

Hiper-Homocisteinemia como Fator de Risco para Doença Aterosclerótica Coronariana em Idosos

Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor for Coronary Atherosclerotic Diseases in the Elderly

Claudia Felícia Gravina-Taddei, Michel Batlouni, Camila Sarteschi, Valéria T. Baltar, Nívea A. C. Salvarini, Marcelo C. Bertolami, José Eduardo M. R. Sousa
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - São Paulo, SP

OBJETIVO

Investigar se a hiper-homocisteinemia é fator de risco independente para doença aterosclerótica coronariana em idosos.

MÉTODOS

Estudo caso-controle com 172 idosos, 88 pertencentes ao grupo controle e 84 ao grupo caso, que apresentavam cineangiogramia solicitada por indicações clínicas. Angiografia coronariana quantitativa foi realizada em 91% dos pacientes. Homocisteinemia foi avaliada sob forma contínua e categorizada, por análise univariada e multivariada.

RESULTADOS

Quando analisada sob forma contínua, verificou-se que, na análise univariada, os idosos do grupo caso apresentaram média de níveis de homocisteinemia significativamente mais elevada que a dos idosos do grupo controle ($14,33 \pm 4,59 \mu\text{mol/l}$ versus $11,99 \pm 4,59 \mu\text{mol/l}$, $p=0,015$). Na análise multivariada, a homocisteinemia sob forma contínua associou-se a razão de risco para doença arterial coronariana de 1,07 a cada aumento de $1 \mu\text{mol/l}$ de nível de homocisteína. Aumento de $5 \mu\text{mol/l}$ correspondeu a razão de risco de 1,40. Quando analisada sob forma categorizada, definiu-se como hiper-homocisteinemia os valores encontrados acima do percentil 75 do grupo controle ($14 \mu\text{mol/l}$). Hiper-homocisteinemia foi encontrada em 34% dos idosos, sendo 37,3% no grupo controle e 62,7% no grupo caso ($p=0,009$). Na análise multivariada, a hiperhomocisteinemia constituiu fator de risco independente para doença aterosclerótica coronariana em idosos, com razão de risco para doença arterial coronariana de 2,03, intervalo de confiança 95%, 1,02-4,03.

CONCLUSÃO

Hiper-homocisteinemia foi fator de risco independente para doença arterial coronariana em idosos.

PALAVRAS-CHAVE

hiper-homocisteinemia, homocisteína, idoso, octogenário, fator de risco, doença arterial coronariana

OBJECTIVE

To investigate whether hyperhomocysteinemia is an independent risk factor for atherosclerotic disease in elderly individuals.

METHODS

A case-control study with 172 elderly individuals, 88 belonging to control group and 84 to case group, who showed coronary angiography requested for clinical indications. Quantitative coronary angiography was performed in 91% of the patients. Homocysteinemia was assessed in a continuous and categorized way, through univariate and multivariate analysis.

RESULTS

When analyzed continuously, in univariate analysis, it was verified that case group elderly individuals showed an average homocysteinemia levels significantly higher than the control group individuals' ($14.33 \pm 4.59 \mu\text{mol/l}$ against $11.99 \pm 4.59 \mu\text{mol/l}$, $p=0.015$). In multivariate analysis, continuous homocysteinemia was associated to the risk rate for coronary artery disease of 1.07 for each $1 \mu\text{mol/l}$ increase of homocysteine level. Na increase of $5 \mu\text{mol/l}$ corresponded to the risk rate of 1.40. When analyzed in categorized way, the values found over percentile 75 of control group ($14 \mu\text{mol/l}$) were defined as hyperhomocysteinemia. Hyperhomocysteinemia was found in 34% of elderly individuals, being 37.3% in control group and 62.7% in case group ($p=0.009$). In multivariate analysis, hyperhomocysteinemia constituted an independent risk factor for coronary atherosclerotic disease for elderly individuals, with a risk rate for coronary artery disease of 2.03, confidence interval 95%, 1.02-4.03.

CONCLUSION

Hyperhomocysteinemia was an independent risk factor for coronary artery disease in elderly individuals.

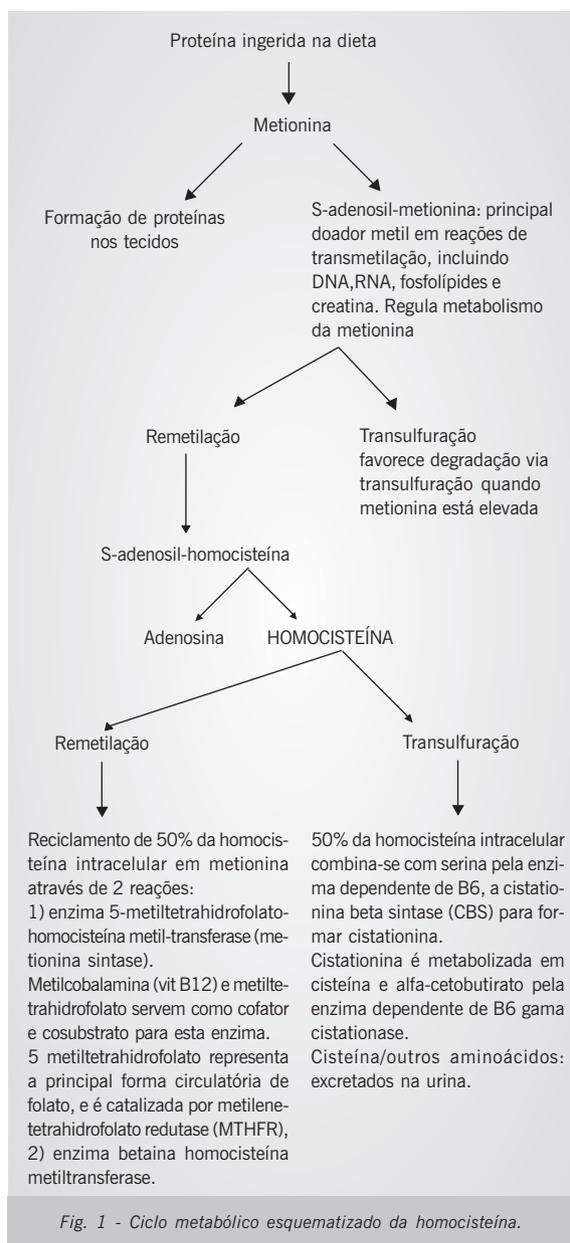
KEY WORDS

hyperhomocysteinemia, homocysteine, elderly, octogenarian, risk factor, coronary artery disease

Correspondência: Claudia Felícia Gravina-Taddei • Rua Padre João Manoel, 188/41 - 01411-000 - São Paulo, SP
E-mail: clau-gravina@hotmail.com, cgtaddei@lee.dante.br
Enviado em: 10/07/2003 - Aceito em: 04/03/2005.

A principal causa de mortalidade e morbidade entre os idosos é a doença cardiovascular¹ e, em particular, a doença aterosclerótica coronariana, responsável por metade das mortes e deficiências do grupo dos idosos com mais de 80 anos². Embora apenas 20 a 30% dos idosos apresentem manifestações clínicas de doença coronariana, cerca de 70% das pessoas com mais de 70 anos apresentam aterosclerose coronariana à necropsia³. Numerosos são os fatores que podem contribuir para a doença arterial coronariana, tais como hipertensão arterial, dislipidemia, tabagismo, obesidade, sedentarismo, diabetes. Entretanto, novos fatores de risco vêm sendo detectados. Entre estes, encontra-se a hiperhomocisteinemia.

Homocisteína é um aminoácido contendo enxofre, formado durante o metabolismo da metionina. Segue dois caminhos finais: parte retorna para formação de metionina



e parte é excretada na urina⁴ (fig. 1). Assim, a homocisteína, que faz parte do ciclo da metionina, contribui, ao mesmo tempo, para sua manutenção (metionina e homocisteína são precursoras uma da outra). Distúrbio em qualquer etapa desse metabolismo induz à elevação de homocisteína⁵.

Em 1969, Mc Cully e cols. identificaram a importância clínica de hiper-homocisteinemia, sugerindo, pela primeira vez, a ligação entre distúrbio metabólico genético, provocado por deficiência homozigótica de cistationina B-sintase, e aparecimento de aterosclerose precoce em crianças submetidas à necropsia⁶. A deficiência homozigótica de cistationina B-sintase associou-se a níveis elevados (>100 $\mu\text{mol/l}$) de homocisteína plasmática e urinária, acompanhados por aterosclerose difusa, levando ao aparecimento, em crianças, de doença aterosclerótica coronariana, doença vascular periférica e acidente vascular cerebral. Observou-se, ainda, que indivíduos com elevação apenas moderada de níveis de homocisteína apresentavam também risco aumentado de doença cardiovascular. Este aumento moderado resultava de deficiência heterozigótica de cistationina B-sintase (CBS) ou de metilene-tetra-hidrofolato redutase (MTHFR), enzima envolvida na remetilação de homocisteína em metionina.

Além dos fatores congênitos (deficiência homozigótica ou heterozigótica de CBS, e heterozigótica de MTHFR), outros fatores podem provocar elevação da homocisteinemia em menor proporção, tais como os nutricionais (déficit de vitaminas B6, B12 e folato), os fisiológicos (idade, sexo)⁷, estilo de vida (tabagismo⁸, uso excessivo de café⁹, uso de álcool¹⁰, sedentarismo¹⁰), a ação de alguns fármacos (óxido nítrico, isoniazida, teofilina, carbamazepina, metotrexate, niacina, colestiramina)^{11,12}, algumas doenças (insuficiência renal crônica¹³, psoríase). Considera-se, ainda, que pode ocorrer diminuição relacionada ao envelhecimento na atividade de enzimas responsáveis pelo metabolismo da homocisteína¹⁴. Sugeriu-se também que mudanças vasculares são induzidas pela própria homocisteína¹⁵.

Os mecanismos de ação pelos quais a hiper-homocisteína provocaria efeitos deletérios ainda não estão elucidados. Acredita-se que disfunção endotelial, proliferação de células lisas vasculares e distúrbios da coagulação¹⁶⁻¹⁹, constituam fatores importantes nesse processo.

A associação entre concentração de homocisteína plasmática e aterosclerose tem sido investigada em alguns estudos clínicos²⁰⁻²⁷, com resultados controversos. Essa discordância existente na literatura médica atraiu atenção para a pesquisa da hiper-homocisteinemia como fator de risco independente para doença coronária em idosos.

Outros pontos de discordância entre os autores são os limites da variação normal da concentração plasmática de homocisteína na população em geral e a definição de hiperhomocisteinemia. Alguns autores sugeriram que estes valores podem variar em diversos países, sendo recomendável que cada país determine seus próprios

valores de normalidade. No Japão, por exemplo, valores médios de homocisteína, em pessoas saudáveis, é de 6 $\mu\text{mol/l}$, e na África do Sul, de 13 $\mu\text{mol/l}$ 28.

A definição de hiper-homocisteinemia em uma população é realizada usando um ponto de corte arbitrário, por exemplo, acima do percentil ⁹⁵, método similar aos métodos iniciais de avaliação dos níveis de colesterol e hipertensão arterial^{29,30}. De acordo com alguns, os limites “normais” da homocisteína sanguínea oscilam entre 5 e 15 $\mu\text{mol/l}$ ^{31,32}. De acordo com outros, o valor médio para a homocisteína plasmática gira em torno de 9 a 10 $\mu\text{mol/l}$ ^{33,34}. Valores iguais ou maiores que 16 $\mu\text{mol/l}$ são, arbitrariamente, denominados de hiper-homocisteinemia, que pode ser moderada (16-30 $\mu\text{mol/l}$), intermediária (31-100), ou grave (> que 100 $\mu\text{mol/l}$). Entre os idosos, os limites da variação normal não estão ainda estabelecidos.

MÉTODOS

Foi realizado estudo tipo caso-controle, com coleta de dados em 172 pacientes, com idade igual ou superior a 65 anos e cineangiogramia recente. Os dados foram coletados mediante análise de cineangiogramia, anamnese, questionário, exame físico, medidas antropométricas e exames de sangue. Angiografia quantitativa coronária “off-line”, utilizando o programa Quantitative Coronary Angiography-Cardiovascular Measure System (QCA-CMS) da Medical Imaging System, versão 5.1 e 3.0, foi realizada em 91% dos idosos.

Os critérios de inclusão foram: a) Casos: representados por idosos que apresentaram DAC comprovada por cineangiogramia, com lesão de 70% a 100% em uma ou mais artérias principais (tronco de coronária esquerda, artéria descendente anterior artéria coronária direita, artéria circunflexa). A magnitude da lesão foi confirmada por observador devidamente capacitado, por meio de análise quantitativa “off-line”, utilizando o programa QCA-CMS, b) Controles: representados por idosos que não apresentavam lesões obstrutivas à cineangiogramia ou que apresentavam, em ramo secundário, discretas irregularidades parietais ou lesão única inferior a 30%, mensurada por angiografia quantitativa off-line.

A análise pela angiografia quantitativa foi realizada em porções iniciais, médias e distais de tronco de coronária esquerda, artéria descendente anterior, artéria septal, artérias diagonais, artéria circunflexa, artérias marginais, ramo atrioventricular da artéria circunflexa, artéria coronária direita, artéria ventricular posterior, artéria descendente posterior e fração de ejeção de ventrículo esquerdo.

Os idosos realizaram cineangiogramia por motivos diversos, tais como investigação de precordialgia, valvopatias ou arritmias.

Os critérios de exclusão foram: uso habitual de vitaminas; neoplasias; falta de compreensão do protocolo;

antecedente de revascularização miocárdica ou angioplastia; insuficiência coronariana aguda nos últimos 30 dias; creatinina sérica maior que 2 mg/dl; acidente vascular cerebral.

Foram dosados no sangue homocisteína, glicose, triglicérides, colesterol total, HDL colesterol (cálculo de LDL colesterol pela fórmula de Friedewald), creatinina, hemograma, albumina, TSH, T4 livre.

A homocisteinemia foi dosada por imunoensaio de fluorescência polarizada (FPIA), utilizando-se o aparelho AXSYM, da Abbott, devidamente validado por correlação com o ensaio Imx[®] Homocisteína, utilizando-se a análise de regressão linear³⁵. Por sua vez, o ensaio Imx[®] Homocisteína foi devidamente validado com o método tradicional da cromatografia líquida de alta performance (HPLC)³⁶.

O material colhido para dosagem de homocisteinemia foi colocado em tubo seco, sem anticoagulante, e centrifugado em período inferior a 30 minutos³⁷, no próprio local da coleta, para separar os glóbulos vermelhos do soro. O soro resultante foi colocado em criotubos de 2 ml. Foi, então, transportado para o laboratório central e armazenado em refrigerador para posterior análise, à temperatura de 80 graus negativos. Após o descongelamento, as amostras foram completamente homogeneizadas por agitação, em baixa velocidade, e centrifugadas novamente, para livrar a amostra de qualquer interferência e assegurar a consistência dos resultados. A dosagem de homocisteína foi repetida em todas as amostras analisadas, com excelente reprodutibilidade, confirmando os resultados encontrados de acordo com o coeficiente de variação descrito para o método³⁸.

Variáveis do estudo: anamnese, exame físico, análise dos fatores de risco e dosagens sorológicas permitiram estabelecer diagnósticos de dislipidemia, hipertensão arterial, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, obesidade, tabagismo e sedentarismo, necessários para avaliação de hiper-homocisteinemia como fator de risco independente. Foram considerados hipertensos os idosos que faziam uso de medicação anti-hipertensiva e os que apresentavam pressão arterial elevada no dia da consulta, segundo consenso das Diretrizes em Cardiogeriatría da Sociedade Brasileira de Cardiologia³⁹ (pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg). Foram considerados portadores de dislipidemia os idosos que faziam uso de hipolipemiantes e os que apresentavam nível sérico de colesterol total elevado (≥ 200 mg/dl), de HDL colesterol reduzido (≤ 40 mg/dl), de LDL colesterol elevado (≥ 100 mg/dl) ou hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dl). O tabagismo foi avaliado segundo a classificação do idoso tabagista na época da consulta (independentemente do número de cigarros fumados), ex-tabagista (quem parou de fumar há pelo menos 3 meses), e não tabagista (quem nunca fumou). O idoso foi também avaliado como tabagista (fumante e ex-fumante) “versus” não tabagista (nunca fumou). A obesidade foi definida por três índices: índice de massa corpórea (IMC)⁴⁰, medida da circunferência abdominal⁴¹ e medida da relação cintura-quadril⁴².

Tabela I - Distribuição da idade, sexo e fatores de risco

	G Controle n (%)	G Caso n (%)	Total	p
Idade (anos)	65-88	65-86	65-88	0,405
Média ± DP	72,20±0,46	72,77±0,49	72,48±0,34	
Sexo				
Masculino	27 (30,7)	45 (53,6)	72 (41,9)	0,002*
Feminino	61 (69,3)	39 (46,4)	100 (58,1)	
Hipertensão Arterial	77 (87,5)	66 (78,6)	143 (83,1)	0,118
Dislipidemia	27 (30,7)	44 (52,4)	71 (41,3)	0,004*
Diabetes	19 (21,6)	29 (34,5)	48 (27,9)	0,059
Tabagismo				
Não tabagista (nunca fumou)	59 (67)	32 (38,1)	91 (52,9)	<0,001*
Tabagista (ex-fumante/fumante)	29 (33)	52 (61,9)	81 (47,1)	
Atividade física				
Sim	69 (78,4)	55 (65,5)	124 (72,1)	0,031*
Não	19 (21,6)	29 (34,5)	48 (27,9)	
Obesidade				
IMC ≥ 30 kg/m ²	29 (33)	24 (28,6)	53 (30,8)	0,534
Relação cintura-quadril	25 (28,4)	26 (31)	51 (29,7)	0,715
Homem >0,98 cm				
Mulher >0,90 cm				
Circunferência abdominal	53 (60,2)	51 (60,7)	104 (60,5)	0,948
Homem >102 cm				
Mulher >88 cm				
*p < 0,05.				

Para o idoso não ser considerado sedentário, era necessário a prática de pelo menos 15 minutos de atividade física programada, 3 vezes por semana⁴³. Diabetes mellitus foi diagnosticado pela glicemia de jejum >126 mg/dl, pelo uso de medicação hipoglicemiante ou diagnóstico prévio de diabetes.

Para a comparação dos grupos, foi utilizada, na análise univariada, o teste chi-quadrado para as variáveis categóricas e o teste t-Student para as variáveis contínuas. Nos casos em que não houve normalidade na distribuição dos dados, utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney. No caso de comparação de mais de duas médias (como no caso da “idade”) utilizou-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Na análise multivariada utilizou-se o modelo de regressão logística. Os critérios para inclusão das variáveis independentes no modelo de regressão foram os resultados da análise univariada e a relevância clínica. As variáveis independentes incluídas no modelo foram: sexo, faixa etária (65-74 anos, 75-79 anos, e ≥ 80 anos), sedentarismo, tabagismo (tabagista “versus” não tabagista), LDL colesterol elevado, HDL colesterol baixo, colesterol total elevado, hipertensão arterial, diabetes, obesidade (segundo IMC), homocisteinemia, creatinina sérica >1,4 mg/dl (sim “versus” não).

A observação dos níveis de homocisteína, dispostos de forma contínua na curva de frequência acumulada nos 2 grupos, permitiu identificar o ponto em que os níveis de homocisteinemia dos pacientes do grupo caso e controle mais se diferenciavam, o percentil 75. Assim, selecionamos o valor de homocisteinemia encontrado no percentil 75 da amostra em estudo, 14 $\mu\text{mol/l}$, como ponto de corte para categorização em hiper-homocisteinemia. Este valor coincide com o valor do percentil 80 da amostra de Robinson⁴⁴, escolhido arbitrariamente como ponto de corte para calcular a prevalência de hiper-homocisteinemia na população que estudou. Realizou-se, então, uma segunda análise univariada com teste chi-quadrado e uma segunda análise multivariada, com modelo de regressão logística, em que a hiper-homocisteinemia foi avaliada como variável categórica (≤ 14 e $> 14 \mu\text{mol/l}$). Os critérios para inclusão das variáveis independentes foram os resultados da análise univariada e a relevância clínica. Foram repetidas as variáveis independentes incluídas na análise anterior.

Foram considerados estatisticamente significantes os resultados cujos níveis descritivos (valores de p) foram inferiores a 0,05.

RESULTADOS

Foram analisados 172 pacientes com idade entre 65 e 88 anos, sendo 84 pertencentes ao grupo caso, e 88 ao grupo controle. A distribuição de idade, sexo e fatores de risco está exposta na tabela I.

Pacientes do grupo caso, além de apresentarem lesão grave em artérias principais, apresentavam outras lesões de grau diverso em ramos secundários. Pacientes do grupo controle apresentavam coronárias isentas de processo aterosclerótico à cineangiocoronariografia em 83% dos casos; apenas 15 pacientes apresentavam discretas irregularidades parietais ou lesão única de grau discreto (<30%) em ramo arterial secundário.

A angiografia coronariana quantitativa foi realizada em 91% dos pacientes, confirmando os dados cineangiocoronariográficos. Os principais diagnósticos encontrados foram: HAS (83,1%), insuficiência coronariana (50%, dos quais 25,6% já haviam sofrido infarto do miocárdio), dislipidemia (41%), diabetes mellitus (27,9%), arritmia (13,4%), disfunção ventricular esquerda segmentar ou difusa (57,1%), insuficiência cardíaca congestiva (4,1%), fibrilação atrial (5,2%), insuficiência mitral (3,5%), insuficiência aórtica (2,9%), estenose aórtica (5,2%), estenose mitral (1,2%), síncope (2,3%).

Os principais fármacos em uso foram: antiplaquetários (66,3%), inibidores de enzima de conversão (58,1%), diuréticos (53,5%), beta-bloqueadores (47,1%), nitratos (43%), hipolipemiantes (24,4%), hipoglicemiantes (23,8%), antagonistas de canais de cálcio (18%), digital (10,5%), antagonistas receptor aldosterona II (5,2%), anticoagulantes (3,5%).

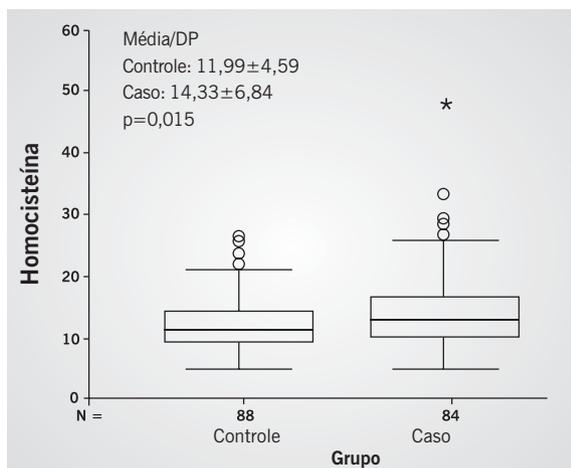


Fig. 2 - Análise estatística de homocisteinemia segundo grupo.

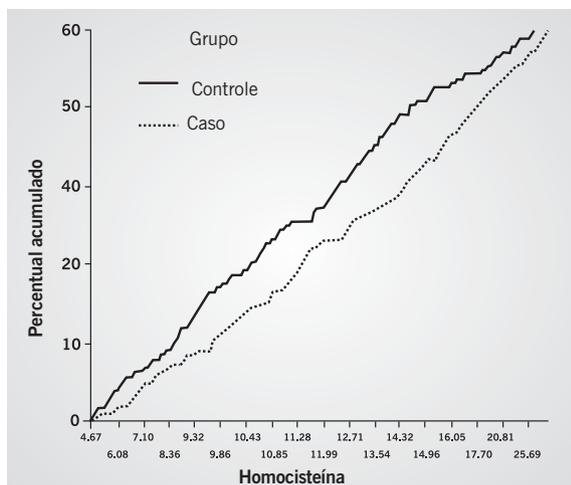


Fig. 3 - Curva de frequência acumulada dos níveis de homocisteinemia entre os grupos caso e controle.

Tabela II - Resultados da regressão logística: níveis de homocisteinemia como variável contínua

Variáveis independentes	p valor	Razão de risco	Intervalo de confiança
Sexo feminino	0,1069	0,5650	0,2822 - 1,1310
Idade 75-79 anos	0,3601	1,4221	0,6690 - 3,0230
Idade ≥ 80 anos	0,6157	0,6883	0,1601 - 2,9594
Tabagismo*	0,0050	2,7254	1,3533 - 5,4887
Homocisteinemia*	0,0385	1,0700	1,0057 - 1,1384

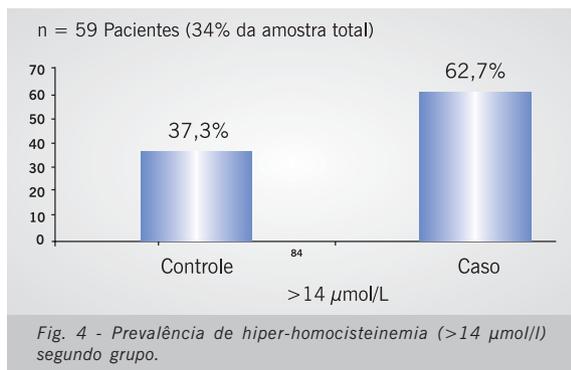


Fig. 4 - Prevalência de hiper-homocisteinemia (>14 μmol/l) segundo grupo.

A média e o desvio padrão dos níveis de homocisteinemia encontrados nos idosos foram 11,99 mmol/l ±4,59 no grupo controle, e 14,33 mmol/l ±6,84 no grupo caso, p=0,015 (fig. 2). A curva de frequência acumulada de níveis de homocisteína demonstrou que, consistentemente, ao longo de toda a amostra, mais pacientes do grupo controle apresentaram valores mais baixos que os pacientes do grupo caso (fig. 3).

Na análise multivariada, utilizando o modelo de regressão logística, aplicou-se o método stepwise forward para a seleção final das variáveis independentes para doença aterosclerótica obstrutiva. As variáveis que permaneceram na equação final, após a aplicação do método stepwise forward, foram tabagismo e homocisteinemia. Sexo e idade tiveram sua entrada forçada no modelo final, apesar de não apresentarem significância estatística após a aplicação do método stepwise forward. Estas variáveis foram incluídas de forma especial, por serem questionamentos freqüentes quando se tenta estabelecer relação entre uma variável e uma condição clínica. A homocisteinemia analisada de forma contínua apresentou razão de risco de 1,07, com intervalo de confiança de 1,0057 a 1,1384, p=0,0385. Isto significa que, para cada acréscimo de uma unidade (1 mmol/l) de homocisteína, o idoso apresentou 7% mais chance de ser caso, ou seja, de apresentar doença coronariana. Aumento de 5 mmol/l de homocisteína associou-se a razão de risco de 1,403 (ou seja, 40% mais chance de ser caso).

O tabagismo apresentou razão de risco de 2,7254, intervalo de confiança 1,3533 a 5,4887, p=0,0050 (tab. II).

Análise da homocisteinemia sob forma categorizada (hiper-homocisteinemia): dos 172 idosos, 59 (34%) apresentavam hiper-homocisteinemia (níveis de homocisteína > 14 μmol/l). Desses, 37,3% encontravam-se no grupo controle e 62,7%, no grupo caso; p=0,009 (fig. 4). Na análise multivariada da hiper-homocisteinemia, novamente, a homocisteína e o tabagismo permaneceram como variáveis independentes. O sexo e a idade, apesar de não significantes, foram incluídos na equação final. O tabagismo apresentou razão de risco de 2,7644, com intervalo de confiança de 1,3709 a 5,5744, p=0,0045. A hiper-homocisteinemia apresentou razão de risco de 2,0297, com intervalo de confiança de 1,0207 a 4,0361, p=0,0435. Isto significa que idosos com homocisteinemia acima de 14 μmol/l apresentaram 2,03 vezes mais chance de ter DAC que idosos com níveis plasmáticos de homocisteína abaixo de 14 μmol/l (tab. III).

Tabela III - Resultados da regressão logística: hiper-homocisteinemia como variável categorizada (>14 μmol/L)

Variáveis independentes	p valor	Razão de risco	Intervalo de confiança
Sexo feminino	0,1387	0,5911	0,2947 - 1,1855
Idade 75-79 anos	0,3288	1,4563	0,6848 - 3,0968
Idade ≥ 80 anos	0,7775	0,8164	0,1999 - 3,3347
Tabagismo*	0,0045	2,7644	1,3709 - 5,5744
Hiper-homocisteinemia*	0,0435	2,0297	1,0207 - 4,0361

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo clínico-epidemiológico, com delineamento caso-controle, demonstraram que a hiper-homocisteinemia é fator de risco independente para doença aterosclerótica obstrutiva em idosos (razão de risco de 1,07 a cada aumento de 1 $\mu\text{mol/l}$ de homocisteinemia). Aumento de 5 $\mu\text{mol/l}$ de homocisteinemia correspondeu a um risco estimado (razão de risco) de 1,40. Idosos com hiper-homocisteinemia apresentaram razão de risco de 2,03.

Stampfer e cols. realizaram coleta de sangue e seguimento, por 5 anos, de 14.916 médicos aparentemente saudáveis. O desfecho principal analisado foi infarto do miocárdio (IAM) ou morte por doença arterial coronariana. As amostras de sangue dos 271 médicos que desenvolveram IAM foram analisadas para dosagem de homocisteinemia, com controles pareados e ajustados para idade e tabagismo. Os autores concluíram que níveis moderadamente elevados de homocisteína associaram-se a risco subsequente de IAM, independente de outros fatores⁴⁵. Meta-análise realizada por Boushey demonstrou que aumento de 5 mmol/l de homocisteína associou-se a aumento no risco de doença arterial coronariana de 60% no homem e de 80% na mulher⁴⁶. Glueck e cols. dosaram homocisteína em 482 pacientes consecutivos, enviados para diagnóstico e tratamento de dislipidemia, e concluíram que a mesma é preditor independente de risco de doença coronariana⁴⁷. Revisão feita por Van der Griend⁴⁸ apresentou evidência epidemiológica crescente de que hiper-homocisteinemia seja “fator de risco cardiovascular independente, embora relação de causa e efeito não esteja ainda comprovada”.

Entretanto, outros trabalhos não apresentaram a mesma conclusão. Folsom e cols., em estudo prospectivo tipo caso-coorte, com duração de 3,3 anos, afirmaram que seus achados suscitam dúvidas às conclusões de que hiper-homocisteinemia seja fator de risco independente para doença arterial coronariana. Esses autores sugeriram que a aterosclerose poderia por si só elevar os níveis de homocisteína, resultando em associação entre hiper-homocisteinemia e doença arterial coronária (DAC), por mecanismo de causalidade reversa (hiper-homocisteinemia poderia ser consequência e não causa de DAC). Foi sugerido também que, em pacientes com DAC, hiper-homocisteinemia poderia prever mau prognóstico, refletindo gravidade de DAC e possibilidade de risco de trombose⁴⁹.

Stampler, em artigo antes mencionado⁴⁶, antecipa esta questão e afirma que a dúvida se a homocisteína elevada poderia ser consequência, e não causa de infarto agudo, é afastada pelo planejamento prospectivo de seu estudo.

Da mesma forma, essa hipótese de causalidade reversa não foi aceita por Bostom e Selhub⁵⁰, que afirmaram, em editorial publicado em 1999, não ser a mesma apoiada pela evidência epidemiológica de vários trabalhos, e pelos achados em estudos em humanos e em animais, tais como a presença de eventos atero-

trombóticos aos 30 anos de idade, em 50% das crianças com hiper-homocisteinemia não tratada e em jovens adultos, sem fatores de risco tradicionais e com homocistinúria devida à deficiência de cistationina sintase. A redução dos níveis de homocisteinemia nesses pacientes demonstrou diminuir a incidência de eventos cardiovasculares^{51,52}. Estudos randomizados e controlados revelaram que hiper-homocisteinemia induzida por dieta resultou em reatividade vascular anormal em primatas⁵³. Em indivíduos jovens, sem aterosclerose ou fatores de risco para doença coronariana e com reatividade normal de fluxo da artéria braquial⁵⁴, observou-se redução acentuada de reatividade de fluxo da artéria braquial após hiper-homocisteinemia aguda causada por dose oral de L-metionina.

Estudos na literatura utilizaram como critério de inclusão no grupo controle indivíduos aparentemente saudáveis, com ausência de sintomas clínicos de insuficiência coronariana ou de alterações eletrocardiográficas⁵⁵. Entretanto, face à escassa sintomatologia anginosa que pode ocorrer entre os idosos, optou-se, neste trabalho, por não escolher grupo controle entre idosos aparentemente saudáveis. Assim, apesar da dificuldade de se detectarem idosos, com idade igual ou superior a 65 anos, com cineangiocoronariografia demonstrando ausência de lesões ou isquemia, este critério foi utilizado por considerá-lo mais rígido e permitir maior confiabilidade na comparação entre os grupos.

Os achados do presente estudo estão de acordo que a hiper-homocisteinemia constitui fator de risco para doença coronária em idosos, e sugerem algumas considerações. Sugere, por exemplo, que o valor médio de homocisteína em brasileiros possa assemelhar-se ao de americanos: o Hordaland Homocysteine Study⁹ (realizado em 3.318 idosos de 65 a 67 anos) detectou níveis médios de homocisteína de 12,3 $\mu\text{mol/l}$, em homens, e de 11 $\mu\text{mol/l}$, em mulheres; o estudo Framingham⁵⁶ (com 1.160 idosos de 67 a 96 anos) demonstrou concentração média de homocisteína de 11,9 $\mu\text{mol/l}$, que coincide exatamente com a deste estudo, 11,99 $\mu\text{mol/l}$. Estudos com número maior de idosos brasileiros são necessários para corroborar tal sugestão.

Observou-se também que as diferenças entre as médias dos níveis de homocisteína entre os idosos com doença e sem doença foram pequenas, de 2,34 $\mu\text{mol/l}$ ou 16%. Este achado está de acordo com o encontrado por outros autores. Verhoef⁵⁷ (que evidenciou ser hiper-homocisteinemia fator de risco independente para infarto do miocárdio, com razão de risco de 1,35 para cada aumento de 3 $\mu\text{mol/l}$ de homocisteína), encontrou diferença foi de 11%. No Physicians Health Study⁴⁶, os casos tinham um nível médio de homocisteína apenas 5,7% maior que o dos controles. Os autores consideraram que, embora as diferenças tenham sido modestas, foram similares às diferenças das médias para vários fatores de risco estabelecidos, como colesterolemia e pressão arterial.

Finalmente, os dados deste trabalho sugerem que o limite superior normal dos níveis de homocisteinemia deva ser reduzido, uma vez que os valores encontrados neste estudo, acima de 14 $\mu\text{mol/l}$, associaram-se a risco estimado para doença coronária de 2,03.

Não se observou diferença significativa nos fatores de risco tradicionais em ambos os grupos, com exceção do tabagismo. Justifica-se tal fato pela própria estrutura do modelo de estudo aqui utilizado, no qual, embora os pacientes do grupo controle fossem livres de doença coronariana, apresentavam vários fatores de risco. Além disso, os fatores de risco estavam sendo controlados. O mesmo ocorreu com o estudo de Robinson⁴⁵, em relação à dislipidemia, e com o estudo Tromso⁵⁸, em relação à hipertensão e hipertrigliceridemia. Os autores consideraram

tais achados como decorrentes do tratamento de fatores de risco e mudança no estilo de vida.

Em conclusão, os dados obtidos neste estudo permitem concluir que idosos com doença aterosclerótica obstrutiva coronariana apresentaram níveis de homocisteinemia significativamente mais elevados que idosos sem doença arterial coronariana obstrutiva, e que a hiper-homocisteinemia foi fator de risco independente para doença aterosclerótica coronária em idosos.

AGRADECIMENTOS

Ao técnico em radiologia Wagner Vieira Pinto e aos funcionários do Laboratório Clínico do IDPC, pela importante colaboração neste trabalho.

Esta pesquisa foi financiada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

REFERÊNCIAS

1. La Rosa J. Prevention of cardiovascular disease in the elderly population. In: Wenger N. Inclusion of Elderly Individuals in Clinical Trials: Cardiovascular Disease and Cardiovascular Therapy as a Model. Kansas City: Marion Merrell Dow, 1993: 229-42.
2. Wenger N. The landscape of cardiovascular illness in the next millennium: challenges and opportunities for the care of the oldest old. In: Wenger N. Cardiovascular Disease in the Octogenarian and Beyond. Martin Dunitz, 1999: 1-8.
3. Tresch D, Aronow W. Recognition and diagnosis of coronary artery disease in the elderly. In: Tresch D, Aronow W. Cardiovascular Disease in the Elderly Patient. New York: Marcel Dekker, 1999: 197-212.
4. Mayer E, Jacobsen D, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 517-27.
5. Stampfer M, Malinow R. Can lowering homocysteine levels reduce cardiovascular risk? N Engl J Med 1995; 332: 328-9.
6. McKully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: Implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. Am J Pathol 1969; 56: 111-28.
7. Nygard O, Vollset SE, Refsum H et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile: the Hordaland Homocysteine Study. JAMA 1995; 274: 1526-33.
8. Stampfer MJ, Malinow MR, Willet W et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. JAMA 1992; 268: 877-81.
9. Nygard O, Refsum H, Ueland P et al. Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: the Hordaland Homocysteine study. Am J Clin Nutr 1998; 67: 263-70.
10. Vollset S, Nygard O, Kvale G et al. The Hordaland Homocysteine Study: lifestyle and total plasma homocysteine in Western Norway. In: Graham I, Refsum H, Rosenberg I, Ueland P. Homocysteine Metabolism: from Basic Science to Clinical Medicine. Massachusetts: Kluwer Academic, 1997: 177-82.
11. Welch G, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. N Engl J Med 1998; 338: 1042-59.
12. Warren CJ. Emergent cardiovascular risk factor: homocysteine. Prog Cardiovasc Nurs 2002; 17: 35-41.
13. Bostom AG, Shemin D, Lapane KL et al. Hyperhomocysteinemia and traditional cardiovascular disease risk factors in end-stage renal disease in patients on dialysis: a case-control study. Atherosclerosis 1995; 114: 2743-8.
14. Nordstrom M, Kjellstrom T. Age dependency of cystathionine beta-synthase activity in human fibroblasts in homocysteinemia and atherosclerotic vascular disease. Atherosclerosis 1992; 94: 213-21.
15. McCully KS. Homocysteine theory of arteriosclerosis development and current status. Atherosclerosis 1983; 11: 157-246.
16. Kanani P, Sinkey C, Browning R et al. Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocysteinemia in humans. Circulation 1999; 100: 1161-8.
17. Chambers J, McGregor A, Jean-Marie J et al. Demonstration of rapid onset vascular endothelial dysfunction after hyperhomocysteinemia. An effect reversible with vitamin C therapy. Circulation 1999; 99: 1156-60.
18. Jacobsen D. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease. Clin Chem 1998; 44: 1833-43.
19. Woo KS, Chook P, Lolin Y et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. Circulation 1997; 96: 2542-4.
20. Selhub J, Jacques P, Bostom AG et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. N Engl J Med 1995; 332: 286-91.
21. Nygard O, Nordrehaug J, Refsum H, Ueland P et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 1997; 337: 230-6.
22. Malinow MR, Ducimetiere P, Luc G et al. Plasma homocysteine levels and grade risk for myocardial infarction: findings in two populations at contrasting risk for coronary artery disease. Atherosclerosis 1996; 126: 27-34.
23. Verhoeve P, Hennekens C, Malinow M et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of ischemic stroke. Stroke 1994; 25: 1924-30.
24. Donner M, Klein G, Mathes P et al. A plasma homocysteine levels in patients with early-onset coronary heart disease and a low cardiovascular risk profile. Metabolism 1998; 47: 273-9.
25. Wald N, Watt H, Law M et al. Homocysteine and ischemic heart disease. Results of a prospective study regarding prevention. Arch Intern Med 1998; 158: 862-7.
26. Aronow W, Ahn C, Schoenfeld M. Association between plasma homocysteine and extracranial carotid arterial disease in older people. Am J Cardiol 1997; 79: 1432-3.

27. Aronow W, Ahn C. Association between plasma homocysteine and older person. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1216-8.
28. Alfthan G, Aro A, Gey K. Plasma homocysteine and cardiovascular disease mortality. *Lancet* 1997; 349: 397.
29. Hankey G, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999; 354: 407-13.
30. Cammerer MA, Manfroi WC, Mascarenhas MA. Homocisteína, doenças cardiovasculares e fatores nutricionais. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2001; 11: 10-7.
31. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocysteine, diet, and cardiovascular diseases: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1999; 99: 178-82.
32. Christen W, Ajani U, Glynn R et al. Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease. Causal or casual? *Arch Intern Med* 2000; 169: 422-34.
33. Duell PB, Malinow MR. Homocysteinemia and risk of atherosclerosis: a clinical approach to evaluation and management. *Endocrinologist* 1998; 8: 170-7.
34. Malinow M. Hyperhomocysteinemia. A common and easily resersible risk factor for occlusive atherosclerosis. *Circulation* 1990; 81: 2004-6.
35. Passing H, Bablok W. A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. *J Clin Chem Clin Biochem* 1983; 21: 709-20.
36. Yu HH, Joubran R, Asmi M et al. Agreement among four homocysteine assays and results in patients with coronary atherosclerosis and controls. *Clinic Chemistry* 2000; 46: 258-64.
37. Rasmussen K, Moller J. Total homocysteine in clinical practice. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 627-48.
38. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Evaluation of precision performance of clinical chemistry devices. Second Edition; Tentative Guideline. NCCLS Document EP5-T2. Villanova, PA: NCCLS, 1992.
39. I Diretrizes em Cardiogeriatría da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2002; 79: 1-45.
40. Janssen I, Katzmarzyk P, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidences in support of Current National Institutes of Health Guidelines. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2074-9.
41. III Diretrizes sobre Dislipidemia e Diretriz de Prevenção de Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2001; 77: 1-23.
42. Dagenais GR, Kouz S. On behalf of the Hope Study Investigators. Prognostic impact of total body mass and wist-to-hip ratio in women and men at hight-risk of cardiovascular events. *Arch Intern Med* 2002 in press, apud Avezum A. Fatores de risco associados com infarto agudo do miocárdio na região metropolitana de São Paulo. São Paulo, 2002. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
43. Gravina Taddei CF, Ramos LR, Moraes JC et al. Estudo multicêntrico de idosos atendidos em ambulatórios de Cardiologia e Geriatria de Instituições Brasileiras. *Arq Bras Cardiol* 1997; 69: 327-33.
44. Robinson K, Mayer E, Miller D et al. Hyperhomocysteinemia and low pyridoxal phosphate: common and reversible risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1995; 92: 2825-30.
45. Stampfer MJ, Malinow MR, Willet W et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268: 877-81.
46. Boushey CJ, Beresford SA, Imenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: possible benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-107.
47. Glueck C, Shaw P, LangJ, TracyT, Sieve-Smith L, Wang Y. Evidence that homocysteine is an independent risk factor for atherosclerosis in hyperlipidemic patients. *Am J Cardiol* 1995; 75: 132-6.
48. Van Der Griend R, BiesmaD, Banga JD. Hyperhomocysteinaemia as a cardiovascular risk factor: an update. *Netherlands J Med* 2000; 56: 119-30.
49. Folsom A, Javier Neto F, Mc Govern PG et al. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms and B vitamins. The atherosclerosis risk in Communities (ARIC) study". *Circulation* 1998; 98: 204-10.
50. Bostom A, Selhub J. Homocysteine and arteriosclerosis: subclinical and clinical disease associations. *Circulation* 1999; 99: 2361-3.
51. Mudd SH, Skovby F, Levy HL et al. Natural history of homocystinuria due to cystathionine beta synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 37: 1-25.
52. Wilcken DE. The natural history of vascular disease in homocystinuria and the effects of treatment. *J. Inherit Metab Dis* 1997; 20: 295-300.
53. Lentz SR, SobeyCG, Piegors DJ et al. Vascular dysfunction in monkeys with diet-induced hyperhomocysteinemia. *J Clin Invest* 1996; 98: 328-9.
54. Chambers JC, Mc Gregor A, Jean-MarieJ, Kooner JS. Acute hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 36-7.
55. Graham I, Daly L, Refsum H et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerned Action Project. *JAMA* 1997; 277: 1775-81.
56. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF et al. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993; 270: 2693-8.
57. Verhoef P, Stampfer M, Buring J et al. Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: relation with vitamins B6, B12, and folate. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 845-59.
58. Arnesen E, Refsum H, Bonna K et al. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Intern J Epidemiol* 1995; 24: 704-9.