Novos fatores de risco para a doença coronariana: o papel da homocisteína

New coronary artery disease risk factors: the role of homocysteine

SIMONE MAGAGNIN WAJNER
DANIEL MARTINS MOREIRA
CLARISSA CHAVEZ ORTIZ
MARIA STELA OSÓRIO DORNELLES
ANDRÉ KIVES BERGER
CAROLINA MANCUSO STAPENHORST
DIEGO CHEMELLO
PEDRO EMANUEL RUBINI LIEDKE
RÉGIS GARCIA DE GARCIA
TANARA WEISS
THIAGO QUEDI FURIAN
Acadêmicos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Monitores do Departamento de Medicina Interna.

MATIAS KRONFELD – Professor de Medicina do Departamento de Medicina Interna.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Faculdade de Medicina (FAMED), Departamento de Medicina Interna (DMI).

✉ Endereço para correspondência:
Simone Magagnin Wajner
Rua Felicíssimo Azevedo, 770/303
90540-110 – Porto Alegre
Rio Grande do Sul – Brasil

SINOPSE

Há algumas décadas já se implicou a homocisteína na gênese de aterosclerose. Estudos recentes têm demonstrado que a hiperhomocisteinemia tem um papel importante para a ocorrência, progressão e recorrência de doença coronariana, infarto do miocárdio, doença vascular periférica, doença cerebrovascular e morte por doença cardíaca. O presente artigo revisa a bioquímica, os mecanismos fisiopatológicos, os defeitos genéticos, a correlação com aterosclerose, o diagnóstico e o tratamento da hiperhomocisteinemia.

UNITERMOS: Homocisteína, Doença Coronariana, Fator de Risco.

ABSTRACT

Homocysteine is known to be involved on the genesis of atherosclerosis. Recent researches have proved that hyperhomocysteinemia has an important role in the occurrence, progression and recurrence of coronary artery disease, acute myocardium infarct, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease and sudden death from cardiac causes. The present article reviews the biochemistry, the physiopathological mechanisms, the genetic defects, the correlation with atherosclerosis, the diagnosis and the treatment of hyperhomocysteinemia.

KEY WORDS: *Homocysteine, Coronary Artery Disease, Risk Factor*.

INTRODUÇÃO

Recentes investigações têm demonstrado a hiperhomocisteinemia como fator de risco independente para a ocorrência, progressão e recorrência de doença coronariana, infarto do miocárdio, doença vascular periférica, doença cerebrovascular e morte por doença cardíaca (1, 2).

Os níveis plasmáticos normais de homocisteína variam entre 5 a 15 µmol/l. Níveis entre 16 e 100µmol/l são considerados moderadamente elevados. Níveis superiores a 100µmol/l fazem o diagnóstico de hiperhomocisteinemia severa. Cerca de 5% da população apresenta níveis elevados de homocisteína, e 13 a 47% dos pacientes com doença aterosclerótica sintomática têm hiperhomocisteinemia (3).

O risco conferido pela hiperomocisteinemia é gradual e independente dos fatores de risco tradicionais, sendo que o risco relativo para que estes pacientes venham desenvolver doença isquêmica do coração é de 1,4 para cada 5 µmol/l de homocisteína plasmática elevada (4).

Ainda que a hiperhomocisteinemia severa seja rara, a doença moderada pode ser observada em aproximadamente 5-7% da população. Estes pacientes são tipicamente assintomáticos até a terceira ou quarta década de vida, quando desenvolvem prematuramente doença arterial coronariana, bem como doença arterial periférica e trombose venosa (5).

BIOQUÍMICA

A homocisteína é um composto intermediário derivado da metionina e metabolizado em duas rotas: transulfuração vitamina B_6-dependente, que converte a homocisteína em cistationina e depois em cisteína (1), ou remetilação folato-dependente, convertendo-a novamente em metionina (6). A vitamina B é um co-fator essencial para o metabolismo da homocisteína (4).

No ciclo da remetilação, a homocisteína é recuperada através da aquisição de um grupo metil em uma reação catalizada pela metionina sintase. A vitamina B_{12} é um cofator essencial para a metionina sintase.

Em condições nas quais um excesso de metionina está presente ou a síntese de cisteína é necessária, a homocisteína entra no processo de transulfuração. Nesta via, a homocisteína condensa-se com a serina para a formação de cistationina numa reação catalizada via vitamina B_6, através da enzima cistationina ß-sintase. A cistationina é hidrolizada para a formação de cisteína

que, por sua vez, é incorporada à glutationa ou metabolizada novamente a sulfato ou excretada na urina (5).

No plasma, aproximadamente 70% da homocisteína se encontra ligada a proteinas, 25% se combina entre si para formar dímeros de homocisteína e o restante se combina com tióis, incluindo a cisteína para formar dissulfito ou circular como tiol livre (3).

MECANISMOS PATOFISIOLÓGICOS DA HIPERHOMOCISTEINEMIA

Estudos experimentais têm sugerido que o mecanismo aterogênico da homocisteína se deva à disfunção endotelial e ao dano à parede do vaso, impedindo a atividade de substâncias protetoras como a L-arginina (7), seguido por ativação plaquetária e formação de trombo (3, 5). Mecanismos vasomotores também se encontram alterados (5), uma vez que o mecanismo de ação do óxido nítrico também é afetado.

A homocisteína é rapidamente auto-oxidada quando livre no plasma, formando homocistina, uma mistura de dissulfitos e homocisteína tiolactona. Derivados do oxigênio extremamente ativos, incluindo o superóxido e o peróxido de hidrogênio, são produzidos durante a auto-oxidação, levando à toxicidade vascular. Essa exposição de endotélio a radicais livres leva à ativação das células do músculo liso, que, por sua vez, proliferam e promovem a ativação de plaquetas e leucócitos (8). A auto-oxidação da homocisteína inicia o processo de peroxidação lipídica e oxidação das partículas de LDL circulantes, assim como o aumento de triglicerídios circulantes (3).

A homocisteína também altera o fenótipo normal do endotélio, aumentando a atividade do fator XII e do V e deprimindo a atividade da proteína C e a expressão da trombomodulina e do sulfato de heparan, todos fatores anticoagulantes.

Existem evidências crescentes de que a homocisteína afeta o sistema de coagulação e o endotélio, predispondo o mesmo a eventos trombóticos, uma vez que interfere com os efeitos vasodilatadores e antitrombóticos do ácido nítrico (10).

DEFEITOS GENÉTICOS NO METABOLISMO DA HOMOCISTEÍNA

A associação de hiper-homocisteinemia com aterosclerose e doença vascular trombótica foi verificado primeiramente em pacientes com homocistinúria, uma doença autossômica recessiva rara, causada pela deficiência da cistationina ß-sintase. A homozigozidade para esta doença é rara, cerca de 1:200.000 nascimentos (1). Ela é caracterizada por elevados níveis de homocisteína plasmática e a presença da homocisteína na urina, juntamente com deformidades no esqueleto, retardo mental e deslocamento do cristalino (11), além de tromboembolismo e aterosclerose severa e prematura, que leva à morte destes pacientes quando adultos jovens.

Outra alteração genética observada que leva à homocistinúria é a deficiência de N5-N10-metileno-tetrahidrofolato redutase, a enzima envolvida na remetilação da homocisteína em metionina via vitamina B_{12}. O defeito é autossômico recessivo e tem pior prognóstico do que a deficiência de cistationina ß-sintase. Pacientes com este tipo de alteração têm resposta hiper-homocistinêmica exagerada à depleção de ácido fólico, aumentando o risco para doença cardiovascular.

ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPER-HOMOCISTEINEMIA E ATEROSCLEROSE

Diversos estudos têm procurado a associação entre hiper-homocisteinemia e doença cardiovascular. Grahan e colaboradores (12) mediram, em 750 pacientes portadores de doença cardiovascular e 800 controles, os níveis plasmáticos de homocisteína, encontrando diferença significativa dos níveis entre pacientes e controles. Neste estudo, a homocisteína elevada conferiu um risco independente aos pacientes, similar àquele do fumo ou hipercolesterolemia, com efeito multiplicativo nos fumantes e em pacientes com hipertensão.

Estudos transversais e retrospectivos têm demonstrado que níveis elevados de homocisteína acima de 5µmol/L do normal está associado com um aumento de risco de 60% para o desenvolvimento de doença cardiovascular em homens e 80% de aumento de risco para mulheres. O risco para doença cerebrovascular estaria aumentado em 50% (3). Uma meta-análise realizada em 1995, a partir de 27 estudos observacionais envolvendo um total de 4000 pacientes, relacionou a hiper-homocisteinemia com um aumento no risco de doença aterosclerótica coronariana (risco relativo de 1,7), cerebral (risco relativo de 2,5) e periférica (risco relativo de 6,8) (9). Esta mesma meta-análise estimou que aproximadamente 10% das doenças coronarianas na população em geral poderiam atribuídos à hiper-homocisteinemia (9). Observações adicionais mostraram um aumento no risco relativo de 1,35 para os homens e 1,42 para mulheres, com o mesmo aumento dos níveis de homocisteína plasmática.

Nygard e colaboradores (10) sugerem em seu estudo que pacientes com hiper-homocisteinemia terão doença vascular prematura e, se não tratados, 50% desenvolverão eventos tromboembólicos com índice de mortalidade entre 20-30%.

Os mesmos autores descrevem uma relação linear entre o aumento da homocisteína plasmática e a mortalidade dos pacientes. Assim, níveis entre 10-15µmol/L conferem risco aumentado de 1,6, enquanto que níveis entre 15-20µmol/L elevam o risco de mortalidade para 2,5, mesmo quando os dados são ajustados para idade, sexo e outros fatores de risco.

DIAGNÓSTICO DE HIPER-HOMOCISTEINEMIA

A maior parte dos estudos tem se baseado na medida de homocisteína plasmática total. Os níveis normais

variam entre 5-15µmol/L no jejum. A hiper-homocisteinemia é classificada como moderada (níveis de 15-30µmol/L), intermediária (30-100µmo/L) ou severa (mais de 100µmol/L).

Pacientes sintomáticos do ponto de vista cardiovascular, mas com níveis normais de homocisteína plasmáticos, podem fazer um teste com ingestão de metionina, no qual se administra uma dose de 100mg/kg de peso de metionina e mede-se as concentrações de homocisteína antes da administração e em 4 e 8 horas. O teste é considerado positivo se as concentrações de homocisteína se elevarem mais de dois desvios-padrão acima da média (1). Os valores prognósticos deste teste ainda não estão completamente definidos. Atualmente, utiliza-se apenas a medida de concentração plasmática de homocisteína em jejum.

TRATAMENTO

Diversos estudos prospectivos de caso-controle testaram a suplementação vitamínica com folato, vitamina B_{12} e vitamina B_6, mostrando que estes agentes diminuíram os níveis de homocisteína plasmática (1, 13). O folato é o agente mais importante, sendo efetivo em dosagens tão pequenas quanto 0,5mg/dL diárias, administrado como agente único. Como a deficiência de vitamina B_{12} pode ser mascarada pela suplementação de folato, principalmente em idosos, recomenda-se o uso de 1mg de vitamina B_{12} diários (1). A administração isolada de vitamina B_6 parece não reduzir os níveis de homocisteína plasmática, mas pode ser agente coadjuvante para a normalização dos níveis de metionina (14). O tempo médio de tratamento nos estudos tem sido de 5 semanas.

A suplementação combinada destas vitaminas reduziu os níveis plasmáticos de homocisteína, mesmo em pacientes com níveis séricos normais de folato e vitaminas B_6 e B_{12} (15).

Pequenos estudos também mostraram que o uso de estrogênio oral, tanto em homens idosos como em mulheres pós-menopausa, estava associado com uma diminuição de 11% a 14% dos níveis de homocisteína em jejum (16, 17, 6).

Diversos ensaios clínicos randomizados, que visam a definir as doses exatas das vitaminas e a duração da terapia com vitaminas e/ou ácido fólico para redução de risco cardiovascular, encontram-se em andamento, na fase de tratamento e observação dos pacientes, objetivando determinar o benefício da suplementação vitamínica sobre a morbi-mortalidade em pacientes com níveis elevados de homocisteína plasmática e doença cardiovascular.

O primeiro estudo, denominado "*Bergen Vitamin Study*", teve início em 1997, na Noruega, alocando 2.000 pacientes em duas modalidades de tratamento comparadas com placebo: um grupo recebe ácido fólico 5mg/dia durante duas semanas, seguido de 0,8 mg/dia indefinidamente e o outro grupo recebe vitamina B_6 40mg/dia (3). Outros dois estudos, também controlados contra placebo, iniciaram em 1998 no Reino Unido e visam avaliar a incidência de infarto agudo do miocárdio. O primeiro deles utiliza tratamento com ácido fólico, 5mg/dia ("*Cambridge Heart Antioxidant Study*" – CHAOS 2, total de 4000 pacientes). O outro estudo, " *Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine*" (SEARCH), com 12.000 pacientes, utiliza ácido fólico 2mg/dia associado à vitamina B_{12} 1mg/dia (3).

Nos Estados Unidos encontra-se em andamento outro ensaio clínico, "*Women´s Antioxidant and Cardiovascular Disease Study*"(WACS), também iniciado em 1998, com 8.000 pacientes, cuja intervenção consiste em ácido fólico 2,5 mg/dia mais vitamina B_6 50 mg/dia mais vitamina B_{12} 1 mg/dia comparado com placebo, visa a determinar o risco para doença cardiovascular na presença ou não de tratamento (3).

Por se tratarem de estudos com uma grande quantidade de pacientes alocados, estima-se que sejam capazes de detectar uma redução do risco relativo tão pequena quanto 10% na incidência de eventos cardiovasculares maiores, tais como morte ou infarto agudo do miocárdio.

A partir dos estudos relatados acima, espera-se determinar o papel da terapia com multivitaminas na diminuição dos níveis plasmáticos de homocisteína e na redução do risco de doença cardiovascular. Se alguma destas combinações de vitaminas mostrar-se efetiva, será um tratamento seguro, barato, de fácil administração, com efeitos positivos sobre a saúde pública.

CONCLUSÃO

Com as crescentes evidências da importante correlação da hiper-homocisteinemia com doença coronariana, torna-se fundamental o conhecimento dos princípios fisiopatológicos, do diagnóstico e do tratamento desta situação clínica. O diagnóstico e tratamento precoces podem auxiliar na redução da incidência de doença coronariana na população. Assim, futuramente, a dosagem de homocisteína poderá fazer parte da avaliação laboratorial do paciente com risco ou já com doença coronariana estabelecida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. HARJAI KJ. Potential new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein, triglycerides, oxidative stress and fibrinogen. Ann Inter Med 1999; 131:376-386.
2. MELEADY R, GRAHAM I. Plasma homocysteine as a cardiovascular risk factor: causal, consequential, or of no consequence? Nutr Rev 1999; 57:299-305.
3. EIKELBOOM JW, LONN E, GENEST J JR et al. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiological evidence. Ann Inter Med 1999; 131(5):363-375.
4. ANDREOTTI F, BURZOTTA F, MANZOLI A et al. Homocysteine and risk of cardiovascular disease. J Thomb Thrombolysis 2000; 9:13-21.
5. WELCH GN, LOSCALZO J. Homocysteine and atherothrombosis. NEJM 1998; 338:1042-1050.
6. HOFFER LJ, BANK I, HONGSPRABHAS P et al. A tale of two homocystei-

nes and two hemodialysis units. Metabolism 2000; 49(2): 215-219.
7. NAPPO F, DE ROSA N, MARFELLA R et al. Impairment of endothelial functions by acute hyperhomocysteinemia and reversal by antioxidant vitamins. JAMA 1999; 22:2113-2118.
8. SCOTT CH, SUTTON MS. Homocysteine: evidence for a causal relationship with cardiovascular disease. Cardiol Rev 1999; 7(2):101-107.
9. BOUSHEY CJ, BERESFORD AS, OMENN GS et al. A qualitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. JAMA 1995; 274:1049-1057.
10. NYGARD O, NORDREHAUG E, REFSUM H et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. NEJM 1997; 337: 230-236.
11. MCCULLY KS, Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. Am J Pathol 1969; 56:111-128.
12. GRAHAN IM, DALY LE, REFSUM H et al. Plasma homocysteine as a risk factor in cardiovascular disease. JAMA 1997; 277:1775-1781.
13. MALINOW MR, DUELL PB, HESS DL et al. Reduction of plasma homocyst (e)ine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. NEJM 1998; 338(15):1009-1015.
14. BRATTSTROM L, ISRAELSSON B, JEPPERSEN J et al. Impaired homocysteine metabolism in early onset cerebral and peripheral occlusive arterial disease. Atherosclerosis 1990; 81:51-60.
15. NAURATH HJ, JOOSTEN E, RIEZLER R et al. Effects of vitamin B12, folate and vitamin B6 supplements in elderly people with normal serum vitamins concentrations. Lancet 1995; 346:85-89.
16. GIRI S, THOMPSON PD, TAXEL P et al. Oral estrogens improves serum lipids, homocysteine and fibrinolysis in elderly men. Atherosclerosis 1998; 137:359-366.
17. MIJATOVIC V, KENEMANS P, NETELENBOS C et al. Postmenopausal oral estradiol continuously combined with dydrogesterone reduces fasting serum homocysteine levels. Fertil Steril 1998, 69:876-882.