



# HIPER-HOMOCISTEINEMIA E DOENÇA ATEROSCLERÓTICA CORONARIANA\*

**Dr. José Rocha Faria Neto**

Doutor em Medicina pela FMUSP

**Dr. Antonio Carlos P. Chagas**

Professor Livre-Docente pela FMUSP

**Dr. Protásio Lemos da Luz**

Professor Livre-Docente pela FMUSP, Diretor da Unidade

Clínica de Aterosclerose do Instituto do Coração (InCor) – HCFMUSP

A homocisteína (Hcy), um aminoácido sulfidrílico formado no metabolismo da metionina, tem sido tema de várias publicações na literatura internacional como um dos novos fatores de risco para doença aterosclerótica coronária. Elevação leve a moderada da homocisteína tem sido relacionada com doença cardiovascular em estudos retrospectivos (caso-controle) e também em estudos prospectivos.

As observações iniciais correlacionando a Hcy com a aterosclerose datam de 1969, quando McCully demonstrou aterosclerose precoce em crianças com homocistinúria. A homocistinúria é um distúrbio inato do metabolismo da Hcy que resulta no seu acúmulo nos tecidos e no plasma e em sua excreção em grande quantidade na urina. Caracteriza-se clinicamente pelo deslocamento de lentes oculares, retardo mental, desordens esqueléticas e importante agressão vascular, com trombose arterial e venosa em idade precoce.

A infusão de Hcy em animais de laboratório confirma a rápida formação de lesões vasculares típicas. Entretanto, a confirmação da Hcy como fator de risco para doença arterial veio através de estudos clínicos mostrando associação com doença vascular periférica, acidente vascular cerebral e coronariopatia.

\*Trabalho realizado pela Equipe de Aterosclerose do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**Endereço para correspondência:**

José Rocha Faria Neto

Instituto do Coração (InCor) – HCFMUSP

Unidade Clínica de Aterosclerose

Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44

Bloco II, 2º andar, sala 2 – 05403-000 – São Paulo- SP

Fax: (011) 3069-5447

E-mail: daluzp@incor.usp.br

Em recente estudo realizado no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP, avaliamos o papel da hiper-homocisteinemia como fator de risco para doença aterosclerótica coronária (DAC) em uma população brasileira. Concluímos que a hiper-homocisteinemia é um fator de risco independente para doença coronária também em nossa população, em uma provável relação gradual e progressiva entre o nível plasmático de homocisteína e a gravidade da doença coronária.

## CAUSAS DE HIPER-HOMOCISTEINEMIA

### Genéticas

A hiper-homocisteinemia significativa observada em portadores de homocistinúria é usualmente resultado de deficiência homozigótica da enzima cistationina  $\beta$ -sintase. A incidência da deficiência homozigótica é estimada em 1 em cada 335 mil nascimentos. Em anos recentes, verificou-se que a herança de somente um gene funcional dessa enzima pode resultar também em hiper-homocisteinemia, porém em grau moderado. A incidência de deficiência heterozigótica da cistationina  $\beta$ -sintase é estimada entre 0,3% e 1,0% da população geral.

Deficiências de enzimas da chamada via da remetilização, onde a Hcy é remetida para formar metionina, também podem resultar em hiper-homocisteinemia. A enzima metilenetetrahidrofolato redutase (MTHFR) catalisa a conversão de 5,10-metilenetetrahidrofolato em 5-metiltetrahydrofolato. Deficiência homozigótica desta enzima ocorre na população geral numa proporção de 1/10 da deficiência de CBS. Autópsias dos pacientes homozigóticos revelam alta incidência (70%) de trombozes arteriais e venosas.





---

*A homocisteína é um aminoácido sulfidrílico formado no metabolismo da metionina, tendo sido tema de várias publicações na literatura internacional como um dos novos fatores de risco para doença aterosclerótica coronária. Elevação leve a moderada da homocisteína tem sido relacionada com doença cardiovascular em estudos retrospectivos (caso-controle) e também em estudos prospectivos.*

---

Kang *et al.* descreveram uma variante termolábil da MTHFR que ocorre em pacientes neurologicamente normais. Essa enzima possui 50% da atividade normal da MTHFR e pode resultar em elevação moderada dos níveis sanguíneos de Hcy. A forma termolábil da enzima (MTHFR-T) resulta da transição 677 C → T no gene da MTHFR (Ala 677 → Val) e compromete o local de ligação com o ácido fólico que, uma vez não-ativo, dificulta a metabolização da Hcy. Homozigotos para MTHFR-T têm níveis de homocisteína 2,5 vezes superiores aos valores observados entre indivíduos normais ou heterozigotos.

A prevalência da homozigose para MTHFR-T é comum na população geral, sendo detectada entre 5%–15% das populações caucasóides, japonesas e do Oriente Médio, mas menos freqüentemente (1%–2%) entre populações africanas. Em nosso estudo, dos 236 pacientes avaliados, 10% apresentaram homozigose para MTHFR-T. Hiper-homocisteinemia foi mais freqüente nesse grupo homozigoto para a mutação. Arruda *et al.* já haviam realizado estudo semelhante em nosso meio, porém sem analisar a relação do genótipo com o nível de Hcy. Pessoas de descendência caucasiana apresentaram maior prevalência do genótipo T/T do que negros (10% vs. 1,45%). Estudo realizado com americanos de origem africana também demonstraram baixa prevalência dessa mutação (0–1%).

### **Nutricionais**

Entre os fatores adquiridos relacionados com a hiper-homocisteinemia, encontram-se em destaque as alterações nutricionais relacionadas com os níveis séricos de ácido fólico, cossustrato e vitaminas B<sub>12</sub> e B<sub>6</sub>, cofatores no metabolismo da Hcy.

Nos pacientes avaliados em nosso serviço, houve correlação negativa entre os valores de homocisteína e ácido fólico, porém não houve correlação significativa com os níveis de vitamina B<sub>12</sub>. Pacientes com hiper-homocisteinemia apresentaram níveis de ácido fólico mais baixos do que aqueles sem hiper-homocisteinemia. Não houve diferença quanto aos níveis de vitamina B<sub>12</sub> nos grupos com e sem hiper-homocisteinemia.

A relação entre ácido fólico e hiper-homocisteinemia está bem demonstrada na literatura e fundamenta o uso dessa substância para redução dos níveis de homocisteína. Talvez os dados mais consistentes a esse respeito venham do estudo de Framingham, em que foram avaliados níveis de homocisteína, vitamina B<sub>12</sub> e ácido fólico de 1.160 pacientes com idade > 67 anos. Houve uma forte relação inversa entre homocisteína e ácido fólico, e relação menos significativa com vitamina B<sub>12</sub>. A causa dessa relação inversa entre Hcy e ácido fólico torna-se clara ao analisarmos o metabolismo da homocisteína. Uma de suas vias metabólicas consiste na sua remetilação, que leva à formação de metionina. Essa via é dependente do chamado ciclo do folato, em que a 5-metilenotetrahydrofolato age como doador do grupo metil para a homocisteína. Logo, a deficiência de folato causa uma diminuição na capacidade de remetilação da Hcy, levando à sua elevação no plasma. Já a suplementação de ácido fólico é a medida mais efetiva para sua redução, pelo aumento da atividade dessa via metabólica.

### **Outros fatores**

Outros fatores têm sido relacionados ao aumento na concentração plasmática da homocisteína. Sabe-se que há elevação dos níveis de Hcy com o progredir da idade, mas os fatores que determinam essa elevação não são conhecidos.

Homens apresentam níveis de homocisteína mais elevados que mulheres. Talvez essa diferença esteja relacionada aos hormônios sexuais, que podem ter seus níveis elevados após a menopausa. Outra hipótese para a diferença entre os sexos seria a produção aumentada de homocisteína em homens, ligada à maior síntese de creatina-creatínina devida à maior massa muscular.





A homocisteinemia está também inversamente relacionada com a função renal, com níveis consistentemente elevados em pacientes em hemodiálise. Houve relação positiva e direta em nossa casuística entre homocisteína e nível de creatinina.

## MECANISMOS DE ATEROGÊNESE

O endotélio apresenta funções centrais no controle da coagulação, na interação de plaquetas e leucócitos com a parede arterial e na regulação do tônus vascular. Vários estudos mostram que a agressão ao endotélio é um dos mecanismos pelo qual a Hcy leva à lesão vascular. A disfunção endotelial está presente em pacientes jovens com doença arterial periférica oclusiva e hiper-homocisteinemia. A hiper-homocisteinemia parece atuar como fator de risco independente para disfunção endotelial arterial. Em modelos experimentais e em culturas de células, a Hcy produziu efeito lesivo direto no endotélio. Hiper-homocisteinemia experimental em primatas não-humanos induz desendotelialização e espessamento da íntima. Células endoteliais de aorta bovina e umbilicais humanas expostas à Hcy exibem liberação de creatinina de modo dose-dependente, captação de azul de tripano, descolamento celular e lise celular, todas manifestações de citotoxicidade. Estudos mais detalhados dos mecanismos de citotoxicidade demonstraram que o processo é mediado por sulfidril, é criticamente dependente da disponibilidade de oxigênio e é acelerado por metais. A citoproteção pela catalase confirmou o mecanismo via radicais livres e implicou o peróxido de hidrogênio como a espécie injuriosa nesses modelos experimentais.

Em humanos, são os estudos de reatividade vascular, realizados com ultra-sonografia de artéria braquial, que evidenciam a relação entre homocisteína e lesão endotelial, demonstrada na alteração da vasodilatação endotélio-dependente. Entre outros autores, Woo *et al.* estudaram com ultra-som de alta resolução a dilatação dependente de endotélio em artéria braquial de 17 indivíduos com níveis elevados de homocisteína, sem outros fatores de risco para doença coronária. O uso de ácido fólico 10 mg/d diminuiu significativamente os níveis de Hcy e melhorou a vasodilatação fluxo-mediada, dependente do endotélio. Esses achados demonstram que a hiper-homocisteinemia leva à disfunção endotelial, sinal precoce do processo aterosclerótico, e que a correção da hiper-homocisteinemia com ácido fólico é capaz de reverter tal efeito.

Além da agressão endotelial, a Hcy parece ser capaz de induzir o crescimento da placa ao estimular a proliferação celular. Em cultura de célula mus-

cular lisa arterial, na presença de meio rico em Hcy, Majors *et al.* demonstraram crescimento celular em maior densidade, bem como produção aumentada e acúmulo de colágeno em relação aos controles. As células tratadas com Hcy apresentaram síntese de colágeno aumentada em até 214% dos valores dos controles. A adição de cobalamina às culturas tratadas promoveu um controle na proliferação celular e na produção de colágeno.

Outros mecanismos têm sido propostos para explicar a relação entre Hcy e doença coronária. A interação com plaquetas e, principalmente, com os fatores de coagulação pode justificar a alta incidência de eventos trombóticos em pacientes com níveis muito elevados de homocisteína.

---

*O endotélio apresenta funções centrais no controle da coagulação, na interação de plaquetas e leucócitos com a parede arterial e na regulação do tônus vascular. Vários estudos mostram que a agressão ao endotélio é um dos mecanismos pelo qual a homocisteína leva à lesão vascular. A disfunção endotelial está presente em pacientes jovens com doença arterial periférica oclusiva e hiper-homocisteinemia, que parece atuar como fator de risco independente para disfunção endotelial arterial. Em modelos experimentais e em culturas de células, a homocisteína produziu efeito lesivo direto no endotélio.*

---



## HOMOCISTEÍNA E REDUÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR

Apesar das fortes evidências que relacionam a homocisteína com doença cardiovascular, não sabemos se a sua redução acarreta diminuição do risco cardiovascular. Sabe-se que o uso de vitamina B e ácido fólico é altamente efetivo em retardar as complicações vasculares de pacientes com homocistinúria, que apresentam níveis muito elevados de homocisteína.

O efeito do ácido fólico na redução dos níveis de homocisteína de pacientes com hiper-homocisteinemia leve a moderada também está bem docu-

mentado. Vários estudos prospectivos estão em andamento para avaliar o efeito da reposição de folato, ocasionalmente associado a vitamina B<sub>12</sub>, sobre eventos cardiovasculares. Até seus resultados finais, não há justificativa ainda para a dosagem rotineira de Hcy. Entretanto, esta deverá ser considerada em algumas situações especiais. Pacientes com insuficiência coronária sem os tradicionais fatores de risco ou em idade precoce podem se beneficiar da dosagem para elucidação diagnóstica. Nessas situações, quando níveis elevados de homocisteína são encontrados, a terapia com ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub>, por ser inócua e de baixo custo, deverá ser considerada. ■

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol*, 1969; 56: 111–28.
2. Harker CA, Slichter SF, Scott CR, Ross R. Homocysteinemia: vascular injury and arterial thrombosis. *N Eng J Med*, 1974; 291: 537–43.
3. Boers GH, Smals AGH, Trijbels FJM, Fowler B, Bakkeren JA, Schoonderwaldt HC, Kleijer WJ, Kloppenborg PW. Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. *N Eng J Med*, 1985; 313: 709–15.
4. Perry IJ, Refsum H, Morris RW. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet*, 1995; 346: 1395–8.
5. Clarke R, Daly L, Robinson K et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Eng J Med*, 1991; 324: 1149–55.
6. Faria Neto JR. A hiper-homocisteinemia é fator de risco independente para doença arterial coronária em uma população brasileira: um estudo caso-controle. São Paulo, 2001. Tese de Doutorado. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
7. Kang SS, Wong PWK, Malinow MR. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr*, 1992; 12: 279–98.
8. Brattström L, Englund E, Brun A. Does Down syndrome support homocysteine theory of arteriosclerosis? *Lancet*, 1987; 1: 391–2.
9. Kang SS, Wong PWK, Bock HGO, Horwitz A, Grix A. Intermediate hyperhomocysteinemia resulting from compound heterozygosity of methylenetetrahydrofolate reductase mutations. *Am J Hum Genet*, 1991; 48: 546–51.
10. Skovby F. Inborn errors of metabolism causing homocysteinemia and related vascular involvement. *Haemostasis*, 1989; 19 (Suppl.1): 4–9.
11. Kang SS, Zhou J, Wong PWK, Kowalysyn J, Strokosch G. Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet*, 1988; 43: 414–21.
12. Kang SS, Wong PWK, Susmano A, Sora J, Norusis M, Ruggie N. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary artery disease. *Am J Hum Genet*, 1991; 48: 536–45.
13. Ubbink JB, Vermaak WJH, Delport R, Van Der Merwe A, Becker PJ, Potgieter H. Effective homocysteine metabolism may protect South African blacks against coronary heart disease. *Am J Clin Nutr*, 1995; 62: 802–8.
14. Arruda VR, Siqueira LH, Gonçalves MS et al. Prevalence of the mutation C677→T in the methylene tetrahydrofolate reductase gene among distinct ethnic groups in Brazil. *Am J Med Genet*, 1998; 78: 332–5.
15. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF et al. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA*, 1993; 270: 2693–98.
16. Malinow MR, Duell PB, Hess DL et al. Reduction of plasma homocyst(e)line levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. *N Eng J Med*, 1998; 338: 1009–15.
17. Kang SS, Wong PWK, Cook HY et al. Protein-bound homocysteine: a possible risk factor for coronary disease. *J Clin Invest*, 1986; 77: 1482.
18. Boers GH, Smals AG, Trijbels FJ, Leemakers AI, Kloppenborg PW. Unique efficacy of methionine metabolism in premenopausal women may protect against vascular disease in reproductive years. *J Clin Invest*, 1983; 72: 1971–6.
19. Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorder of transsulfuration. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.). *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. New York: McGraw Hill, 1995: 1279–327.
20. Kang SS, Wong PWK, Bidani A et al. Plasma protein bound homocyst(e)line in patients requiring chronic haemodialysis. *Clin Sci*, 1983; 65: 335–6.
21. Van Den Berg M, Boers GHJ, Franken DG, Blom HJ, Van Kamp GJ, Jakobs C, Rauwerda JA, Kluit C, Stehouwert CD. Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in young patients with peripheral arterial occlusive disease. *Eur J Clin Invest*, 1995; 25: 176–81.
22. Woo KS, Chook P, Lolini YI, Cheung ASP, Chan LT, Sun YY, Sanderson JE, Metreweli C, Celermajer DS. Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation*, 1997; 96: 2542–4.
23. Harker LA, Slichter SJ, Scott CR, Ross R. Homocysteinemia, vascular injury and arterial thrombosis. *N Engl J Med*, 1974; 291: 537–43.
24. De Groot PG, Willems C, Godfried H. Endothelial cell dysfunction in homocystinuria. *Eur J Clin Invest*, 1983; 13: 405–10.
25. Wall RT, Harlan JM, Harker LA, Striker GE. Homocysteine-induced endothelial cell injury in vitro: a model for the study of vascular injury. *Thromb Res*, 1980; 18: 113–21.
26. Starkebaum G, Harlan JM. Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. *J Clin Invest*, 1986; 77: 1370–6.
27. Woo KS, Chook P, Lolini YI. Folic acid improves arterial endothelial function in adults with hyperhomocysteinemia. *J Am Coll Cardiol*, 1999; 34: 2002–6.
28. Majors A, Ehrhart LA, Pezacka EH. Homocysteine as a risk factor for vascular disease: enhanced collagen production and accumulation by smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997; 17: 2074–81.
29. Landgren F, Israelsson B, Lindgren A, Hultberg B, Andersson A, Brattstrom L. Plasma homocysteine in acute myocardial infarction: homocysteine-lowering effect of acid folic. *J Int Med*, 1995; 237: 381–8.
30. Den Heijer M, Brouwer IA, Bos GMJ, Blom HJ, Spaans AP, Rosendaal FR et al. Vitamin supplementation reduces blood homocysteine levels: a controlled trial in patients with venous thrombosis and healthy volunteers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998; 18: 356–61.
31. Cuskelly G, McNulty H, McPartlin JM, Strain JJ, Scott JM. Plasma homocysteine response to folate intervention in young women. *Ir J Med Sci*, 1995; 164: 43.