

# Homocisteína

Primeira submissão em 14/05/03  
Última submissão em 13/11/03  
Aceito para publicação em 14/05/04  
Publicado em 20/10/04

## Homocysteine

Lindalva Batista Neves<sup>1</sup>; Danielle Mazziero Macedo<sup>2</sup>; Antonio Carlos Lopes<sup>3</sup>

### unitermos

Homocisteína  
Disfunção endotelial  
Doença cardiovascular  
Doença hepática

### resumo

A homocisteína, formada a partir da metionina hepática, é metabolizada nas vias de desmetilação e de transulfuração, sendo que seus valores plasmáticos e urinários refletem a síntese celular. Sua determinação, realizada em jejum e após sobrecarga de metionina, caracteriza as diferenças dessas vias metabólicas, principalmente quando de natureza genética. A hiper-homocisteinemia tem sido associada a maior risco de eventos aterotrombóticos, e a literatura sugere associação causal, independente de outros fatores de risco para doença arterial. Diminuição da homocisteína plasmática para valores normais é seguida de redução significativa na incidência de doença aterotrombótica. A relação entre homocisteína e o fígado vem adquirindo importância nos dias atuais, uma vez que alterações das lipoproteínas e da depuração de metionina são comuns em pacientes com doença hepática crônica (hepatocelular e canalicular). O tratamento da hiper-homocisteinemia fundamenta-se na suplementação alimentar e medicamentosa de ácido fólico e vitaminas B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub>.

### abstract

### key words

*Homocysteine, formed from hepatic methionine, is metabolized through the pathways of demethylation and transulfuration. Its plasmatic and urinary values reflect the cell synthesis. Its determination after fasting and increased infusion of methionine shows the differences of these two metabolic pathways, mainly when it is related to genetic diseases. Hyperhomocysteinemia has been associated with a higher risk of vascular thrombotic events. Several authors suggest a causal relationship between these events independently of other risk factors for vascular diseases. Decrease in plasmatic homocysteine to normal levels is followed by a significant reduction on the incidence of vascular thrombotic events. The correlation between the liver and homocysteine is becoming more important because of the recent findings that alterations of lipoproteins and methionine clearance are common in patients with hepatocellular and canalicular chronic liver disease. The treatment of hiperhomocysteinemia is based on the supplementation of folic acid and vitamins B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub>.*

Homocysteine  
Endothelial dysfunction  
Cardiovascular disease  
Liver disease

## Introdução

Doenças cardiovasculares (DCV) representam a maior causa de morte em países ocidentais. No Brasil, são responsáveis pela morte de 300 mil pessoas/ano e correspondem a 16% dos gastos do Sistema Único de Saúde (SUS). Fatores de risco clássicos, como hipercolesterolemia, hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus*, tabagismo, obesidade, sedentaris-

mo e antecedentes familiares, são responsáveis por dois terços das causas de mortes por DCV. Chama a atenção o fato de 30%-35% dos indivíduos com DCV apresentarem normocolesterolemia<sup>(49)</sup>, porém mais de 40% dos pacientes com doença primária da artéria coronária, cerebrovascular ou vascular periférica têm hiper-homocisteinemia (HHe)<sup>(25, 51)</sup>.

1. Médica-assistente doutora da disciplina de Clínica Médica da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP).

2. Médica residente de Clínica Médica da EPM/UNIFESP.

3. Professor titular e chefe da disciplina de Clínica Médica da EPM/UNIFESP.

A homocisteína (He) vem alcançando grande importância como fator de risco para a doença arterial coronária<sup>(52)</sup>. Algumas dúvidas persistem em relação a esse metabólito da metionina. A HHe deve ser tratada? Em caso afirmativo, quais valores desse metabólito devem ser tratados? Pacientes com risco para doença cardiovascular devem ter seus valores plasmáticos determinados? Qual a dose adequada de vitamina ou folato para reduzir e manter a He dentro dos valores de referência? Tem a HHe contribuído para a doença cardiovascular? Quais os verdadeiros mecanismos fisiopatológicos? O tratamento previne o início e a progressão da doença?

## Conceito

A He (metabólito da metionina, que contém um grupo SH-) é um aminoácido formado exclusivamente a partir da desmetilação da metionina proveniente da dieta ou de seu catabolismo<sup>(23)</sup>. A metionina, localizada principalmente no fígado, é catabolizada principalmente pela via da transulfuração<sup>(16, 33)</sup>. A homocistinúria, definida como erro inato do metabolismo de transmissão autossômica recessiva, cuja principal causa é a deficiência da enzima cistationina-β-sintetase (CβS), tem sido considerada importante fator na etiopatogenia da doença vascular, principalmente de grandes vasos.

## Nomenclatura

A He plasmática livre é encontrada na forma oxidada, formando dissulfetos contendo enxofre que incluem homocistina (dímero da He) e dissulfetos mistos como homocisteína-cisteína. Dois a cinco por cento da He plasmática livre estão presentes em sua forma reduzida e 70%-80% circulam ligados a proteínas plasmáticas, principalmente albumina. A He plasmática total é a soma de todas as formas livres e ligadas a proteínas que contenham um grupo tiol<sup>(69)</sup>.

## Evolução histórica

A He foi descoberta em 1952<sup>(15)</sup>, porém só em 1962 foram descritos dois casos de homocistinúria<sup>(8)</sup>. Dois anos depois, a He foi determinada na urina de crianças portadoras de deficiência mental<sup>(27)</sup> e a ausência da enzima CβS em fragmento de biópsia hepática de criança com homocistinúria<sup>(50)</sup>. Em 1969, descreveu-se pela primeira vez a relação entre HHe, aterosclerose e trombose arterial

e venosa em portadores de homocistinúria<sup>(46)</sup>. Entretanto, só em 1978 foi determinada pela primeira vez a He em indivíduo saudável<sup>(30)</sup>, e em 1985 foi descrita a correlação entre doença vascular e HHe em heterozigotos para a homocistinúria<sup>(4)</sup>.

## Vias metabólicas

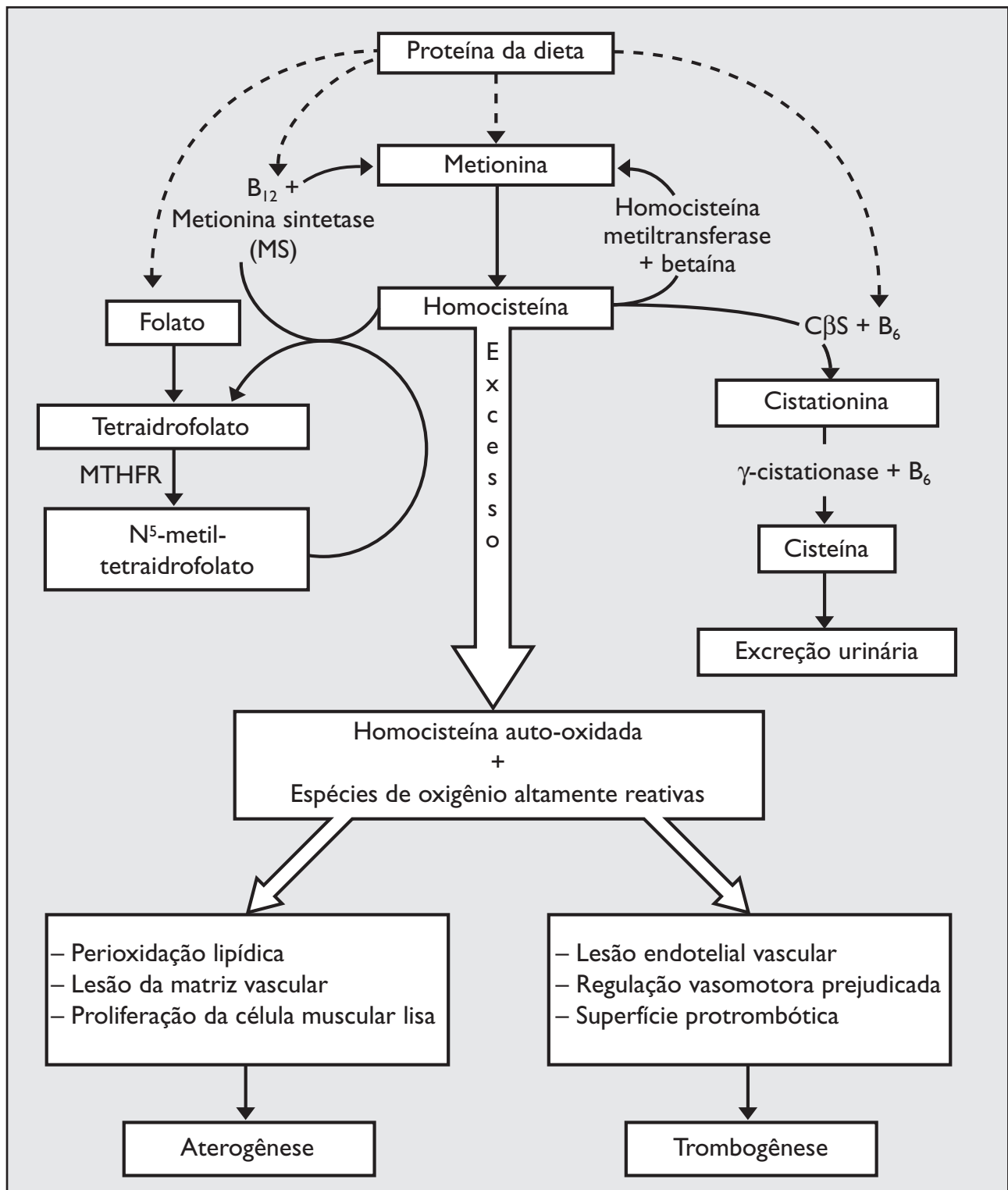
O metabolismo da He faz-se através das vias de desmetilação, que ocorre preferencialmente no jejum, e de transulfuração, que ocorre quando há sobrecarga de metionina. A migração da He para o meio extracelular faz-se necessária para manter constante o meio intracelular. Valores plasmáticos e urinários de He refletem síntese celular, utilização e integridade de suas vias de metabolismo<sup>(44, 65)</sup>. No fígado, a metionina é catabolizada dando origem a S-adenosilmetionina (SAM), S-adenosil-homocisteína e He<sup>(13)</sup>. A regulação do metabolismo da He faz-se através de SAM, folatos e estado de oxidorredução (redox)<sup>(21, 23)</sup>.

1. SAM – em pacientes recebendo dieta rica em proteínas animais contendo metionina, 70% da He é catabolizada pela enzima CβS via transulfuração; enquanto naqueles com dieta aprotéica ou em jejum a via da remetilação é favorecida e apenas 10% é catabolizada pela CβS. Isso explica porque o excesso de metionina não leva a grande aumento da He em pacientes com defeito da via da remetilação [deficiência parcial da metileno-tetraidrofolato redutase (MTHFR), deficiência de folato e/ou cobalamina]<sup>(18)</sup>. A diminuição da SAM resultante da via de remetilação alterada é compensada pelo aumento da síntese desta pelo suprimento de metionina. A sobrecarga de metionina pode reduzir a He pelo favorecimento de seu catabolismo através da CβS<sup>(47)</sup>. Entretanto, com o estoque de folato e/ou cobalamina normal ou alteração da via da transulfuração (deficiência de piridoxina ou parcial de CβS), a sobrecarga de metionina causa HHe<sup>(60)</sup>. Existe a hipótese ainda não comprovada de que a saturação da via de transulfuração ocorra pela ingestão prolongada de metionina acompanhada de inibição da desmetilação e elevação da He plasmática<sup>(70)</sup>.
2. Folatos – com o suplemento de folato, há aumento da 5-MTHFR e conseqüente aumento da SAM pela inibição da via alternativa de transmetilação (enzima glicina metiltransferase). O aumento da SAM leva a inibição da via de desmetilação através da 5-MTHFR e ativação da via de transulfuração pelo aumento da atividade da CβS, acarretando diminuição dos níveis de He<sup>(35)</sup>.

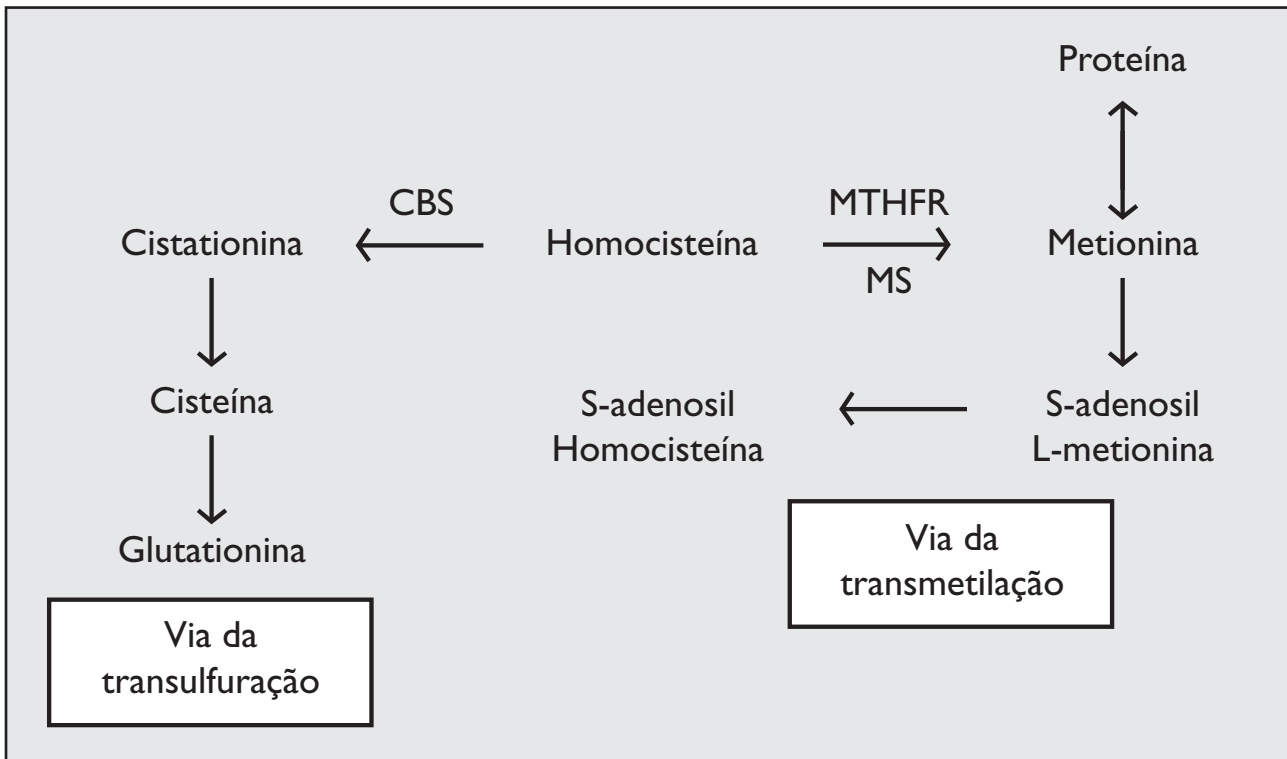
3. Estado de oxidorredução (redox) – a CβS é ativa e a metionina sintetase (MS) é inativa na forma oxidada<sup>(9)</sup>. Em condições oxidativas, a via da transulfuração é favorecida para formação de cisteína e glutatona<sup>(48)</sup>. O estresse oxidativo diminui a desmetilação e aumenta

a transulfuração para manter o *pool* intracelular de glutatona (auto-regulação)<sup>(18, 21)</sup>.

As Figuras 1 e 2 resumem o metabolismo da He e o possível mecanismo da doença aterotrombótica<sup>(32, 51)</sup>.



**Figura 1** – Metabolismo da homocisteína e possível mecanismo de doença aterotrombótica<sup>(32)</sup>. MTHFR = metileno-tetraidrofolato redutase; CβS = cistationina β-sintetase



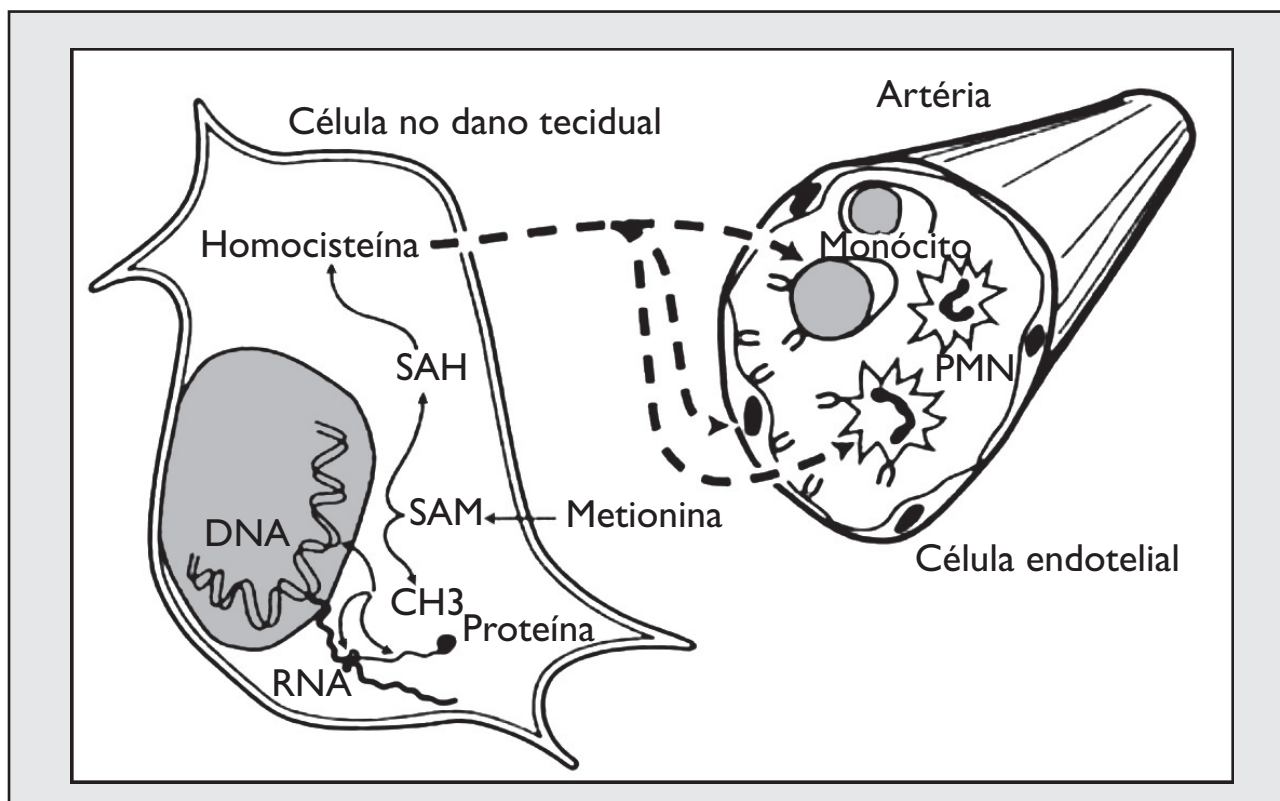
**Figura 2** – Visão diagramática das vias de metabolismo da homocisteína e da metionina<sup>(51)</sup>  
MTHFR = metileno-tetraidrofolato redutase; CβS = cistationina β-sintetase; MS = metionina sintetase.

## Bases genéticas e causas de hiper-homocisteinemia

Fatores fisiológicos, genéticos, nutricionais, induzidos por drogas e hormonais determinam HHe plasmática. As bases genéticas da HHe variam com a via de metabolismo. A mutação CβS é uma condição autossômica recessiva que ocorre na via da transulfuração, onde o cromossoma 21 (21q22.3) apresenta 33 mutações pontuais descritas e tipos variados de acordo com a população estudada, além de 50% dos alelos corresponderem a G<sub>919</sub>A e T<sub>833</sub>C. Mutações CpG nos éxons 3, 6 e 7 podem causar HHe (**Figura 3**)<sup>(51)</sup>. Sua incidência no mundo em homozigotos é de 1:200.000, os quais apresentam maior incidência de homocistinúria<sup>(68)</sup>, enquanto em heterozigotos é de 1:70 a 1:2000 da população geral. A atividade enzimática é variável, porém menos de 50% da população geral apresenta He basal normal e teste de sobrecarga alterada<sup>(41)</sup>. Estima-se que a frequência de mutação CβS na população geral é de 1% e que 30%-40% dos indivíduos com doença vascular precoce sejam heterozigotos para mutações da CβS<sup>(69)</sup>. A mutação no gene 5-MTHFR ocorre na via da remetilação, localizada no cromossoma 1p36.3, que apresenta dez mutações, sendo uma termolábil (C<sub>677</sub>T), que é uma mutação *missense*, com perda de mais de 60% da atividade enzimática no

homogenato celular e presente em até 50% dos polimorfismos<sup>(51)</sup>. A frequência de alelos varia com a população estudada e 8% da população geral é homozigota para a variante termolábil. Existe grande influência dos níveis de folato em homozigotos e a HHe só ocorre quando seus valores são inferiores a 15,4nmol/l<sup>(35)</sup>. Por outro lado, a HHe não ocorre em heterozigotos para essa mutação, somente quando houver deficiência de folato concomitante, e 15% dos pacientes com doença cardiovascular e apenas 5% dos controles apresentam a variante termolábil<sup>(23)</sup>. Essa mutação pode coexistir com mutações CβS, fator V de Leiden e mutações do gene ACE<sup>(51)</sup>. Podem ocorrer mutações do gene da MS, enzima dependente de vitamina B<sub>12</sub>, que catalisa a remetilação de He para metionina por desmetilação concorrente do 5-MTHF para tetraidrofolato<sup>(51)</sup>. Alterações estruturais e funcionais ocorrem quando há deficiência de cobalamina ou defeito na formação de metil-cobalamina, utilizada como co-fator da enzima. Mutações do gene MS estão associadas a doença cardíaca isquêmica, principalmente em fumantes<sup>(51)</sup>.

Os principais fatores fisiológicos são sexo e idade. Sabe-se que homens saudáveis têm níveis plasmáticos de He 21% superiores ao de mulheres. Essa diferença permanece em idosos, embora mulheres pós-menopausa tenham níveis superiores àsqueles pré-menopausa<sup>(40)</sup>. Com a idade, os



**Figura 3** – Hipótese para associação entre homocisteína e doença vascular<sup>(17)</sup>  
PMN = polimorfonuclear.

níveis aumentam e permanecem como fator de risco para doença coronariana, uma vez que esses pacientes também apresentam maior deficiência de vitaminas<sup>(57, 72)</sup>.

Distúrbios nutricionais elevam a He. Pacientes com concentrações de folato maiores que 15nmol/l não apresentam HHe, enquanto mulheres com níveis elevados de folato apresentam menor incidência de doença cardiovascular, não existindo relação entre níveis plasmáticos de He, piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>) e cianocobalamina (vitamina B<sub>12</sub>). Pacientes com deficiência de vitamina B<sub>6</sub> apresentam He basal normal e pós-sobrecarga alterada<sup>(23)</sup>. Com relação às drogas, sabe-se que o ácido fólico está diminuído durante terapia com metotrexato e anticonvulsivantes (fenitoína e carbamazepina); a vitamina B<sub>12</sub>, com uso de anestésico (óxido nítrico), e a vitamina B<sub>6</sub>, com a teofilina<sup>(24)</sup>.

Distúrbios hormonais alteram a He. A diminuição de estrógenos aumenta os níveis de He na menopausa. A He plasmática é 50% menor em grávidas e diminui com terapia hormonal. O tamoxifeno (antagonista estrogênico com atividade agonista parcial usado no tratamento do câncer de mama) diminui 30% da He após um ano. Ratos machos tratados com estrógeno diminuem em 30% a concentração de He, enquanto a testosterona não tem efeito sobre a homocisteinemia. Hormônios tireoidianos

alteram os níveis de He, de forma que hipotireóides apresentam concentrações elevadas enquanto hipertireóides apresentam níveis semelhantes a controles<sup>(23)</sup>.

A HHe severa ocorre na maioria das vezes em homozigotos para deficiência de CBS e em apenas 5%-10% para deficiência da MTHFR, enquanto HHe moderada a intermediária ocorre em heterozigotos para deficiência de CBS e MTHFR associada a deficiência de folato e uso de drogas<sup>(24)</sup>.

### Determinação de homocisteína plasmática

A determinação da He tem sido realizada pelos métodos de cromatografia de troca iônica por analisador de aminoácidos e cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) com detecção eletroquímica, considerada hoje metodologia *gold standard*<sup>(14, 55)</sup>. A determinação deve ser realizada após jejum de 12h (basal) e após teste de sobrecarga com metionina, que consiste na determinação da homocisteína basal, seguida de ingestão oral de metionina (100mg/kg ou 4g/m<sup>2</sup> de superfície corpórea) e novas determinações após duas e oito horas<sup>(18)</sup>. A sobrecarga de metionina leva a maior produção de He, por maior exposição das células a maior quantidade de metionina; maior sensibilidade para defeitos da transulfuração e ainda diferencia defeitos envolvendo vias

de remetilação ou transulfuração; identifica indivíduos com metabolismo de He alterado, apesar de níveis plasmáticos em jejum normais (risco cardiovascular?)<sup>(28)</sup>. Por outro lado, existem outros métodos para determinação da He com boas sensibilidade, reprodutibilidade, precisão e padronização, como o ensaio imunoenzimático por fluorescência de luz polarizada (FPIA)<sup>(1, 20, 38, 67)</sup>, o ensaio imunoenzimático por quimioluminescência<sup>(20)</sup> e o método cromatográfico com detecção de fluorescência<sup>(38)</sup>. O valor de referência para He plasmática é até 16mmol/l (6-12mmol/l para mulheres e 8-14mmol/l para homens). A HH é considerada moderada para valores entre 16-30mmol/l, intermediária para valores entre 30-100mmol/l e severa para valores maiores que 100mmol/l<sup>(37, 70)</sup>. Valores superiores a dois DP da média de distribuição dos controles já foram descritos<sup>(18)</sup>. A prevalência de HHe ocorre em 5%-7% da população geral, porém níveis moderados a intermediários ocorrem em 13%-47% daqueles com doença vascular aterosclerótica sintomática<sup>(42, 43, 45, 70)</sup>.

## Hiper-homocisteinemia e doenças vasculares

Estudos retrospectivos mostram correlação entre homocistinúria, aterosclerose, tromboembolismo arterial e venoso<sup>(46)</sup> e HHe em pacientes com DCV<sup>(66)</sup>. A HHe tem se mostrado fator de risco importante e independente para doença vascular, trombose e aterosclerose, incluindo DAC<sup>(4, 18, 54, 76)</sup>. Estudo de metanálise envolvendo 27 trabalhos e mais de 4 mil pacientes concluiu que, quando os valores de He são maiores que 10mmol/l, cada 5mmol/l acrescidos nos valores de He circulante estão associados a 80% de risco para doença cardiovascular em mulheres e 60% em homens; e 50% para doença cerebrovascular, além de aumentar em 6,8 vezes o risco para doença vascular periférica<sup>(6)</sup>. Esse aumento também corresponde a 20mg/dl de colesterol total com maior probabilidade de infarto agudo do miocárdio<sup>(6)</sup>. A HHe em jejum ou pós-sobrecarga de metionina aumenta o risco cardiovascular de modo semelhante à hiperlipidemia e ao tabagismo<sup>(28)</sup>, embora inferior à hipertensão arterial sistêmica<sup>(18)</sup>.

Estudos prospectivos são inconsistentes e conflitantes. Médicos que tiveram infartos agudos do miocárdio (IAM) seguidos, por cinco anos, mostraram concentrações de He superiores aos controles e o risco de IAM foi três vezes maior<sup>(62)</sup>. Indivíduos que faleceram por IAM mostraram valores de He superiores aos controles<sup>(73)</sup>, e houve correlação entre DCV e HHe, determinada em amostras de sangue de indivíduos portadores de doença arterial coronariana (DAC) que tiveram IAM fatal e não-fatal<sup>(19)</sup>.

A patogenia da lesão vascular determinada pela HHe inclui 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>(18, 64)</sup>. Entretanto, ainda não está claro qual o mecanismo fisiopatológico da He na aterotrombose<sup>(2)</sup>. Evidências de que a He seja um regulador natural dos leucócitos, incluindo adesão endotelial e migração transendotelial, vieram de estudos *in vivo*, nos quais ela ativa independentemente cada tipo de leucócito e célula endotelial<sup>(17)</sup>. Neutrófilos e monócitos expostos a He, co-culturados com células endoteliais, englobam mecanismos que envolvem peróxidos de hidrogênio extracelular. A He induz leucócitos e adesão endotelial, migração transendotelial de leucócitos e lesão endotelial mediada por leucócitos, que seletivamente muda o padrão de expressão da proteína de quimioatração de monócitos (MCP-1) e interleucinas; estas sinalizam neutrófilos e respostas celulares com liberação de citocinas e agonistas inflamatórios como fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )<sup>(17)</sup>. Existe ainda muito a ser estudado sobre a influência da He na função das células sanguíneas e endotélio vascular. Uma hipótese para a associação entre homocisteína e doença vascular é exemplificada na Figura 3<sup>(17)</sup>. Se a He é um fator de risco ou uma consequência da DAC ainda está para ser definido. Estudo prospectivo, envolvendo pacientes que sofreram eventos por DAC e IAM não-fatal com ou sem história de doença cardíaca conhecida, não manteve a hipótese de que a concentração elevada de He sérica seja um fator de risco para eventos coronarianos em populações livres de doença cardíaca. Entretanto, sugere-se que HHe moderada seja preditiva de evento coronariano secundário em homens com doença cardíaca, possivelmente como consequência de achados ateroscleróticos<sup>(39)</sup>.

O efeito funcional da He é pouco conhecido, entretanto seu efeito direto, assim como o da homocistina (sua forma oxidada) nas propriedades eletrofisiológicas do coração, agudamente inibe os canais de cálcio em miócitos ventriculares por mecanismos envolvendo tióis livres, e a elevação de ambos pode contribuir para alterações de repolarização da fibra cardíaca<sup>(59)</sup>.

## Hiper-homocisteinemia e doenças hepáticas

Os tecidos responsáveis pela síntese e a secreção de He para o plasma não são bem conhecidos. Sua síntese tem sido demonstrada pelas células endoteliais da veia umbilical em humanos<sup>(71)</sup>, células de linfoma de murinos<sup>(10)</sup>, fibroblas-

tos humanos<sup>(12)</sup> e células hepáticas de ratos em cultura<sup>(11)</sup>, porém o quanto cada célula participa na síntese de He plasmática tem sido discutido.

O fígado, principal órgão no metabolismo de aminoácidos, secreta enzimas envolvidas no ciclo da metionina (via transulfuração)<sup>(20)</sup>. O metabolismo da He no fígado de ratos foi determinado e está significativamente reduzido no plasma de ratos recebendo dieta hiperprotéica suplementada com serina quando comparado à dieta controle<sup>(63)</sup>.

A interrelação entre a He e o fígado vem alcançando importância nos dias atuais, uma vez que alterações das lipoproteínas são comuns em pacientes com doença hepática crônica, como hipercolesterolemia na cirrose biliar primária<sup>(3)</sup>.

A HHe severa por deficiência de CβS leva a uma série de manifestações clínicas como aterosclerose, trombose, retardo mental, osteoporose e anomalia esquelética, e os pacientes desenvolvem esteatose hepática, caracterizada pelo aumento de hepatócitos que se tornam multinucleados, contendo vacúolos de gordura na forma de microvesícula<sup>(25)</sup>. Camundongos homocigotos portadores de deficiência de CβS apresentam HHe severa e desenvolvem esteatose hepática<sup>(75)</sup>. O mecanismo fisiopatológico da esteatose hepática na HHe poderia ser explicado da seguinte maneira: o retículo endoplasmático sob estresse induzido pela He ativa a transcrição de genes responsáveis pela lipogênese e contribui para o aparecimento dessa lesão hepática. Entretanto, não se sabe até que ponto a He altera a expressão de genes envolvidos na biossíntese de colesterol e triglicérides, ou influencia, *in vivo*, o metabolismo dos lípidos<sup>(26)</sup>.

Na doença hepática crônica, o *clearance* de metionina e o nível plasmático de He estão aumentados e os cirróticos apresentam menor incidência de doença arterial coronária, levantando a hipótese de que o baixo risco de DAC em pacientes com doença hepática crônica pode estar relacionado com baixos níveis plasmáticos de He<sup>(36)</sup>. Outros fatores desconhecidos devem estar envolvidos nessa complexa interação, uma vez que níveis basais e pós-metionina de He e alterações de lipoproteínas foram determinados em pacientes com doença hepática crônica (hepatocelular e colestática) mas não se correlacionaram<sup>(3)</sup>.

A cirrose é caracterizada por marcada redução da S-adenosil-L-metionina, elevação do *clearance* de metionina e diminuição dos níveis de He<sup>(16, 34)</sup>.

## Homocisteína e fator von Willebrand

O endotélio, principal órgão endócrino do organismo, tem grande importância em doenças degenerati-

vas e inflamatórias. Entre os métodos para aquilatar a disfunção endotelial, o fator von Willebrand (fvW) tem se mostrado muito eficiente e com ótima sensibilidade<sup>(5, 29, 53)</sup>.

Células endoteliais e megacariócitos sintetizam, armazenam e secretam o fvW<sup>(36, 61)</sup>. Quando há estímulo ou lesão das células endoteliais sua secreção aumenta, podendo ser duas a dez vezes maior em indivíduos doentes. O fvW liga-se ao colágeno e a outros componentes da parede vascular, servindo de mediador de adesão de plaquetas ao subendotélio do vaso lesado<sup>(49)</sup>. A lesão vascular expõe a matriz de colágeno subendotelial que liga-se ao fvW circulante no plasma, que por sua vez liga-se à porção extracelular de glicoproteínas da membrana de plaquetas, cuja porção intracelular está ligada à filamina do citoesqueleto plaquetário. Tal interação, conhecida por adesão plaquetária, é suficiente para deflagrar os fenômenos da contração celular e da alteração conformacional<sup>(22, 31, 56)</sup>.

No diabetes *mellitus*, fatores genéticos e bioquímicos levam à disfunção endotelial precoce e determinam início e progressão da doença vascular, caracterizada por micro e macroangiopatia. Tentou-se determinar o quanto a He estava associada à disfunção endotelial em ratos diabéticos e não-diabéticos e se a disfunção poderia ser estimada pelos níveis plasmáticos de fvW e concluiu-se que a relação entre He e aterotrombose não pode ser explicada pela associação entre He e fvW<sup>(2)</sup>. Na busca de um marcador da lesão endotelial, tanto fvW como He passam a ter interesse, não apenas científico mas principalmente clínico, como marcadores séricos importantes de disfunção endotelial que necessitam maiores investigações.

## Tratamento da hiper-homocisteinemia

O tratamento da HHe varia de acordo com a causa subjacente. A normalização dos níveis de He ocorre dentro de quatro a seis semanas após o início do tratamento. O tratamento é barato e seguro, porém as doses mínimas efetivas de vitaminas e ácido fólico ainda não foram estabelecidas.

1. Vitaminas: indivíduos que apresentam defeitos funcionais graves da MS ou mutação termolábil da MTHFR não respondem ao tratamento com vitaminas. Nesses casos, suplemento com betaína e/ou metionina devem ser realizados juntamente com ácido fólico<sup>(18, 24)</sup>. Suplementação de metionina com doses de 75mg/kg/dia diminui a concentração de He a níveis basais após dez dias. Isso significa que dieta rica em metionina só

diminui a concentração de He se a dose for igual ou superior a cinco vezes a dose habitual e por período de tempo prolongado<sup>(74)</sup>.

2. Vitamina B<sub>6</sub> (piridoxina): reduz a HHe apenas após sobrecarga em indivíduos com deficiência de vitamina B<sub>6</sub> ou heterozigotos com deficiência para CβS. Reposição com piridoxina isolada não corrige a HHe de jejum, alcançando melhores resultados quando associada com folato. As doses recomendadas variam entre 3-15mg/dia, entretanto, para tratamento da HHe moderada são necessárias doses entre 10-50mg/dia. Altas doses de piridoxina devem ser empregadas para correção de deficiência da CβS, porém se usadas por período de tempo prolongado e em doses superiores a 400mg/dia podem causar neuropatia periférica sensitiva. Cinquenta por cento dos indivíduos homozigotos para mutação CβS respondem ao tratamento com piridoxina. Para indivíduos que não respondem ao uso de piridoxina isolada, o tratamento deve ser combinado com folato, betaína e dieta pobre em metionina (estímulo a remetilção). Portadores da mutação G<sub>919</sub>A, ao contrário daqueles com mutação T<sub>833</sub>C<sup>(6, 18)</sup> não respondem a tratamento com vitamina B<sub>6</sub>.
3. Vitamina B<sub>12</sub> (cianocobalamina): só é eficaz para repor a deficiência de vitamina B<sub>12</sub> na dose de 0,4-2mg/dia<sup>(18)</sup>. Associação com ácido fólico na dose de 0,5mg/dia leva a queda adicional de 7% nos níveis de He<sup>(58)</sup>.
4. Ácido fólico: é um co-fator importante na metilação da homocisteína para metionina que reduz a HHe de jejum e após sobrecarga, inclusive em portadores de deficiência parcial da CβS e da MTHFR. Nível sérico de folato tem associação inversa com a He tanto em indivíduos saudáveis como em doentes, e é o único tratamento efetivo para reduzir a He plasmática em saudáveis. A menor dose efetiva e a duração do tratamento com ácido fólico ainda não foram estabelecidas, porém 0,5g/dia parece reduzir a HHe de jejum e pós-sobrecarga<sup>(18)</sup>. Doses diárias de 250 e 500mg diminuem a

concentração de He plasmática total em 11% e 22%, respectivamente, e 250mg adicionados à ingesta diária de folatos leva à diminuição significativa da concentração de He plasmática total em mulheres jovens e saudáveis<sup>(7)</sup>. Deve-se corrigir a deficiência de vitamina B<sub>12</sub> antes da suplementação com folato, uma vez que o ácido fólico em altas doses pode exacerbar distúrbios neurológicos subjacentes<sup>(58)</sup>. Portadores de DAC que recebem ácido fólico *versus* placebo reduziram os níveis plasmáticos de He e apresentaram tendência à melhora da função endotelial<sup>(66, 71)</sup>.

5. Proteínas: consumo excessivo de proteínas animais ricas em metionina pode aumentar a He de jejum e pós-sobrecarga, principalmente em indivíduos com deficiência de piridoxina e níveis adequados de ácido fólico e vitamina B12. A suplementação de metionina está indicada nas deficiências da via da remetilção<sup>(18)</sup>.

## Conclusão

Associação entre hiper-homocisteinemia e doença arterial, principalmente coronária, tem se mostrado importante, sendo a homocisteína um dos fatores de risco que deve ser sempre levado em consideração. A determinação da He plasmática contribui para identificação de pacientes com elevado risco cardiovascular em populações de hipertensos, diabéticos, dislipêmicos, tabagistas e obesos. A terapêutica, fundamentada em suplementação de ácido fólico e vitaminas B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub>, tem se mostrado eficiente em reduzir os valores de He plasmática a níveis não-significantes para risco de doença arterial. Entretanto, apesar de as conseqüências clínicas da hiper-homocisteinemia ainda não terem sido bem estabelecidas, para colocar a determinação dos níveis de He plasmática e a suplementação com ácido fólico na rotina de pacientes com risco elevado há necessidade de trabalhos randomizados, controlados e com casuísticas maiores.

## Referências

1. BARBE, F. et al. Detection of moderate hyperhomocysteinemia: comparison of the Abbott fluorescence polarization immunoassay with the Bio-Rad and SBD-F high-performance liquid chromatographic assays. *Amino Acids*, v. 20, n. 4, p. 435-40, 2001.
2. BECKER, A. 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*, v. 30, n. 9, p. 763-70, 2000.
3. BEN-ARI, Z. et al. Basal and post-methionine serum homocysteine and lipoprotein abnormalities in patients with chronic liver disease. *J Investig Med*, v. 49, n. 4, p. 325-9, 2001.
4. BOERS, G. H. et al. Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. *NEJM*, v. 313, p. 709-15, 1985.



5. BONEU, B. et al. Fator VIII complex and endothelial damage. *Lancet*, v. 1430, 1975.
6. BOUSHEY, D. G. et al. Effect of various regimens of vitamin B<sub>12</sub> and folic acid on mild hyperhomocysteinemia in vascular patients. *Inherited Met Dis*, v. 17, p. 159-62, 1994.
7. BROUWER, I. A. et al. Low-dose folic acid supplementation decreases plasma homocysteine concentrations: a randomized trial. *IIHJ*, p. S56-S58, 2000.
8. CARSON, N.A. J.; NEIL, D.W. Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland. *Arch Dis Child*, v. 37, p. 505-13, 1962.
9. CHEN, Z.; BONERJEE, R. Purification of soluble cytochrome B5 as a component of the reductive activation of porcine methionine synthase. *J Biol Chem*, v. 273, p. 26248-55, 1998.
10. CHRISTENSEN, B. et al. Homocysteine remethylation during nitrous oxide exposure of cells cultured in media containing various concentrations of folates. *J Pharmacol Exp Ther*, v. 261, p. 1096-105, 1992.
11. CHRISTENSEN, B. et al. Homocysteine export from cells cultured in the presence of physiological or superfluous levels of methionine loading in non-transformed, transformed, proliferating and quiescent cells in culture. *J Cell Physiol*, v. 146, n. 1, p. 52-62, 1991.
12. CHRISTENSEN, B.; UELAND, P. M. Methionine synthase inactivation by nitrous oxide during methionine loading of normal human fibroblasts. Homocysteine remethylation as determinant of enzyme inactivation and homocysteine export. *J Pharmacol Exp Ther*, v. 267, n. 3, p. 1298-303, 1993.
13. COOPER, A. J. L. Biochemistry of sulfur containing amino acids. *Annu Rev Biochem*, v. 52, p. 187-222, 1983.
14. CRUZ, E. N. et al. Padronização da dosagem de homocisteína plasmática por cromatografia líquida de alta pressão e aplicação em pacientes com doença arterial coronariana. *J Bras Patol*, v. 36, n. 3, p. 166-73, 2000.
15. DE VIGNEAUD, V. E. Trail of research in sulfur chemistry and metabolism, and related fields. Ithaca, N.Y.: Cornell University Press, 1952. In: CARSON, N. A. J.; NEIL, D. W. Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland. *Arch Dis Child*, v. 37, p. 505-13, 1962.
16. DUCE, A. M. et al. S-adenosyl-L-methionine synthetase and phospholipid methyltransferase are inhibited in humans cirrhosis. *Hepatology*, v. 8, p. 65-8, 1988.
17. DUDMAN, N. P. B. An alternative view of homocysteine. *Lancet*, v. 354, p. 2072-4, 1999.
18. DURAND, P. et al. Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. *Lab Invest*, v. 81, n. 5, p. 645-72, 2001.
19. EVANS, R. W. et al. Homocysteine and risk of cardiovascular disease in the multiple risk factor intervention trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, v. 17, p. 1947-53, 1997.
20. FABRE, E. et al. Effects of levofolinic acid on plasma homocysteine concentrations in healthy and young women in preconceptional care. *Med Clin (Barc)*, v. 117, n. 6, p. 211-5, 2001.
21. FINKELSTEIN, J. D. The metabolism of homocysteine: pathways and regulation. *Eur J Pediatr*, v. 157, suppl. 2, 1998.
22. FIORINI, V. C. C. et al. Hemostasia: fisiologia e farmacologia. *Rev Bras Clin Terap*, v. 27, n. 2, p. 71-9, 2001.
23. FONSECA, V.; GUBA, S. C.; FINK, L. M. Hyperhomocysteinemia and endocrine system: implications for atherosclerosis and thrombosis. *Endocrine Reviews*, v. 20, n. 5, p. 738-59, 1999.
24. GAMBHIR, D. S.; GAMBHIR, J. K. Clinical spectrum and diagnosis of homocysteinemia. *Indian J Heart*, p. S27-30, 2000.
25. GAULL, G.; STURMAN, J. A.; SCHAFFNER, F. Homocystinuria due to cystathionine  $\beta$  synthase deficiency: enzymatic and ultrastructural studies. *J Pediatr*, n. 84, p. 381-90, 1974.
26. GEOFF, H. W. et al. Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress causes deregulation of the cholesterol and triglyceride biosynthetic pathways. *J Clin Invest*, v. 107, n. 10, 2001.
27. GERITSEN, T.; WAISMAN, H. A. Homocystinuria, an error in the metabolism of methionine. *Pediatrics*, n. 33, p. 423-20, 1964.
28. GRAHAM, I. M. et al. The European concerted action project plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA*, n. 277, p. 1775-81, 1997.
29. GREAVES, M. et al. Changes in the factor VIII complex in diabetic ketoacidosis: evidence of endothelial cell damage? *Diabetologia*, n. 30, p. 160-5, 1987.
30. GUPTA, V. J.; WILCKEN, D. E. L. The detection of cysteine-homocysteine mixed disulphide in plasma of normal fasting man. *Eur J Clin Invest*, n. 8, p. 205-7, 1978.
31. GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Hemostase e coagulação sanguínea. In: GUYTON, A. C.; HALL, J. E. *Tratado de Fisiologia Médica*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.
32. HANKEY, G. J.; EIKELBOOM, J. W. Homocysteine and vascular disease. *IIHJ*, v. 52, p. S18-26, suppl., 2000.
33. HOROWITZ, J. H. et al. Evidence of impairment of transsulfuration pathway in cirrhosis. *Gastroenterology*, n. 81, p. 668-75, 1981.
34. HOWEL, W. L.; MANION, W. C. The low incidence of myocardial infarction in patients with portal cirrhosis of the liver: a review of 639 cases of cirrhosis of the liver from 17,731 autopsies. *Am Heart J*, n. 60, p. 341-8, 1960.
35. JACQUES, P. F. et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation*, n. 93, p. 7-9, 1996.
36. JAFFE, E. A.; HOYER, L. W.; NACHMAN, R. L. Synthesis of von Willebrand factor by cultured human endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci*, n. 71, p. 1906-9, 1974.
37. KANG, S. S.; WONG, P. W. K.; MALINOW, M. R. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr*, n. 12, p. 279-88, 1992.
38. KAPRAL, A. et al. Homocysteinemia and ovariectomy-initial experience with functional monitoring. *Ceska Gynekol*, n. 67, v. 6, p. 328-32, 2002.
39. KNEKT, P. et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor or a consequence of coronary heart disease? *Arch Intern Med*, n. 161, v. 13, p. 1589-94, 2001.
40. LUSSIER-CANCAN, S. et al. Plasma total homocysteine in health subjects: sex-specific relation with biological trials. *Am J Clin Nutr*, n. 64, p. 587-93, 1996.
41. MA, J. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism plasma folate, homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *Circulation*, n. 44, p. 2410-16, 1996.
42. MALINOW, M. R. Plasma homocyst(e)ine and arterial occlusive diseases: a mini-review. *Clin Chem*, n. 40, p. 173-6, 1994.

43. MALINOW, M. R. et al. Reduction of plasma homocyst(e)ine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. *NEJM*, n. 338, p. 1009-15, 1998.
44. MAYER, E. L.; JACOBSEN, D. W.; ROBINSON, K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *JACC*, n. 27, p. 517-27, 1996.
45. McCULLY, K. S. Homocysteine and vascular disease. *Nat Med*, n. 2, p. 386-9, 1996.
46. McCULLY, K. S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol*, n. 56, p. 111-28, 1969.
47. MILLER, J. W. et al. Vitamin B-6 deficiency vs. folate deficiency: comparison of responses to methionine loading in rats. *Am J Clin Nutr*, n. 59, p. 1033-9, 1994.
48. MOSHAROV, E.; CRANFORD, M. R.; BENERJEE, R. The quantitatively important relationship between homocysteine metabolism and glutathione synthesis by the transsulfuration pathway and its regulation by redox changes. *Biochemistry*, n. 39, p. 13005-11, 2000.
49. MOSHER, D. F. Disorders of blood coagulation. In: WYNGAARDEN, J. B.; SMITH, L. H.; BENNET, J. C. *Cecil textbook of medicine*. 19<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Company, 1996.
50. MUDD, S. H. et al. Homocystinuria: an enzymatic defect. *Science*, n. 143, p. 1443-5, 1964.
51. NAIR, K. G. et al. The genetic basis of hiperhomocysteinemia. *IHJ*, n. 52, p. S16-7, suppl., 2000.
52. NETO, J. R. F.; CHAGAS, A. C. P. A homocisteína como fator de risco coronariano. *Atherosclerosis*, n. 12, v. 1, p. 20-5, 2001.
53. NILSSON, T. K.; LÖFVENBERG, E. Decreased fibrinolytic capacity and increased von Willebrandt factor as indicators of endothelial cell dysfunction in patients with lupus anticoagulants. *Clin Rheumatol*, n. 8, p. 58-63, 1989.
54. NYGARD, O. et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*, n. 337, p. 230-6, 1997.
55. PFEIFFER, C. M.; HUFF, D. L.; GUNTER, E. W. Rapid and accurate HPLC assay for plasma total homocysteine and cysteine in a clinical laboratory setting. *Clin Chem*, n. 45, p. 290-2, 1999.
56. RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. *Farmacologia*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.
57. SELHUB, J. et al. Vitamin states and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA*, n. 270, p. 2693-8, 1993.
58. SHAIKH, A. Nutritional supplementation in the management of hyperhomocyst(e)inemia: an update. *IHJ*, n. 52, p. S31-4, suppl., 2000.
59. SHONTZ, R. D. et al. Inhibition of K<sup>+</sup> currents by homocysteine in rat ventricular myocytes. *J Cardiovasc Electrophysiol*, n. 12, v. 2, p. 183-4, 2001.
60. SILBERG, J. et al. Gender differences and other determinants of the rise in plasma homocysteine after L-methionine loading. *Atherosclerosis*, n. 133, p. 105-10, 1997.
61. SPORN L. A. et al. Biosynthesis of von Willebrand protein by human megakaryocytes. *J Clin Invest*, n. 76, p. 1102-6, 1985.
62. STAMPFER, M. J. et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA*, n. 268, p. 877-81, 1992.
63. STEAD, L. M.; BROSANAN, M. E.; BROSANAN, J. T. Characterization of homocysteine metabolism in the rat liver. *Biochem J*, n. 350, v. 3, p. 685-92, 2000.
64. STEINBERG, D. et al. Modifications of low-density lipoprotein that increases its atherogenicity. *NEJM*, n. 320, p. 915, 1989.
65. SVARDAL, A. M. et al. Disposition of homocysteine in rat hepatocytes and in non-transformed and malignant mouse embryo fibroblasts following exposure to inhibitors of S-adenosilhomocysteine catabolism. *Cancer Res*, n. 46, p. 5095-100, 1986.
66. THAMBYRAJAH, J. et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid on endothelial function in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, v. 37, n. 7, p. 1858-63, 2001.
67. TOBARU, B. K.; MARTINEZ-VARGAS, A. Z.; BOLOGNESI, E. R. Valores referenciales de homocisteína plasmática en adultos aparentemente sanos de Lima-Perú. *Diagnóstico*, v. 41, n. 1, 2002.
68. TSAI, M. Y. et al. Molecular and biochemical approaches in the identification of heterozygotes for homocystinuria. *Atherosclerosis*, n. 22, p. 69-77, 1996.
69. TSAI, M. Y. et al. Amplification refractory mutation system to identify mutations in cystationine β-synthase deficiency. *Clin Chem*, n. 41, p. 1775-7, 1995.
70. UELAND, P. M.; REFSUM, H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease and drug therapy. *J Lab Clin Med*, n. 114, v. 5, p. 473-501, 1989.
71. VAN DER MOLEN, E. F. et al. The effect of folic acid on the homocysteine metabolism in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs). *Eur J Clin Invest*, v. 26, n. 4, p. 304-9, 1996.
72. VON ECKARDSTEIN, A. et al. Effects of age, lipoproteins and hemostatic parameter on the role of homocysteinemia as a cardiovascular risk factor in men. *Arterioscler Thromb*, n. 14, p. 460-4, 1994.
73. WALD, N. J. et al. Homocysteine and ischemic heart disease: results of a prospective study with implications regarding prevention. *Arch Int Med*, n. 158, p. 862-7, 1998.
74. WARD, M. et al. Effect of supplemental methionine on plasma homocysteine concentrations in healthy men: a preliminary study. *Int J Vitam Nutr Res*, n. 71, v. 1, p. 82-6, 2001.
75. WATANABE, M. Mice deficient in cystationine B-syntase: animal models for mild and severe homocyst(e)inemia. *Proc Natl Acad Sci*, n. 92, p. 1585-9, 1995.
76. WILCKEN, D. E.; WILCKEN, B. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest*, n. 57, p. 1079-82, 1976.

**Endereço para correspondência**

Lindalva Batista Neves  
 Disciplina de Clínica Médica do  
 Departamento de Medicina da UNIFESP  
 Rua Pedro de Toledo 920 – Vila Clementino  
 CEP 04039-002 – São Paulo-SP  
 Tel.: (11) 5573-7180  
 e-mail: Lindy@climed.epm.br