

Homocisteína como Fator de Risco para Doenças Cardiovasculares

Sthefano Atique Gabriel¹, Luciana Cristante Izar¹, Cristiane Knopp Tristão¹, Douglas José Ribeiro¹, Jullyana Chrystina Ferreira Toledo¹, Hudson Hubner França²

RESUMO

Elevadas concentrações plasmáticas de homocisteína têm sido identificadas como um fator de risco independente para aterosclerose cerebral, coronariana e periférica. Os efeitos danosos da homocisteína sérica são fruto de suas características aterogênicas e trombogênicas. O tratamento mais eficaz para hiperhomocisteinemia consiste na redução da homocisteína plasmática, através da fortificação alimentar com suplementos vitamínicos, ricos em vitamina B₆, vitamina B₁₂ e, principalmente, ácido fólico. A dose recomendada é de 400 microgramas de folato por dia, sendo esta medida uma poderosa redutora da morbidade e mortalidade cardiovascular, além de prevenir possíveis defeitos de fechamento do tubo neural.

PALAVRAS-CHAVES : homocisteína, doenças cardiovasculares, aterosclerose, ácido fólico

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba v.7, n.1 p 11 - 14, 2005

INTRODUÇÃO

A homocisteína é um aminoácido, produto do metabolismo da metionina, que é metabolizado através de dois caminhos enzimáticos diferentes: a remetilação e a transulfuração.¹⁰ Elevadas concentrações plasmáticas de homocisteína têm sido identificadas como um fator de risco independente para aterosclerose cerebral, coronariana e periférica.³ Os efeitos danosos da homocisteína sérica são fruto de suas características aterogênicas e trombogênicas, exercidas através da deterioração da função endotelial, alterações na atividade do óxido nítrico, estimulação do processo mitótico, aumento da pressão arterial e efeitos plaquetários.⁹ A hiperhomocisteinemia pode ser prevenida ou corrigida por meios dietéticos e/ou farmacológicos. Estes conhecimentos abrem novas perspectivas que podem influir na prevenção e tratamento de malformações em crianças e doenças aterotrombóticas em geral.

METABOLISMO DA HOMOCISTEÍNA

A homocisteína é um aminoácido sulfurado intermediário, formado durante o metabolismo da metionina, um aminoácido essencial, proveniente

de uma dieta protéica e um componente importante do sistema orgânico de transferência de grupos metila.^{4,10} A metionina, logo após ser ativada, cede seu grupamento metila em uma reação catalisada pela enzima metiltransferase e tem seu lugar ocupado pela S-adenosilhomocisteína, a qual é quebrada por hidrólise da adenosina, obtendo-se a homocisteína em sua forma livre.¹⁰ A homocisteína, então, é fundamentalmente metabolizada pelas células através de um de dois possíveis caminhos: a remetilação e a transulfuração.^{4,10}

No ciclo da remetilação, a metionina é recuperada por meio da aquisição de um grupamento metila, em um processo auxiliado pela enzima homocisteína metiltransferase, também denominada metionina sintase. Nesta via metabólica, há consideráveis peculiaridades graças à participação de vários cofatores derivados do Complexo Vitamínico B. A Vitamina B₁₂ é um cofator essencial para a metionina sintase, sendo que na forma de metilcobalamina é o doador direto do grupo metila à homocisteína. O folato também desempenha um plausível papel, sendo que na forma de N⁵-metiltetrahydrofolato serve de fonte de grupo metila para a formação da metilcobalamina. A Vitamina B₆, na forma de piridoxal fosfato (PLP), atua como cofator no processo de regeneração da N⁵-metiltetrahydrofolato.^(4,6)

O ciclo da transulfuração representa a alternativa metabólica para a homocisteína nos casos em que há excesso de metionina ou a cisteína sintase é recuperada, permitindo a síntese do aminoácido cisteína. Neste caminho, a homocisteína se combina com a serina para formar a cistationina em uma reação catalisada pela enzima cistationina – beta - sintase, cujo cofator é a vitamina B₆. Cistationina é subsequentemente hidrolisada para formar cisteína, que pode ser incorporada a glutatona ou metabolizada a sulfato e eliminada pelos rins.^{4,14}

Além dos dois fenômenos metabólicos descritos acima, a homocisteína, ao ser processada pelo corpo humano, pode seguir outros caminhos. Por oxidação, 2 moléculas de homocisteína podem se combinar mediante a formação de uma ponte dissulfeto,

1 - Acadêmico(a) do Curso de Medicina - CCMB/PUC-SP

2 - Professor do Departamento de Medicina - CCMB/PUC-SP

Recebido em 21/02/2005. Aceito para publicação em 18/03/2005.

e será obtida a homocistina. Outra possibilidade é a formação da homocisteína tiolactona, através da perda de uma molécula de água.(4) (Figura 3)

DOSAGEM DA HOMOCISTEÍNA PLASMÁTICA

Os métodos de estimação dos níveis plasmáticos totais ou séricos da homocisteína começaram a ser desenvolvidos em meados da década de 80 mediante técnicas relativamente complexas e custosas, que consistem em: (1) gerar homocisteína livre por redução das pontes de dissulfeto, mediante o uso de agentes redutores; (2) separar a homocisteína de outros metabólitos de baixo peso molecular com grupo tiol, mediante cromatografia líquida de alta resolução ou por cromatografia gasosa capilar; (3) determinar a homocisteína mediante detecção eletroquímica, espectro – fotometria de massa ou fluorimetria prévia marcada com um fluorocromóforo e (4) utilizar anticorpos monoclonais por imunoensaio. (4,14)

A concentração total normal de homocisteína plasmática estende-se de 5 a 15 micromols por litro em jejum.(1,11) Para Cabezas, a hiperhomocisteinemia pode ser classificada como moderada, quando a concentração da mesma oscila entre 15 a 30 micromols por litro, intermediária, quando a concentração é maior que 30 e menor que 100 micromols por litro, e severa, quando a concentração de homocisteína é maior que 100 micromols por litro, no estado de jejum.(4)

DEFEITOS GENÉTICOS NO METABOLISMO DA HOMOCISTEÍNA

Elevações plasmáticas da homocisteína são tipicamente causadas ou por defeitos genéticos nas enzimas envolvidas no metabolismo da homocisteína ou por deficiência nutricional dos cofatores vitamínicos. Homocistinúria e hiperhomocisteína severa são causados por erros congênitos do metabolismo, resultando em aumentos característicos nas concentrações de homocisteína plasmática e na urina. (4,14)

Homocistinúria congênita, portanto, se trata de um erro congênito do metabolismo com padrão autossômico recessivo, bastante raro (1:200.000 nascimentos), no qual há uma deficiência na enzima cistationina - beta - sintase, a principal enzima da via de transulfuração.(4) Caracteriza-se por hiperhomocisteinemia severa de quase 500 micromols por litro em jejum e várias manifestações clínicas, entre as quais se destacam complicações aterotrombóticas e aterosclerose prematura com mau prognóstico. Se a hiperhomocisteinemia não for tratada, há 50% de chance que este paciente em questão venha a ser

portador de eventos tromboembólicos, e sua mortalidade será de 20% se o indivíduo for mais jovem do que 30 anos.(14) É importante salientar também que os pacientes heterozigóticos desenvolvem somente uma hiperhomocisteinemia classificada entre moderada e intermediária. Os pacientes homozigóticos que apresentam deficiência de N5- metiltetrahidrofolato, uma enzima da via de remetilação, também desenvolvem hiperhomocisteinemia severa, com um prognóstico incerto por causa, em parte, da ausência de uma terapêutica efetiva. (12,14)

Além disso, aqueles que possuem erros inatos do metabolismo da vitamina B12, como alterações genéticas na absorção, no transporte e na ativação da cobalamina, trazem, como consequência uma redução na atividade da metionina sintase. Essa cascata de fenômenos também conduz à hiperhomocisteinemia. (14)

HIPERHOMOCISTEINEMIA PROVENIENTE DE DEFICIÊNCIAS NUTRICIONAIS

Deficiências nutricionais nos cofatores vitamínicos (vitamina B6, vitamina B12 e folato) necessários ao metabolismo da homocisteína podem promover hiperhomocisteinemia.(7) Welch afirma que concentrações plasmáticas inadequadas de uma ou mais vitaminas do complexo B são fatores contribuintes para aproximadamente dois terços de todos os casos de hiperhomocisteinemia.(14) Além disso, foi constatado que um bom suplemento vitamínico reduz a elevada concentração de homocisteína, melhorando consideravelmente a morbidade e a mortalidade cardiovascular. (8)

OUTRAS CAUSAS DE HIPERHOMOCISTEINEMIA

Os níveis plasmáticos da homocisteína aumentam com a elevação da creatinina e albumina sérica.(4) Dessa maneira, sua concentração está especialmente elevada na insuficiência renal crônica, aproximando-se de valores que estão de 2 a 4 vezes acima do valor normal esperado. Embora a concentração sérica da homocisteína constantemente diminua após hemodiálise, este tratamento não é capaz de normalizar completamente a concentração da homocisteína plasmática – fato que elucidada a rapidez com que se desenvolvem fenômenos ateroscleróticos nos pacientes renais crônicos em estágio terminal. (10)

Tendo conhecimento da importância da cobalamina no processo metabólico da homocisteína, muitos estudos têm salientado um aumento nos níveis séricos da homocisteína naqueles pacientes portadores de Anemia Perniciosa – um distúrbio hema-

tológico relacionado com a insuficiente absorção da vitamina B₁₂ pelo organismo.¹³

Alguns pesquisadores também têm associado à hiperhomocisteinemia com a ação de diversos fármacos.^{2,7,12} O metotrexato, por exemplo, é uma droga anti-cancerígena que possui forte ação inibitória sobre a enzima folato redutase – ingrediente essencial na ativação da folacina.⁷ A teofilina, proveniente da família das metilxantinas, cuja ação inibitória da fosfodiesterase é bem conhecida, pode causar hiperhomocisteinemia por interferir na síntese de piridoxal fosfato – a forma coenzimática da vitamina B₆.⁷

Além dos tópicos acima, outros fatores conduzem a uma possível elevação dos valores normais de homocisteína, tais como, o tabagismo, graças aos efeitos nocivos da nicotina sobre a síntese orgânica de piridoxal fosfato, e diversos tipos de neoplasias, incluindo câncer de mama, ovário e tumor de pâncreas.^{3,6,13} Acredita-se que as células tumorais, além de suas características peculiares, como, divisão mitótica descontrolada, pouca adesividade às demais células e alto índice de mutações gênicas, também não são capazes de metabolizar a homocisteína endógena.^{3,6}

ASSOCIAÇÃO ENTRE HOMOCISTEÍNA E ATEROSCLEROSE E SUA FISIOPATOLOGIA

A patogênese da doença arterial coronariana evolui através de um processo isquêmico silencioso, cardiomiopatia, angina estável, demorada progressão de aterosclerose coronariana, seguida por angina instável, infarto do miocárdio e morte súbita.⁵ Este evento brusco e agudo deve-se freqüentemente a ruptura ou erosão de uma placa aterosclerótica com formação de um trombo associado.^{5,9} Há indicadores sugestivos de que a homocisteína afeta o sistema de coagulação e a resistência endotelial contra a trombose e que pode interferir com as funções vasodilatadoras e antitrombóticas do óxido nítrico.^{3,7}

Dessa forma, elevações moderadas nas concentrações plasmáticas de homocisteína têm sido identificadas como um importante e independente fator de risco para o desenvolvimento de doenças arteriais coronarianas, AVC, doença arterial periférica, aterosclerose na carótida, aterosclerose aórtica, trombose venosa profunda e possíveis sintomas demenciais de Mal de Alzheimer em idosos.^{2,3,5,6} Além disso, foi constatado e comprovado que aumentos consideráveis na concentração sérica de homocisteína eleva o risco de morte, devido a causas cardiovasculares, em pacientes com doença arterial coronariana anteriormente comprovada angiografi-

camente.^{3,5,7,9}

Muitos dos efeitos prejudiciais da homocisteína plasmática são mediados pelas suas propriedades aterogênicas e protrombóticas.^{6,9} Estes incluem lipoperoxidação da LDL colesterol com formação de peróxido de hidrogênio; lesão das células endoteliais da parede arterial com estímulo da resposta de macrófagos e aceleração da aterosclerose; inibição da síntese de heparan sulfato e trombosmodulina pelas células endoteliais, fundamentais para a atividade anticoagulante; diminuição da atividade tecidual do plasminogênio, reduzindo a atividade antitrombótica do endotélio; diminuição da síntese de células endoteliais pelo estímulo à proliferação das células musculares lisas da parede arterial; inibição da antitrombina III e da atividade anticoagulante da proteína C; estímulo da expressão do fator V, fator tissular e tromboxanos; e inibição da liberação de óxido nítrico como fator de relaxamento e antiagregante plaquetário da parede vascular. Há também estudos recentes que apontam os valores alterados de homocisteína como responsáveis pelo aumento significativo da pressão arterial dos cardiopatas.^{3,6,9}

Estas propriedades aterogênicas da homocisteína, todavia, foram descobertas pela observação dos fenômenos ateroscleróticos em crianças com homocistinúria.⁶ Os fatores etiológicos para aterosclerose são devidos ao aumento da conversão da homocisteína em homocisteína tiolactona – a lactona interna cíclica da homocisteína. Como conseqüência, os grupamentos amina livres da lipoproteína de baixa densidade (LDL) são tioladas pela homocisteína tiolactona, causando agregação e aumento da captação de LDL por macrófagos – explicando a deposição lipídica nas placas ateromatosas.⁹ Além disso, a homocisteína tiolactona, quando dentro da parede do vaso, promove agressões à parede da túnica íntima das artérias, oxidação do colesterol e dos lipídios insaturados, agregação plaquetária, produção de fatores trombogênicos, hiperplasia da musculatura lisa da túnica íntima dos vasos, deposição de glicosaminas sulfatadas, fibrose e calcificação das placas ateroscleróticas.⁹

REDUÇÃO DA HOMOCISTEÍNA PLASMÁTICA

Níveis séricos elevados de homocisteína plasmática representam um risco potencial e independente para o desenvolvimento de doenças arteriais oclusivas, que está presente em 13% dos pacientes com doença cardíaca coronariana, 35% dos pacientes com derrame cerebral e 47% dos pacientes com doenças arteriais oclusivas periféricas.^{4,8,14,15}

Para Malinow et al, uma alimentação fortificada

e suplementada com cereais e grãos ricos em ácido fólico tem o potencial de reduzir a concentração de homocisteína plasmática nos pacientes com aterosclerose.⁸ A quantia, padronizada e recomendada, de folato foi de 400 microgramos de ácido fólico e seus derivados por dia.⁸ Este suplemento alimentar, além de reduzir significativamente as concentrações plasmáticas de homocisteína, favorece as mulheres grávidas ao prevenirem problemas com o bebê durante seu nascimento, como por exemplo defeitos no fechamento do tubo neural, bem caracterizado pela espinha bífida. É importante salientar também que a dose de 400 microgramos de ácido fólico por dia tem o mesmo efeito na redução da homocisteína sérica que a dose de 600 microgramos de ácido fólico por dia.^{8,15}

Portanto, consumir um complexo vitamínico ou servir-se de um café da manhã fortificado com cereais ricos em ácido fólico e seus derivados é uma maneira conveniente, eficaz, segura e barata de aumentar o consumo de folato até a quantia recomendada de 400 microgramos de ácido fólico por dia.^{8,15}

CONCLUSÃO

A homocisteína pode contribuir para a aterogênese por efeito citotóxico direto ao endotélio, por estímulo da adesão plaquetária e/ou por promoção de atividade pró-coagulante. Fatores como sexo masculino, tabagismo, idade avançada, hipertensão arterial, climatério, hipercolesterolemia, deficiência de folato e vitamina B6, sedentarismo, além de causas genéticas, insuficiência renal e neoplasias podem elevar os níveis da homocisteína plasmática.^{4,13,14}

Em contrapartida, porém, os níveis de homocisteína podem ser reduzidos por ingestão de folato, vitamina B6 e vitamina B12. Recentemente, o tratamento mais seguro é a suplementação com ácido fólico, na dose mínima de 400 microgramos por dia.^{8,13,15}

É necessária, portanto, uma padronização e melhoria ao acesso das quantificações da homocisteína plasmática. Se isto um dia for alcançado, as dosagens da homocisteína sérica serão úteis como outro importante marcador de doença cardiovascular; as terapias multivitamínicas constituirão outras opções

terapêuticas para pessoas com doença vascular aterosclerótica; e a fortificação alimentar com ácido fólico conseguirá ascensão nas pautas políticas sobre melhorias e investimentos em saúde pública.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Araki A, Sako Y. Determination of free and total homocysteine in human plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr* 1987; 422:43-52.
2. Aronow WS. Homocysteine: the association with atherosclerotic vascular disease in older persons. *Geriatrics* 2003; 58(9):22-4,27-8.
3. Biasoli S, Schiavon R. Homocysteine as a cardiovascular risk factor. *Blood Purif* 2000;18(3):177-82.
4. Menéndez Cabezas A, Fernandez-Britto Rodríguez JE. Metabolismo de la homocisteína y su relación con la aterosclerosis. *Rev Cubana Invest Biomed* 1999; 18(3):155-68.
5. Collinson P, Stubbs PJ, Al-Obaidi MK. Elevated homocysteine levels are associated with increased ischemic myocardial injury in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1217-22.
6. Djuric D, Mitrovic C, Wisotzki R. Homocysteine and arteriosclerosis : established risk factor or new illusion? *Am J Ther* 2000; 7(6):381-7.
7. Haynes WG. Hiperhomocysteinemia, vascular function and atherosclerosis: effects of vitamins. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002; 16(5):391-9.
8. Malinow MR, Duell PB, Kruger WD, Block PC. Reduction of plasma homocysteine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med* 1998; 338:1009-15.
9. McCully KS. Chemical pathology of homocysteine – Atherogenesis. *Ann Clin Lab Sci* 1993;23(6):477-93.
10. Miner SE, Evroski J, Cole DE. Clinical chemistry and molecular biology of homocysteine metabolism : an update. *Clin Biochem* 1997;30:189-201.
11. Moore EG, Schipchandler MT. Rapid, fully automated measurement of plasma homocysteine with the Abbot Imx analyzer. *Clin Chem* 1995; 41:991-4.
12. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Farstad M. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337:230-6.
13. Timerman A, César LAM. Manual de Cardiologia – Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (SOCESP). São Paulo; Atheneu, 2000.
14. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:1042-50.
15. Woo KS, Lolin YI. Folic acid improves arterial endothelial function in adults with hyperhomocysteinemia. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:2002-6.