

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

*Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor for Coronary Atherosclerotic Disease in the Elderly*

Armênio Costa Guimarães

Faculdade de Medicina – UFBA e Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - Salvador, BA

O nível de homocisteína, subproduto da desmetilação da metionina, é regulado por meio de remetilação e transulfuração intracelular. Pela remetilação transforma-se novamente em metionina e, pela transulfuração, em cistationina, cisteína e sulfato, eliminado pelos rins. A via principal de remetilação tem como substrato o ácido fólico e é catalisada pela metionina-sintetase e metileno-tetra-hidrofolato redutase (MTHFR), tendo como cofator a vitamina B12 (cianocobalamina). A outra via, exclusivamente hepática, é catalisada pela betaina-homocisteína metiltransferase (BHMT). A transulfuração é catalisada pela cistationina beta-sintetase, tendo como cofator a vitamina B6 (piridoxina). Em condições fisiológicas, há predomínio do ciclo da remetilação e em condições de excesso de homocisteína, há aumento do ciclo da transulfuração<sup>1</sup>.

A hipótese de hiper-homocisteinemia como fator de risco de aterosclerose nasceu dos estudos de crianças com homocistinúria homozigótica, doença genética rara que afeta um em cada 50 a 200 mil recém-nascidos<sup>2</sup>. Esses pacientes desenvolvem aterosclerose prematura (coronariana, cerebral e periférica) e doença venosa tromboembólica, com mortalidade antes dos trinta anos<sup>2,3</sup>.

Outras causas de hiper-homocisteinemia incluem a forma heterozigótica da homocistinúria (um para cada cem indivíduos na população geral), a deficiência da MTHFR (10% a 20% da população saudável) e as deficiências de vitaminas do grupo B (ácido fólico, B6, B12), responsáveis por dois terços dos casos de hiper-homocisteinemia<sup>1</sup>. Causas dessas deficiências incluem o uso de fármacos, como metotrexato, anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoina, fenobarbital), teofilina, anticoncepcionais, tabagismo, alcoolismo e carências nutricionais. Essas carências tornam-se mais frequentes na velhice. Este pode ter sido um fator concorrente para a elevada prevalência de hiper-homocisteinemia (34%) no estudo de Taddei e cols. (Arq Bras Cardiol 2005; 85:166-73). Outros fatores de hiper-homocisteinemia incluem insuficiência renal crônica, insuficiência hepática, neoplasias e psoríase<sup>1</sup>.

Vários estudos observacionais, transversais e longitudinais, têm indicado níveis elevados de homocisteína como fator de risco primário de infarto agudo do miocárdio ou morte cardíaca<sup>1,4,5</sup>. A mesma previsão de risco existe também em coronariopatas. Em 587 coronariopatas seguidos por quatro anos houve mortalidade de 3,8% nos pacientes com homocisteinemia < 9µmol/l e de 24,7% naqueles com valores > 15µmol/l. Entre valores de 5 a 20 µmol/l, a correlação com mortalidade cardiovascular foi crescente, principalmente para valores acima de 15µmol/l<sup>6</sup>.

O estudo de Taddei e cols. vem acrescentar dados importantes em relação aos idosos (65 a 88 anos), faixa etária pouco considerada em estudos clínico-epidemiológicos. Os casos (84) com obstrução coronariana ≥ 70%, idade de 72,8 ± 0,46 anos apresentaram homocisteinemia de 14,33 ± 6,84 µmol/l e os controles de 11,99 ± 4,59 µmol/l, (p = 0,015). Nos casos, o valor médio da homocisteinemia situou-se próximo ao limite superior da considerada faixa de normalidade (5 a 15 µmol/l), sugerindo que este deva ser redimensionado para valores menores, proposição esta dos autores com base no fato de que, acima de 14 µmol/l, o risco estimado de doença arterial coronariana (DAC), nessa população, foi de 2,3.

Outro ponto importante nesse estudo é a caracterização de hiper-homocisteinemia como fator de risco cardiovascular adicional em idosos, grupo etário no qual a prevalência de fatores de risco causais de doença cardiovascular é elevada, como nesses pacientes, incluindo os controles. Assim, a prevalência de hipertensão arterial foi de 78,6% nos casos e 87,5% nos controles; dislipidemia, 52,4% e 30,7%; diabetes, 34,5% e 21,6%; tabagismo, 61,9% e 33,0%; sedentarismo, 34,5% e 21,6%; e obesidade central, 60,7% e 60,2%, respectivamente. Esses dados são sugestivos da intensidade da associação entre hiper-homocisteinemia e DAC nesses pacientes, ressaltando a necessidade de maior atenção ao problema, particularmente nessa faixa etária.

O tipo de associação entre hiper-homocisteinemia e doença aterosclerótica ainda necessita elucidação. Embora

considerado fator de risco cardiovascular pela AHA/ACC, está classificada entre os fatores condicionantes, em razão do desconhecimento dos mecanismos moleculares que ligam homocisteinemia a aterosclerose<sup>7</sup>. Dados experimentais recentes sugerem que a homocisteína, mesmo em baixas concentrações, estimula, por meio da ativação de processos oxidativos intracelulares, a expressão e secreção da proteína-1, atrativa de monócitos (MCP-1), e de interleucina-8 (IL-8) em células endoteliais e musculares lisas, facilitando a acumulação de macrófagos e contribuindo para uma resposta endotelial pró-inflamatória e pro-aterosclerótica<sup>8</sup>.

No estudo de Taddei e cols. (Arq Bras Cardiol 2005; 85:166-73), a elevada prevalência de hiper-homocisteína também nos controles (37,3%) sugere, nos idosos, um amplo potencial de risco que abrange doença cerebrovascular, doença arterial periférica, demência vascular e doença de Alzheimer<sup>1,9</sup>. Diante dessas evidências, como tratar a hiper-homocisteinemia? Sua detecção ainda é limitada pela complexidade técnica e pelo custo, podendo ser reservada para casos de doença aterosclerótica em idosos ou em pacientes sem fatores de risco causais, história pessoal ou familiar de aterosclerose prematura, alimentação deficiente em vitaminas do grupo B e presença de comorbidades e uso de medicamentos associados à hiper-homocisteinemia<sup>1</sup>.

Quanto ao tratamento, a eficácia da ministração de ácido fólico e vitaminas B6 e B12 na redução significativa de eventos cardiovasculares ainda não está comprovada,

como revelado pelo estudo VISP (“vitaminas na prevenção do acidente vascular cerebral - AVC - isquêmico”)<sup>10</sup>. Este primeiro ensaio clínico, randomizado, controlado, duplo-cego, não mostrou redução significativa, em dois anos, na mortalidade nem no desfecho combinado de AVC, DAC ou morte, tanto no grupo (1.814) tratado com doses mais elevadas de ácido fólico e vitaminas B6 e B12 (2,5 mg, 25,0 mg e 0,4 mg, respectivamente) como no tratado (1.835) com baixas doses (0,02 mg, 0,2 mg e 0,006 mg). Porém, outro estudo, VITATOPS, incluindo cerca de oito mil pacientes, com desenho mais apropriado, continua em andamento<sup>11</sup>.

A medida preliminar e geral para o tratamento e a prevenção é a correção dos hábitos alimentares, com dieta abundante em vegetais, legumes, frutas, cereais, carne branca das aves, peixe e farinhas fortificadas, fonte dessas vitaminas<sup>1</sup>.

Para a suplementação com vitaminas, a recomendação do Comitê de Nutrição da AHA<sup>3</sup> é de 0,4 mg de ácido fólico, 2 mg de vitamina B6 e 6  $\mu$ g de B12. Todavia, em pacientes com alimentação adequada, o suplemento isolado de ácido fólico, com doses de 1 a 5 mg/dia, tem sido empregado empiricamente, com boa tolerância, com redução de 40% a 50% na homocisteinemia, em seis semanas.

O alvo atual do tratamento seria uma homocisteinemia < 13  $\mu$ mol/l<sup>12</sup>. Porém, nesse grupo de idosos, a média de 11,99  $\mu$ mol/l sugere níveis mais baixos como alvo terapêutico a serem confirmados.

## REFERÊNCIAS

1. Guimarães AC. Hiper-homocisteinemia. Novo fator de risco de doença cardiovascular. Hipertensão 1999; 2: 123-7.
2. McCully KS, Wilson RB. Homocysteine theory of arteriosclerosis. Atherosclerosis 1975; 22: 215-27.
3. Malinow RN, 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.
4. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC et al. A prospective study of homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. JAMA 1992; 268: 877-81.
5. Arnesen E, Refsum H, Bona KH, et al. Serum homocysteine and coronary heart disease. Int J Epidemiol 1995; 24: 704-9.
6. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H et al. Homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. N Eng J Med 1997; 337: 230-7.
7. Pearson TA. New tools for coronary risk assessment. What are their advantages and limitations? Circulation 2002; 105: 886-92.
8. Shini-Kerth VB. Homocysteine, a proinflammatory and a proatherosclerotic factor. The role of intracellular reactive oxygen species. Circ Res 2003; 93: 271:3.
9. Korczyn AD. Homocysteine, stroke and dementia. Stroke 2002; 33: 2343-4.
10. Toole JF, Malinow R, Chambless L et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarct and death. The Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 565-75.
11. Hankey GJ, Eikelboom JW. Folic acid-based multivitamin therapy to prevent stroke. The jury is still out. Stroke 2004; 35: 1995-8.
12. Jacques PF, Shelhub J, Bostom AG et al. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. N Eng J Med 1999; 340: 1449-54.