. *Am J Med.* 2002;112:556-65.
14. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet.* 1999;354: 407-13.
15. Welch GN, Joseph L. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Méd.* 1998;338:1042-59.
16. Warren CJ. Emergent cardiovascular risk factor: homocysteine. *Prog Cardiovasc Nurs.* 2002;17:35-41.
17. Gravina-Taddei CF, Batlouni M, Sarteschi C, Baltar VT, Salvarini NAC, Bertolami MC et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for coronary atherosclerotic diseases in the elderly. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85:166-73.
18. Tavares JR, D'Almeida V, Diniz DC, Terzi CA, Cruz EM, Stefanini E et al. Análise dos níveis de homocisteína plasmática em pacientes com angina instável. *Arq Bras Cardiol.* 2002;79:161-6.
19. Wagner C, Koury MJ. S-Adenosylhomocysteine – a better indicator of vascular disease than homocysteine? *Am J Clin Nutr.* 2007;86:1581-5.
20. Robinson K, Arheart K, Refsum H, Brattström L, Boers G, Ueland P et al. Low circulating folate and Vitamin B<sub>6</sub> concentrations – risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. *Circulation.* 1998;97:437-43.
21. Brattström L. Vitamins as homocysteine-lowering agents. *J. Nutr.* 1996;126 (sp. Issue):1276-80.
22. Brattström L, Wilcken D. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? *Am J Clin Nutr.* 2000;72(2):315-23.
23. Ueland PM, Refsum H, Beresford SAA, Vollset SE. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:324-32.
24. Tanne D, Haim M, Goldbourt U, Boyko V, Doolman R, Adler Y et al. Prospective study of serum Hhomocysteine and risk of ischemic stroke among patients with preexisting coronary heart disease. *Stroke.* 2003;34(3):632-6.
25. Panico MDB. Hiper-homocisteinemia e doença vascular. *J Vasc Br.* 2004;3:3-4.
26. Guimarães HP, Avezum A, Piegas LS. Epidemiologia do Infarto Agudo do Miocárdio. *Revista Sociedade de Cardiologia Estado de São Paulo.* 2006;16(1):1-7.
27. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A Quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995;274:1049-57.
28. Domagala TB, Undas A, Libura M, Szczekilil A. Pathogenesis of vascular disease in hyperhomocysteinaemia. *J Cardiovasc Risk.* 1998;5:239-47.
29. Becker A, Van Hinsbergh VW, Kostense PJ, Jager A, Dekker JM, Nijpels G, et al. Serum homocysteine is weakly associated with von Willebrand factor and soluble vascular cell adhesion molecule 1, but not with C-reactive protein in type 2 diabetic and non-diabetic subjects – The Hoom Study. *Eur J Clin Invest.* 2000;30(9):763-70.
30. Welch GN, Upchurch JR, Joseph L. Hyperhomocyst(e)inemia and atherothrombosis. *Ann N Y Acad.* 1997;811:48-58.

