

Níveis plasmáticos de homocisteína em mulheres idosas com úlceras nos pés

Plasma levels of homocystein in women elderly with ulcers in the foot

Alexandre de Souza e Silva¹; José Jonas de Oliveira¹; Jasiele Aparecida de Oliveira Silva²; Dayane Neiry de Souza³; Maria Helena Kulkamp³; Ronaldo Júlio Baganha¹

1 Departamento de Educação Física do Centro Universitário de Itajubá – FEPI. Itajubá, MG – Brasil.

2 Departamento de Educação Física e Psicologia do Centro Universitário de Itajubá – FEPI. Itajubá, MG – Brasil.

3 Departamento de Podologia. Universidade Anhembi Morumbi – AM. São Paulo, SP - Brasil.

Endereço para Correspondência:

Alexandre de Souza e Silva

Av. Dr. Antônio Braga Filho, 687 – Bairro Varginha

37.501-002 – Itajubá – MG [Brasil]

alexprofms@yahoo.com.br

Resumo

Introdução: A homocisteína é um amino ácido produzido no fígado e seus níveis elevados apresentam relação com aterosclerose e úlceras. **Objetivo:** Avaliar os níveis plasmáticos de homocisteína de mulheres idosas com úlceras nos membros inferiores. **Métodos:** Participaram 40 mulheres idosas, idade média 67,4±6,49 anos, divididas em grupo com úlcera (GU) e controle (GC). A avaliação da presença de úlcera foi realizada por observação, a avaliação da concentração de homocisteína (μmol/L) foi realizada por *high performance liquid chromatography* (HPLC) e a aferição da pressão arterial foi realizada pelo uso de um esfigmomanômetro aneróide – HICO HM 1001. **Resultados:** Níveis de homocisteína mais elevados para o grupo úlcera 17,69 ± 6,82 *versus* controle 11,70 ± 1,51. As pressões arteriais sistólica e diastólica não apresentaram diferenças entre os grupos úlcera 134,16±19,28/74,16±11,64 e controle 136,15±16,09/77,69 ± 5,99 respectivamente. **Conclusão:** Conclui-se que os níveis plasmáticos de homocisteína em mulheres idosas com úlcera estão aumentados.

Descritores: Hiper-Homocisteinemia; Doenças Cardiovasculares; Aterosclerose.

Abstract

Introduction: Homocysteine is an amino acid produced in the liver and its elevated levels are related to atherosclerosis and ulcer. **Objective:** To evaluate the plasma levels of homocysteine of elderly women with ulcers in the lower limbs. **Methods:** Participated 40 elderly women, mean age 67.4 ± 6.49 years, separated into ulcer (GU) and control (CG) groups. The evaluation of the presence of ulcer was performed by observation, the homocysteine concentration (μmol/L) was evaluated by *high performance liquid chromatography* (HPLC) and blood pressure was measured using an aneroid sphygmomanometer HICO HM 1001. **Results:** Higher homocysteine levels for the ulcer group 17.69 ± 6.82 vs control 11.70 ± 1.51. The systolic and diastolic blood pressures did not differences between the ulcer group 134.16±19.28/74.16±11.64 and control group 136.15±16.09/77.69±5.99, respectively. **Conclusion:** It is concluded that plasma levels of homocysteine in elderly women with ulcer are increased.

Key words: Hyperhomocysteinemia; Cardiovascular diseases; Atherosclerosis.

Introdução

A homocisteína é um aminoácido produzido no fígado por desmetilação e/ou transsulfuração^{1,2}, sendo a hiperhomocisteinemia um dos principais fatores de riscos para desenvolvimento de doenças cardiovasculares como a aterosclerose.

A aterosclerose é caracterizada pela formação de placas de ateroma nos vasos sanguíneos³, o que resulta em elevação da resistência vascular periférica, redução da plasticidade vascular² e do fluxo sanguíneo, principalmente nos membros inferiores⁴.

A estenose vascular por aterosclerose reduz a oferta de nutrientes, oxigênio e remoção de subprodutos do metabolismo, sendo estas condições relacionadas à redução da capacidade regenerativa⁵, necrose celular e amputação de membro⁶, proliferação bacteriana⁷ e aparecimento de úlceras⁸. A hiperhomocisteinemia potencializa a instalação da aterosclerose e estenose vascular^{9,10}, sendo ambas as condições relacionadas ao aparecimento de úlceras.

Devido à elevada prevalência da aterosclerose em idosos e sua relação com a hiperhomocisteinemia, a avaliação da concentração plasmática da homocisteína pode servir de prognóstico ao aparecimento de úlceras⁶. A hipótese do presente estudo é que indivíduos com úlceras nos pés apresentam níveis plasmáticos de homocisteína mais elevados se comparados a indivíduos sem ulcera. O objetivo do estudo foi avaliar as concentrações plasmáticas de homocisteína de mulheres idosas com úlceras nos pés.

Materiais e métodos

Participantes

Foram selecionadas 40 mulheres idosas, idade média de 67,4±6,49 anos, classificadas como inativas, portadoras de diabetes mellitus tipo II, com sobrepeso e classificadas como normotensas de acordo com a VII Diretriz Brasileira de Hipertensão¹¹, com e sem a presença de ul-

ceras pés. Todas as voluntárias faziam uso de hipoglicemiante oral. As voluntárias foram selecionadas a partir de contato direto com as mesmas em um centro de 3ª idade localizado em uma cidade do sul de Minas Gerais. Foram incluídas voluntárias idosas com e sem a presença de úlceras nos membros inferiores, normotensas, que concordaram com todos os procedimentos adotados no estudo. Todas as voluntárias incluídas assinaram o TCLE. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Anhembi Morumbi, sob o protocolo nº 0212.0.201.000-11.

As voluntárias foram divididas em dois grupos, grupo GU (grupo úlcera) e GC (grupo controle), sendo cada um composto por 20 mulheres idosas (figura 1).

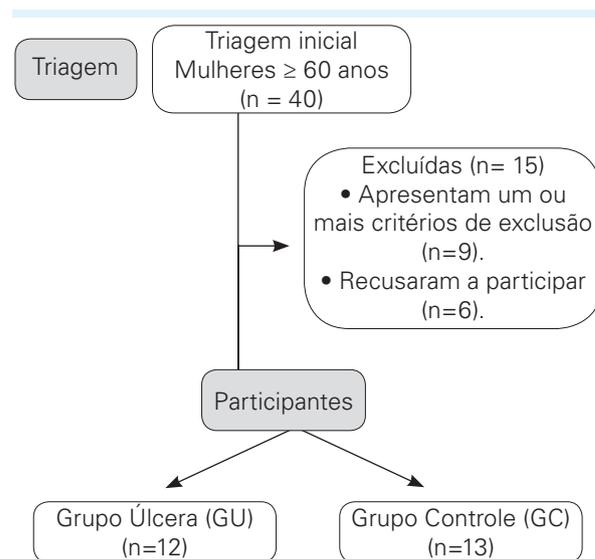


Figura 1: Fluxograma das etapas de seleção, inclusão e exclusão das idosas participantes do estudo

Fonte: Próprio autor.

Procedimentos

Em dia e hora marcado com todas as voluntárias, as mesmas passaram por uma avaliação física na qual foi analisada a massa corporal (Kg) em balança Filizola® com capacidade de 180 kg e precisão de 100 gramas, a estatura pelo uso de um estadiômetro (Seca®, Alemanha),

com escala de 0 a 220 cm e precisão de 0,1 cm e foi feito o cálculo do índice de massa corporal (IMC Kg/m²)¹².

Após a avaliação física, as voluntárias foram submetidas a uma coleta de sangue realizada na fossa antecubital do braço não dominante pelo uso de tubos a vácuo com capacidade de 4 ml, contendo anticoagulante EDTA (ácido etilendiaminotetraacético).

Após a coleta, o material biológico foi centrifugado em centrífuga *Eppendor*® a 1200 rpm/minuto, durante 20 minutos, sendo o plasma foi separado e congelado a menos 20°C para posterior análise. Por ocasião da coleta de sangue, as voluntárias estavam em jejum de 12 horas.

A análise dos níveis plasmáticos de homocisteína aconteceu pelo método de cromatografia líquida de alta performance (HPLC), com uso do reagente da DPC-Medlab, tendo como intervalo de normalidade valores entre 5,0 e 15,0 micromóis/L e sensibilidade analítica de 0,5 micromóis/L^{13,14,15}.

A pressão arterial sistólica e diastólica em repouso foi mensurada por meio de um esfigmomanômetro aneróide - HICO HM 1001, devidamente calibrado. As medidas foram realizadas em triplicatas no braço esquerdo das idosas, seguindo as recomendações da sociedade brasileira de cardiologia¹¹, sendo considerado para análise o valor médio entre as três medidas.

Para o diagnóstico das úlceras, levou-se em consideração os fatores: profundidade, extensão, localização, odor, temperatura, aparência, exsudato, pele brilhante e presença de infecção, de acordo com os critérios estabelecidos, sendo feito por meio de observação destes sinais¹⁶.

Análise estatística

Inicialmente foi avaliada a normalidade dos dados pelo teste de *Shapiro-Wilk*, sendo os mesmos classificados como paramétricos, utilizou-se o teste *t* de *Student*. Foi calculada também a variação percentual entre os grupos ($\Delta\%$) e analisado a tendência dos dados, pelo uso da fórmula de Cohen para *effect size*¹⁷. O limiar

de magnitude adotado foi: $\leq 0,19$ trivial; entre 0,20-0,59 pequeno; entre 0,60-1,19 moderado; entre 1,20-1,99 grande; e $\geq 2,00$ muito grande¹⁸. O software utilizado para análise dos dados foi o SPSS *Statistics* 20.0® e o nível de significância adotado para todas as situações foi de $p \leq 0,05$.

Resultados

Finalizaram o presente estudo 23 idosas, sendo 12 no GU e 13 no GC. A tabela 1 apresenta a caracterização da amostra. Não foi observado diferença significativa para as variáveis idade (anos), massa corporal (Kg), altura (metros) e IMC (kg/m²) ($p \leq 5\%$).

A tabela 2 apresenta a comparação da concentração plasmática da homocisteína e pressão arterial das voluntárias dos grupos GU e GC. Pode ser observado que o GU possui concentração de homocisteína mais elevado em relação ao GC ($p \leq 5\%$). A PA não apresentou diferenças significativas entre os grupos.

Tabela 1: Características dos grupos com e sem úlceras nos pés

	Grupo Úlcera (GU)	Grupo Controle (GC)	$\Delta\%$	<i>p</i>
Idade (anos)	65,66 ± 5,78	69,15 ± 7,20	5,32	0,19
Massa (Kg)	86,14 ± 23,69	72,30 ± 12,04	16,07	0,07
Altura (m)	1,61 ± 0,06	1,56 ± 0,05	3,11	0,05
IMC (Kg/m ²)	33,14 ± 8,69	29,50 ± 5,27	10,98	0,22

Valores apresentados em média e desvio padrão. Kg = quilograma. M = metro. IMC = Índice de massa corporal.

Fonte: Próprio autor.

Discussão

O objetivo do estudo foi avaliar os níveis plasmáticos de homocisteína em mulheres idosas com úlceras nos pés. O principal achado do presente estudo foi a verificação de que idosas

Tabela 2: Comparação das variáveis entre o grupo com úlcera e o controle

	Grupo Úlcera	Grupo Controle	Δ%	Effect Size	p
Homocisteína (μmol/L)	17,69 ± 6,82	11,70 ± 1,51*	33,86	0,51 (pequeno)	0,00
PAS (mmHg)	134,16 ± 19,28	136,15 ± 16,09	1,48	-0,05 (trivial)	0,78
PAD (mmHg)	74,16 ± 11,64	77,69 ± 5,99	4,76	-0,18 (trivial)	0,34

Valores apresentados em média e desvio padrão.

PAS. Pressão arterial sistólica. PAD. Pressão arterial diastólica. * (p≤0,05)

Fonte: Próprio autor.

do GU nos pés possuem níveis plasmáticos de homocisteína mais elevados em relação ao GC, assim, a hipótese inicial foi confirmada.

Corroborando com nossos dados, González *et al.*⁴, avaliou pacientes com idade igual ou superior a 40 anos e os resultados apresentaram níveis elevados de homocisteína no grupo úlcera quando comparado ao grupo controle. A hiperhomocisteinemia associa-se com a formação de tromboembolismo arterial e venoso e aterosclerose^{19,20}. A homocisteína pode estimular a oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL), sendo esta condição associada a lesões endoteliais, trombogênese e aterogênese^{2,8}.

A hiperhomocisteinemia é estabelecida como um fator de risco para doenças cardiovasculares^{9,20}, demonstrando associação com as doenças vasculares periféricas, o que suporta a hipótese de que níveis elevados de homocisteína podem ser um marcador/indicador de alterações vasculares^{6,21}.

Dentre as feridas crônicas mais comuns nos membros inferiores, pode-se citar a úlcera dos pés⁵, sendo as crônicas com prevalência de 1% na população adulta e de 3 a 5% na população idosa, podendo levar há uma redução da qualidade de vida e diminuição das atividades diárias^{6,22,23}.

A hiperhomocisteinemia é aceita como um fator de risco independente para trombose venosa profunda, sendo possível e plausível que a mesma contribuía para o desenvolvimento de úlceras nos pés⁶.

Bhargava *et al.*²⁴ demonstraram que mais da metade dos pacientes com estenose arterial apresentam hiperhomocisteinemia. Segundo

Fermo *et al.*²⁵, a hiperhomocisteinemia demonstrou relação positiva com as doenças vasculares oclusivas prematuras em pacientes, sendo assim, a hiperhomocisteinemia pode ser um marcador de feridas nos membros inferiores⁶.

No presente estudo não foi observado diferença significativa na pressão arterial sistólica e diastólica. A elevação da pressão arterial está diretamente ligada a problemas vasculares^{26,27}, no entanto, os valores pressóricos encontrados (tabela 2) estão dentro dos valores de normalidade em ambos os grupos¹¹. Como a hiperhomocisteinemia é um coadjuvante na elevação da pressão arterial, o controle dessa variável é importante para manutenção da saúde de idosos.

Conclusão

Conclui-se com o presente estudo que os níveis plasmáticos de homocisteína estão aumentados em mulheres idosas com úlcera nos membros inferiores. Sugere-se a realização de mais estudos prospectivos para elucidar o real papel da hiperhomocisteinemia plasmática no desenvolvimento da úlcera nos pés de idosas.

Referências

1. Brustolin S, Giugliani R, Félix TM. Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders. *Braz J Med Biol Res.* 2010;43(1):1-7.
2. Neves LB, Macedo DM, Lopes AC. Homocisteína. *J Bras Patol Med Lab.* 2004;40(5):311-320.

3. Kim MS, Kang SJ, Lee CW, Han S, Park DW, Lee SW, et al. Prevalence of Coronary Atherosclerosis in Asymptomatic Healthy Subjects: An Intravascular Ultrasound Study of Donor Hearts. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20(5):1-7.
4. González R, Pedro T, Real JT, Martínez-Hervás S, Abellán MR, Lorente R, et al. Plasma homocysteine levels are associated with ulceration of the foot in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26(2):115-120.
5. Spentzouris S, Labropoulos N. The Evaluation of Lower-Extremity Ulcers. *Semin Intervent Radiol*. 2009;26(4):286-295.
6. Schwartzfarb EM, Romanelli P. Hyperhomocysteinemia and lower extremity wounds. *Int J Low Extrem Wounds*. 2008;7(3):126-136
7. Hatunic M, Finucane F, Burns N, Gasparro D, Nolan JJ. Vascular inflammatory markers in early-onset obese and type 2 diabetes subjects before and after three months' aerobic exercise training. *Diab Vasc Dis Res*. 2007;4(3):231-234.
8. Martí-Carvajal AJ, Sola I, Lathyris D, Salanti G. Homocysteine-Lowering Interventions for Preventing Cardiovascular Events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1.
9. Peng HY, Man CF, Xu J, Fan Y. Elevated homocysteine levels and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2015;16(1):78-86.
10. Brustolin S, Giugliani R, Félix TM. Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders. *Braz J Med Biol Res*. 2010;43(1):1-7.
11. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2017; 107(3): 1-103.
12. Deurenberg-Yap M, Schmidt G, van Staveren WA, Deurenberg P. The paradox of low body mass index and high body fat percentage among Chinese, Malays and Indians in Singapore. *International Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(8):1011-1017.
13. Ichinose S, Nakamura M, Maeda M, Ikeda R, Wada M, Nakazato M, et al. A validated HPLC-fluorescence method with a semi-micro column for routine determination of homocysteine, cysteine and cysteamine, and the relation between the thiol derivatives in normal human plasma. *Biomed Chromatogr*. 2009;23(9):935-939.
14. Ferin R, Pavão ML, Baptista J. Methodology for a rapid and simultaneous determination of total cysteine, homocysteine, cysteinylglycine and glutathione in plasma by isocratic RP-HPLC. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2012;911:15-20.
15. Sawuta JP, Banecka-Majkutewicz Z, Kadzinski L, Jakóbkiewicz-Banecka J, Wegrzyn G, Nyka W, et al. Improved HPLC method for total plasma homocysteine detection and quantification. *Acta Biochim Pol*. 2008;55(1):119-125.
16. Wagner FWJ. The dysvascular foot: a system of diagnosis and treatment. *Foot Ankle*. 1981;2(2):64-122.
17. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. New York: Routledge Academic; 1988.
18. Hopkins GW, Marshall WS, Batterham MA, Hanin J. *Progressive Statistics for Studies in Sports Medicine and Exercise Science*. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41(1):3-12.
19. Kumar J, Ingelsson E, Lind L, Fall T. No evidence of a causal relationship between plasma homocysteine and type 2 diabetes: a Mendelian randomization study. *Front Cardiovasc Med*. 2015;2:1-6.
20. Wang W, Gao C, Yu C, Liu S, Hou D, Wang, Y, et al. No Association between elevated total homocysteine levels and functional outcome in elderly patients with acute cerebral infarction. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:1-7.
21. Salagre E, Vizuete AF, Leite M, Brownstein DJ, McGuinness A, Jacka F, et al. Homocysteine as a peripheral biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis. *Eur Psychiatry*. 2017;43:81-91.
22. Kadia BM, Dimala CA, Aroke D, Ekabe CJ, Kadia RS, Mefire AC. A prospective analysis of pinch grafting of chronic leg ulcers in a series of elderly patients in rural Cameroon. *BMC Dermatol*. 2017;43(1):81-91.
23. Brod M. Quality of life issues in patients with diabetes and lower extremity ulcers: patients and care givers. *Qual Life Res*. 1998;7(4):365-372.
24. Bhargava S, Parakh R, Manocha A, Ali A, Srivastava LM. Prevalence of hyperhomocysteinemia in vascular disease: comparative study of thrombotic venous disease vis-a-vis occlusive arterial disease. *Vascular*. 2007;15(3):149-153.



25. Fermo I, Vigano D'Angelo S, Paroni R, Mazzola G, Calori G, D'Angelo A. Prevalence of moderate hyperhomocysteinemia in patients with early-onset venous and arterial occlusive disease. *Ann Intern Med.* 1995;123(10):747-753.
26. Zhang Z, Fang X, Hua Y, Liu B, Ji X, Tang Z, et al. Combined effect of hyperhomocysteinemia and hypertension on the presence of early carotid artery atherosclerosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(25):1254-1262.
27. Zhong F, Zhuang L, Wang Y, Ma Y. Homocysteine levels and risk of essential hypertension: A meta-analysis of published epidemiological studies. *Clin Exp Hypertens.* 2017;39(2):160-167.