



FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE

JULIELE CERQUEIRA DOS SANTOS

**HIPERHOMOCISTEINEMIA COMO POSSÍVEL FATOR
DE RISCO PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES**

ARIQUEMES-RO

2013

Juliele Cerqueira dos Santos

**HIPERHOMOCISTEINEMIA COMO POSSÍVEL FATOR
DE RISCO PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES**

Monografia apresentada ao curso de Graduação em: Farmácia Generalista da Faculdade de Educação e Meio Ambiente FAEMA, como requisito parcial a obtenção do título de Bacharelado em: Farmácia.

Prof. Orientador: Dr. Diego Santos Fagundes.

ARIQUEMES-RO

2013

Juliele Cerqueira dos Santos

HIPERHOMOCISTEINEMIA COMO POSSÍVEL FATOR DE RISCO PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel.

COMISSÃO EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Diego Santos Fagundes
Faculdade de Educação e Meio Ambiente

Prof^a . Ms. Fábila Maria Pereira de Sá
Faculdade de Educação e Meio Ambiente

Prof^a. Esp. Vivianne Guimarães Silva
Faculdade de Educação e Meio Ambiente

Ariquemes, 11 de Julho de 2013.

*O futuro não é um lugar onde estamos indo,
Mas, um lugar que estamos criando.
O caminho para ele não é encontrado,
mas construído e o ato de fazê-lo muda
tanto o realizador quando destino.*

Antoine de Saint-Exupery.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me conceder a vida e a oportunidade de alcançar todos meus objetivos, todas as oportunidades que colocou em meu caminho e por ter me abençoado com a família que tenho. A minha mãe, por ser idealizadora desse sonho, essa que fez de sua vida uma luta incansável, pela minha vitória, sendo que, jamais terei palavras o suficiente para agradecê-la.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Diego Fagundes, a quem respeito e admiro imensamente. Obrigada pelo apoio, confiança e orientação neste trabalho, e a todos docentes, pelos ensinamentos que proporcionaram meu crescimento pessoal e profissional, durante todo esse período para minha formação.

Aos meus colegas de turma que serão eternamente lembrados por mim, e em especial as minhas eternas amigas, Adriana Miranda, Aira Queiroz, Cleide Pereira, Jaqueline Bissoli, Raiane Fernandes, Kelma Lourenço e Patrícia de Souza, obrigada pelos momentos inesquecíveis durante esses quatro anos e meio.

Muito obrigada!

A minha mãe Vilma, pelo exemplo de vida, de luta, de trabalho e de determinação, essa que foi uma guerreira incansável, permitindo-me sonhar e alcançar meus sonhos, aos meus Irmãos Jânio e Juliana, que sempre me incentivaram e encorajaram em todos os momentos, e ao meu Pai que mesmo ausente, sei que ficaria feliz com minha vitória. E a todos meus amigos que com muito carinho souberam entender minha ausência todos esses anos.

Dedico

RESUMO

O Brasil tem mostrado um elevado número de óbitos decorrentes de doenças cardiovasculares. Vários autores prospectivamente têm identificado relação entre concentrações plasmáticas elevadas de homocisteína e doenças cardiovasculares. A hiperhomocisteinemia é considerada fator de risco independente para o desenvolvimento dessas patologias. O objetivo deste trabalho foi discorrer sobre a hiperhomocisteinemia como fator de risco independente para doenças cardiovasculares. Tratou-se de um estudo de revisão de literatura sobre homocisteína e a relação com as doenças cardiovasculares, selecionando artigos científicos atuais, publicados na literatura nacional e internacional. Evidências demonstram que a hiperhomocisteinemia ocorre devido à disfunção endotelial, sua concentração pode estar aumentado devido a fatores genéticos, fisiológicos e nutricionais, seu diagnóstico pode ser realizado por exames laboratoriais e seu tratamento é realizado com suplementação de ácido fólico, vitaminas B6 ou B12.

Palavras-chave: Homocisteína, Hiperhomocisteinemia, Doenças Cardiovasculares.

ABSTRACT

Brazil has shown a high number of deaths from cardiovascular disease. Several authors have prospectively identified relationship between plasma concentrations of homocysteine and cardiovascular disease. Hyperhomocysteinemia is considered independent risk factor for the development of these pathologies. The aim of this study was to address hyperhomocysteinemia as an independent risk factor for cardiovascular disease. This was a study to review the literature on homocysteine and its relationship with cardiovascular disease, selecting current scientific articles published in national and international literature. Evidence has shown that hyperhomocysteinemia is due to endothelial dysfunction, its concentration may be increased due to genetic, physiological and nutritional diagnosis can be performed by laboratory tests and their treatment is performed with folic acid, vitamins B6 and B12.

Keywords: Homocysteine, Hyperhomocysteinemia, Cardiovascular Disease.

LISTA DE ABREVIATURAS

AdoMet	S-adenosil-metionina
AdoHcy	S-adenosil-homocisteína
ATP	Adenosina Trifosfato
AVC	Acidente Vascular Cerebral
B6	Piridoxina
B9	Ácido fólico
B12	Cobalamina
BHMT	Betaína-homocisteína metiltransferase
CBS	Cisteína beta sintetase
DAC	Doença Arterial Corárianas
DCV	Doenças Cardiovasculares
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
HA	Hipertensão Arterial
HCY	Homocisteína
HPLC	Cromatografia líquida de alta pressão
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
OMS	Organização Mundial de Saúde
P. ex.	Por Exemplo
PLP	Piridoxal 5-fosfato
SUS	Sistema Único de Saúde
5-MTHF	5-metiltetrahidrofolato

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVO	121
2.1 OBJETIVOS GERAL	11
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
3 METODOLOGIA	12
4 REVISÃO DE LITERATURA	13
4.1 FUNÇÕES DO SISTEMA CARDIOVASCULAR.....	143
4.2 DOENÇAS CARDIOVASCULARES.....	13
4.2.1 Patogenia das Doenças Cardiovasculares	14
4.2.2 Principais Fatores de Risco para Doenças Cardiovasculares	15
4.2.3 Prevenção das Doenças Cardiovasculares	17
4.3 HOMOCISTEÍNA.....	18
4.3.1 Metabolismo da Homocisteína	19
4.3.2 Detecção e Definição dos Níveis Séricos Homocisteína	22
4.3.3 Principais Determinantes de Hiperhomocisteinemia	23
4.4 HIPERHOMOCISTEINEMIA E DOENÇAS CARDIOVASCULAR	24
4.5 PREVENÇÃO DA HIPERHOMOCISTEÍNA PLASMÁTICA	27
CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
REFERÊNCIAS	30

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas as doenças cardiovasculares (DCV) têm representado as principais causas de morte em países ocidentais, e no Brasil são responsáveis por cerca de 30% das mortes e 17% dos gastos do Sistema Único de Saúde (SUS). (VANNUCCHI; MELO, 2009).

Neste trabalho foram identificados os principais fatores de risco, esses que são associados ou predizem desenvolvimento de DCV, com hipercolesterolemia, hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus*, tabagismo, obesidade, sedentarismo, antecedentes familiares e hiperhomocisteinemia. A homocisteína é um aminoácido sulfurado, não essencial, encontrado na forma de produto intermediário no metabolismo da metionina (NEVES; MACEDO; LOPES, 2004), constituindo-se em um produto da desmetilação intracelular da metionina, seu metabolismo poderá ocorrer por duas vias: a remetilação e transulfuração, sua elevação nos níveis sanguíneos é considerado fator de risco independente para o desenvolvimento de DCV.

Vários pesquisadores sugerem que a elevação plasmática de homocisteína tem relação com os possíveis fatores de risco para DCV, essa associação entre a homocisteína e aterosclerose podem ser explicada por diferentes mecanismos, tais como efeitos sobre o endotélio, sobre a síntese de prostaglandina ou por aumento na agregação plaquetária. (NEVES; MACEDO; LOPES, 2004; ROSINI et al., 2006; GATTI et al, 2008; VANNUCCHI; MELO, 2009)

Diversos fatores podem estar envolvidos no metabolismo que eleva os níveis de homocisteína plasmática, como fatores fisiológicos, genéticos, deficiência nutricional e algumas drogas. A hiperhomocisteinemia pode ser diagnosticada por meio de exames laboratoriais a partir de amostra sanguínea (DURAND et al., 2001), podendo ser prevenida ou corrigida por meios dietéticos e farmacológicos. (GABRIEL et al., 2005).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Discorrer sobre a hiperhomocisteinemia como fator de risco independente para doenças cardiovasculares.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Contextualizar as afecções cardiovasculares no panorama atual;
- Discorrer e explicar sobre a homocisteína e suas alterações metabólicas nos sistemas fisiológicos, em especial, no sistema cardiovascular;
- Relacionar a hiperhomocisteinemia com as afecções cardiovasculares;
- Comentar sobre o diagnóstico, prevenção e tratamento da hiperhomocisteinemia.

3. METODOLOGIA

Estudo de revisão bibliográfica relativa e atual de artigos científicos publicados na literatura nacional e internacional, selecionados por meio de pesquisa realizada eletronicamente na base de dados indexada; Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), além de livros que abordam o assunto, utilizando descritores controlados em ciências da saúde (DeCS) nos idiomas português e inglês: homocisteína/ *homocysteine*, homocisteinemia/ *hyperhomocysteine*, e doença cardiovascular/*cardiovascular disease e/and cardiopathy*.

Os critérios de inclusão perpassam artigos de revisão, ensaios clínicos, estudos randomizados que utilizaram seres humanos como população de estudo, documentos científicos na íntegra e de livre acesso publicados entre os anos 2000 à 2013, documentos científicos que não coincidem com as datas explicitadas anteriormente devem-se ao seu importante teor científico e documental a este estudo. Os critérios de exclusão assumidos foram artigos duplicados ou encontrados em mais de uma fonte indexadora.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1 FUNÇÕES DO SISTEMA CARDIOVASCULAR

O sistema cardiovascular é composto por uma série de tubos (vasos sanguíneos) preenchidos por sangue e conectados ao coração. A pressão gerada no coração propulsa o sangue através do sistema continuamente. O sangue capta oxigênio nos pulmões e os nutrientes no intestino, levando até as células, enquanto, simultaneamente recolhe os resíduos celulares para excreção. Além disso, o sistema cardiovascular desempenha um importante papel na comunicação entre as células e na defesa do organismo contra agentes invasores. (SILVESTRON, 2003).

As funções básicas do sistema cardiovascular são levar material nutritivo e oxigênio às células, dessa forma está relacionado ao transporte de oxigênio, para todos os tecidos do corpo, e o transporte de dióxido de carbono, a do metabolismo oxidativo, para fora dos tecidos. Em relação a isso, atua em íntima associação com o sistema respiratório, por ser essa a via pela qual é captado o oxigênio para o organismo. (DAVIES et al., 2002).

4.2 DOENÇAS CARDIOVASCULARES

As DCV são as patologias que afetam o coração ou os vasos sanguíneos, prejudicando o funcionamento da circulação. (KRIEGER, 2008). Devido à elevação progressiva da incidência de DCV em países desenvolvidos no século XX, gerou-se um rápido desenvolvimento de estudos, principalmente, em relação aos seus agentes etiopatogênicos. Essas doenças constituem, há algumas décadas, a maior causa de morte, destacando-se a cardiopatia isquêmica ou a doença coronariana. (LAURENTI; LOLIO, 1989).

No SUS, as DCV foram responsáveis em 2002, por cerca de 1,2 milhão de internações, que representado 10,3% de todas as internações e 17% dos gastos financeiros do SUS, com pacientes com DCV. (ARAUJO; FERRAZ, 2005). Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde, cerca de 17 milhões dos óbitos ocorridos anualmente são causados por DCV, esse número representa 30% do total de óbitos, ocorrendo principalmente por cardiopatias e acidentes vasculares cerebrais. Esses

dados reforçam a importância da prevenção das DCV, exigindo assim, adoção de medidas preventivas primárias e secundárias efetivas. (NEUMANN et al., 2007).

O principal problema de saúde pública e de mortalidade que atingem a população brasileira, são o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral (AVC ou derrame), a hipertensão (pressão alta), a insuficiência cardíaca e a doença reumática cardíaca, apesar de todo o conhecimento sobre a anatomia e a fisiologia do sistema cardiovascular e das modernas técnicas de diagnósticos e tratamentos, (BOERS et al., 1985; DURAND et al., 2001), essas taxas continuam a ter um número crescente, não apenas pelo crescimento e envelhecimento da população, mas, especialmente, pela persistência de hábitos inadequados de alimentação e inatividade física, além do tabagismo. (SIMÃO et al., 2002).

Não há um único fator etiológico para causa das DCV, mas vários fatores que estão relacionados a essas doenças, tanto fatores hereditários como ambientais, entre eles estão: idade, sexo, hipertensão arterial (HA), diabetes mellitus (DM), tabagismo, obesidade, sedentarismo, estresse e histórico familiar. (TAVARES, 2000). Acredita-se que hábitos mais saudáveis são importantes para o controle dessas patologias, uma vez que muitos dos fatores de risco têm raízes na infância e apresentam fatores aditivos na vida adulta. A Organização Pan-Americana de Saúde (2003) recomenda a realização de ações políticas e programas econômicos e educacionais dirigidos a toda população para reduzir os fatores de risco cardiovasculares relacionados ao estilo de vida, buscando evitar e/ou reduzir gastos com medicamentos e hospitalização dos portadores dessa patologia.

4.2.1 Patogenia das doenças cardiovasculares

Existe um consenso entre especialistas, como já especificado, de que as DCV têm origem multifatorial e participam da gênese dos chamados fatores de risco. (BOUCHARD; SHEPARD; STEPHENS, 1994). Estes são entendidos como agentes causais que predisõem ao surgimento das cardiopatias. Assim, as monitorações dos fatores de risco auxiliam na identificação de sinais antecessores que, ao serem identificados, podem ajudar ou até mesmo reverter o processo evolutivo das disfunções. Níveis comprometedores de lipídios-lipoproteínas plasmáticos, pressão arterial elevada e excesso de gordura/peso corporal são considerados fatores de risco biológicos de maior significado, esses fatores não agem isoladamente, mas em

conjunto, fazendo com que a possibilidade do surgimento de acidentes cardiovasculares se eleve em proporções avançadas. (GUEDES; GUEDES, 2001).

A busca por novos fatores de risco cardiovascular se configura nos últimos anos de grande importância para pesquisadores e clínicos, devido o surgimento de diversos fatores, como a homocisteína, ferro, ácido úrico, entre outros. (KRIEGER, 2008).

Como relatado por Robbins e Cotran (2006), as DCV ocorrem como consequência de uma (ou mais) dos seguintes mecanismos: (i) Interrupção do sistema circulatório (p. ex. ruptura de um grande vaso) com hemorragia, (ii) Distúrbios da condução cardíaca (p. ex., bloqueio cardíaco completo) ou outras arritmias cardíacas (p. ex., fibrilação ventricular) levam a contrações não coordenadas do miocárdio, (iii) Obstrução do fluxo sanguíneo (p. ex, aterosclerose coronariana, trombose ou estenose aórtica valvular), (iv) Fluxo regurgitante (p. ex., regurgitação mitral ou aórtica) faz com que uma parte do sangue liberado em cada contração flui para trás (causando sobrecarga de volume e diminuição do fluxo), (v) Shunts que permitem fluxo de sangue anormal da direita para esquerda (desvio dos pulmões) ou da esquerda para a direita (causando sobrecarga do volume), (vi) Falência do próprio miocárdio (insuficiência cardíaca congestiva).

4.2.2 Principais fatores de risco para doenças cardiovasculares

A HA, idade, sexo, tabagismo, dislipidemias, DM, sedentarismo, obesidade e história familiar prematura para doenças cardíacas são os principais fatores de risco para as DCV. Dados epidemiológicos demonstram que a probabilidade de um indivíduo de 50 anos, sem exposição a fatores de risco conhecidos, desenvolver um evento coronariano é de 6% em 10 anos, enquanto que um indivíduo de 60 anos passa a ter a probabilidade de 9% para desenvolver o mesmo evento. (TAVARES, 2000).

As dislipidemias, a HA e o DM são considerados principais entidades mórbidas que apresentam os maiores índices de morbidade e mortalidade cardiovascular. Tal fato acontece porque esses fatores de risco cardiovasculares, quando presentes, isolados ou associados determinam um processo acelerado de envelhecimento dos vasos, fazendo com que mais precocemente aconteça uma

resposta endotelial alterada e predispõe o vaso a todas condições dessa disfunção. (AMODEO; LIMA, 1996).

Do ponto de vista etiológico, a HA é apontada como o fator de risco mais importante para as DCV. Cerca de 80% das mortes por AVC e 40% dos óbitos por doença coronariana são resultantes de HA, a doença hipertensiva por si é responsável inteiramente por cerca de 5% dos óbitos dentro do grupo das DCV. (COSTA; KLEIN, 1985).

O DM é um grande fator de risco para a DCV, mesmo após ajustada para idades mais avançadas. Fein e Scheuer (1990) defendem que a doença arterial coronariana é mais comum em diabéticos do que na população em geral, afetando mais de 55% dos pacientes. Relata que o DM confere um risco de três a sete vezes maior do surgimento de doença cardiovascular em mulheres diabéticas quando comparadas às não diabéticas, sendo que nos homens esse risco é de duas ou três vezes maior.

A obesidade é um problema crescente na infância, atingindo cerca de 25 a 30% da população infantil nos países ricos (MARTINEZ et al., 1999), e no Brasil, o excesso de peso e a obesidade já atingem mais de 30% da população adulta, esse distúrbio é acompanhada de uma maior morbidade e uma menor longevidade, estando fortemente relacionada a afecções, como HA, DM, entre outras. (MENDES et al., 2006).

Conforme evidenciado em pesquisas, o tabagismo duplica o risco na doença arterial coronariana e 30% delas são atribuídas ao número de cigarros fumados. Jee et al. (1999) relatam que, um estudo com 106.745 homens na Coreia, revelou o fumo como um fator de risco maior e livre para a doença cardiovascular, independente dos níveis de colesterol. Já em um estudo realizado em 104 hospitais de São Paulo sobre a prevalência de doença cardiovascular em relação aos fatores de risco, constatou-se que uma ocorrência em torno de 5 vezes maior nos fumantes comparando com os não fumantes, afirma Polanczyk (2005).

A herança genética constitui fator de risco não modificável e independente para o surgimento de doença cardiovascular, sabe-se que pacientes com parentes em primeiro grau precocemente com cardiopatia coronariana têm maiores riscos de desenvolver doença cardiovascular, se comparado à população em geral (SHIMODA et al., 1996).

O sedentarismo é um fator de risco independente para as DCV, sendo que atividade física é um hábito que deveria ser adotado pela população, além de diminuir o risco de DCV, minimiza o surgimento de várias outras patologias. (COWELL; WARREN; MONTGOMERY, 1999).

Em meio a os fatores de risco para as doenças vasculares, hiperhomocisteinemia se enquadra como o mais importante da atualidade. Além de favorecer a instalação de placas de ateroma nas artérias, também pode acometer vasos de todos os calibres, com trombozes tanto arteriais quanto venosas. (GIUGLIANI; FELIX, 2010).

4.2.3 Prevenção das doenças cardiovasculares

A melhor forma para prevenção das DCV é a elaboração de estratégias preventivas, essas que, nas últimas décadas se mostraram extremamente recompensadoras, observado a diminuição na mortalidade por DCV, desde a prática das mesmas. Nos últimos tem se estabelecido, vários programas de prevenção e combate aos principais fatores de risco, pois o quadro promete se tornar ainda mais incerto com o aumento da expectativa de vida das populações e a incertezas quanto à presença de recursos econômicos adequados para cuidados médicos no futuro. (KRIEGER, 2008).

Considerando que a presença de um ou mais fatores de risco implica em maior chance de desenvolver a doença, embora a ausência desse fator não exclua tal possibilidade, a redução da morbidade e mortalidade por DCV deve estar direcionada na promoção de atitudes que visem mudanças de comportamento da população alvo com vistas a intervir nos fatores de risco modificáveis. (SIMÃO et al., 2002).

Prática de atividade física e alimentação equilibrada e adequada são consideradas os principais mecanismos de proteção ao surgimento e à progressão dos fatores de risco, predisponentes às DCV, mostrando-se como um papel significativo nos diversos programas de prevenção e controle das cardiopatias. (BERLIN; COLDITZ, 1990; FRANK et al.; STAMPFER; MANSON, 1997). Portanto, tem se mostrado a eficácia quanto à realização de esforços físicos no cotidiano, e composição de dietas mais saudáveis. (PORRINI et al., 1991; ADAMOPOULOS et al. 1993).

As recomendações para prevenção de DCV têm envolvido várias estratégias para abranger o maior número possível de indivíduos na população, identificado àqueles que desenvolvem alguma manifestação clínica da doença aterosclerótica e aqueles que têm alto risco de desenvolvê-lo no futuro. A prioridade da cardiologia preventiva deve ser direcionada para: (i) Pacientes com doenças arterial coronária (DAC) estabelecida ou outra doença aterosclerótica; (ii) Indivíduos sem história prévia de evento isquêmico agudo, mas com alta probabilidade de apresentá-lo em razão de uma combinação de fatores de risco, como tabagismo, hipertensão arterial sistêmica (HAS), colesterol elevado, glicemia aumentada (diabete mellitus – DM) ou história familiar importante para DAC prematura; (iii) Pacientes cujos parentes próximos tenham desenvolvido doença aterosclerótica precoce. (STEFANINI; KASINSKI; CARVALHO, 2009).

A prevenção de DCV é atualmente uma prioridade em termos de saúde pública, principalmente naqueles indivíduos considerados de alto risco cardiovascular, uma vez que essas patologias permanecem como a principal causa de morte. (GATTI et al., 2008).

4.3 HOMOCISTEÍNA

A homocisteína é um aminoácido sulfidrílico com massa molecular de 135,1 g/mol (JAKOBY; GRIFFITH, 1994), que se encontra presente no sangue, possuindo um átomo de enxofre que a admite passar por uma série de reações bioquímicas comuns aos aminoácidos sulfurados. Sua configuração molecular predominante no meio interno é oxidada, encontrando-se ligada às proteínas ou à própria cisteína. É encontrada tanto no meio extracelular, quanto no meio intracelular (quantidades mínimas). (SMITH; MARKS; LIEBERMAN, 2005).

A homocisteína é um aminoácido não essencial, segundo Boston e Lathrop (2005) formado a partir da desmetilação da metionina proveniente da dieta (NEVES; MACEDO; LOPES, 2004) ou do catabolismo de proteínas endógenas (NERBASS; DRAIBE; CUPPARI, 2005). Ela ocupa uma posição regulatória central no metabolismo da metionina por determinar o destino do seu aminoácido precursor, a metionina, no ciclo metil, envolvendo reações de transmetilação e retimilação; além disto, a homocisteína participa na biossíntese da cisteína. (STIPANUK, 1986).

As funções essenciais do ciclo, de modo geral, incluem o fornecimento de metionina para síntese protéica, a reciclagem do metiltetra-hidrofolato, o metabolismo da colina (via betaína), e a geração de precursores para reações de metilação (S-adenosilmetionina), formação de poliaminas (S-adenosilmetionina), e biossíntese de cisteína (via homocisteína). (FINKELSTEIN; MARTIN; HARRIS, 1988; GRIECO, 1997). Deficiências enzimáticas hereditárias ou adquiridas, tanto na via de remetilação da homocisteína, a metionina ou na sua transulfuração, a cisteína, resultam em níveis elevados de homocisteína e na síndrome clínica da hiperhomocisteinemia ou homocistinúria. (STIPANUK, 1986).

Esses autores chegam a classificar a hiperhomocisteinemia como um fator de risco tão importante quanto hipertensão, tabagismo e hipercolesterolemia. Vários autores têm apontado que níveis elevados de homocisteína são associados ou predizem o desenvolvimento de doença arterial coronariana. Essa associação entre a homocisteína e a arteriosclerose pode ser explicada por diferentes mecanismos, tais como efeitos sobre o endotélio, sobre a síntese das prostaglandinas ou por aumento na agregação plaquetária. (NEVES; MACEDO; LOPES, 2004).

Na discussão da pesquisa de Lopes, Lopes e Vannucchi (2010), eles afirmam que apesar de ser um tópico de discussão relativamente recente, muito se conhece atualmente sobre o metabolismo da homocisteína e sua frequente associação com a coronariopatia aterosclerótica, particularmente quanto do aumento de seus níveis séricos. Inúmeros são os fatores determinantes da hiperhomocisteinemia, destacando-se os polimorfismos genéticos da MTHFR e a deficiência relativa das vitaminas essenciais principalmente B6 e B12 (piridoxina e cobalamina) ao ciclo metil.

É certo que a hiperhomocisteinemia induz a formação de grupos tióis que se ligam a moléculas protéicas, determinando sua homocisteinilação, o que precipita o surgimento de auto-anticorpos dirigidos a essas proteínas homocisteiniladas. Já a homocisteinilação da molécula de LDL, processo acelerado em indivíduos com alto potencial oxidativo, parece acelerar a ateromatose vascular. (TOOLE et al., 2004).

4.3.1 Metabolismo da homocisteína (Hcy)

A principal função da Hcy é a manutenção de níveis séricos adequados de metionina, participando do 'ciclo metil', (JAKUBOWSKY, 2000), provenientes tanto

de fontes alimentares como do catabolismo de proteínas endógenas. A metionina condensa-se enzimaticamente com a porção adenosina da adenosina trifostato (ATP), dando origem à S-adenosil-metionina (AdoMet). O produto da desmetilação da AdoMet é a S-adenosil-homocisteína (AdoHcy), único precursor da homocisteína, por meio de uma reação irreversível catalisada pela AdoHcyhidrolase. A homocisteína assim formada pode então seguir para duas vias: remetilação e transulfuração. (BOSTON; LATHROP, 1997).

1) Remetilação: por esta via, a Hcy adquire um grupo metil para formar novamente a metionina, em uma reação catalisada pela metionina sintetase, na qual a vitamina B12 age como cofator. O principal doador do grupo metil é o 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF), forma circulante ativa do folato. A Hcy pode, também, ser transformada em metionina pela ação enzima betaína-homocisteína metiltransferase (BHMT), também dependente da vitamina B12, que utiliza a betaína como doador de metil. (DENNIS; ROBINSON, 1996).

2) Transulfuração: nesta via, a Hcy condensa-se com a serina para formar cistationina, por meio de uma reação irreversível, sendo a enzima cistationina beta sintetase (CBS) responsável por essa reação, tendo como coenzima ativa da vitamina B6, o piridoxal 5-fosfato (PLP). A cistationina é então hidrolisada à cisteína pela enzima cistationase, também depende de PLP. (BOSTON; LATHROP, 1997).

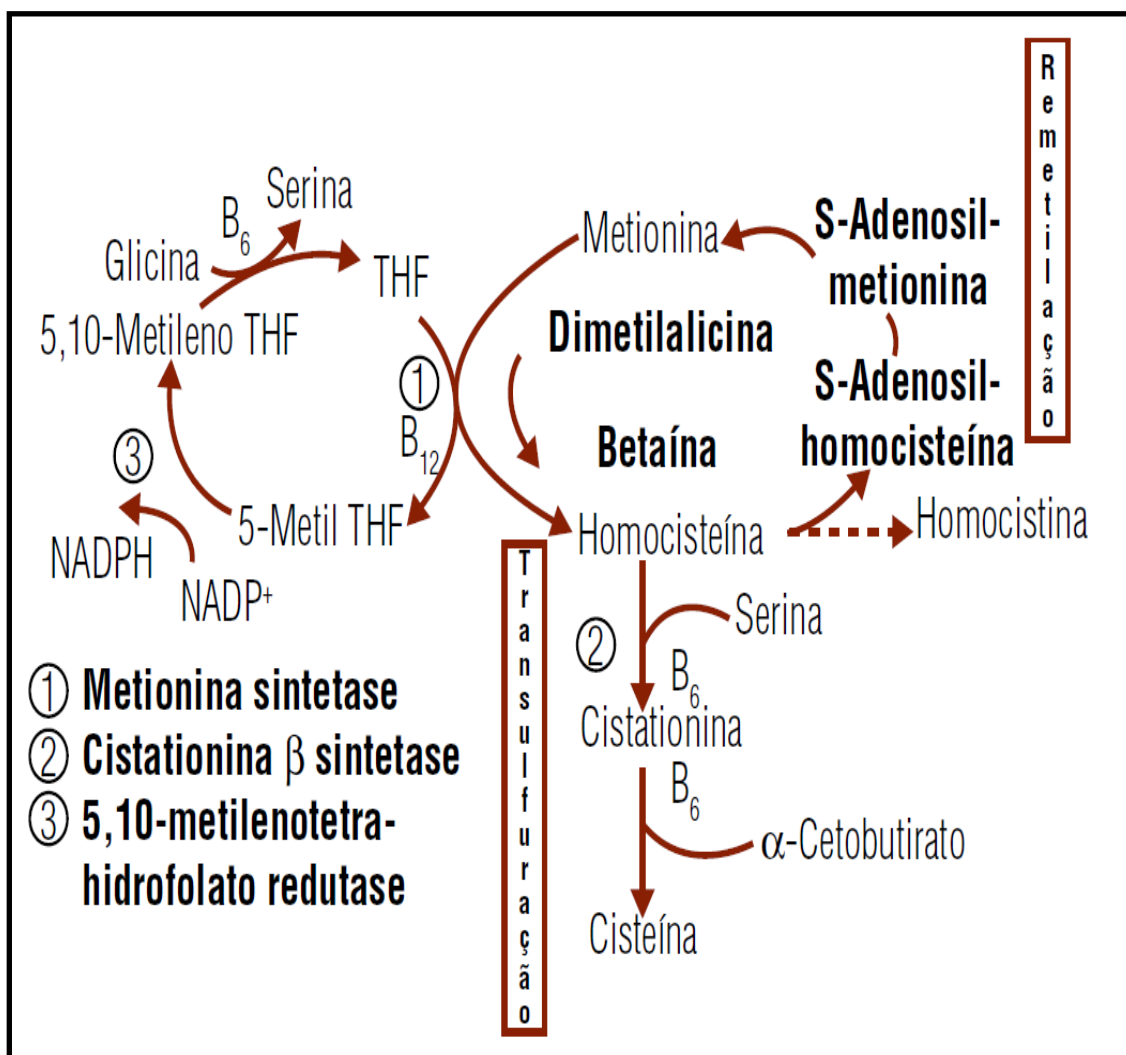


Figura 1: Representação esquemática das vias de metabolização da homocisteína
 Fonte: Adaptado de Robinson (2000)

A homocisteína é liberada para o plasma, a partir dos tecidos, em quantidades reduzidas. (FRIEDMAN et al.,1999). Até mesmo quando há um excesso de metionina, o excesso de homocisteína é direcionado para a via de transsulfuração. Todos esses mecanismos, de alguma forma, controlam a concentração plasmática. Deste modo, quando há a presença de hiperhomocisteinemia plasmática, é necessário verificar a causa desse desequilíbrio já que fatores genéticos (deficiência enzimática ou mutações), patológicos (redução da função renal) e nutricionais (deficiência de folato, cobalamina e piridoxina) podem levar a esse quadro. (SAW et al., 2001).

Intracelularmente, a homocisteína encontra-se principalmente em forma reduzida e seu transporte para o plasma é efetuado por meio de um carregador provavelmente específico. No plasma, apenas 1% encontra-se na forma reduzida, e 99% na forma oxidada. (MANGONI; JACKSON, 2002). Destes, 20% circulam na

forma livre oxidada, formando dois tipos de dissulfitos: dímeros de homocisteína ou dímeros de homocisteína-cisteína. (CHRISTOPHER; NAGARAJA; SHANKAR, 2007).

4.3.2 Detecção e definição dos níveis séricos homocisteína

Métodos para se medir a homocisteína plasmática são a cromatografia de troca iônica com analisador de aminoácidos ou por cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) com detecção fluorimétrica. (CRUZ et al., 2000; PFEIFFER et al.,1999). A amostra de sangue deve ser colhida após 12 de jejum (determinação do nível basal) e após teste de sobrecarga com metionina (ingestão oral de 100 mg/ de metionina), seguindo de novas colheitas entre 2 e 8 horas após a sobre carga. (DURAND et al.,2001).

A sobrecarga de metionina irá acarretar a maior produção de homocisteína, o fornecendo uma maior sensibilidade para detecção de defeitos na via de transulfuração. Permite ainda diferenciar defeitos genéticos nas vias de remetilação ou transulfuração, sendo possível identificar indivíduos com metabolismo da homocisteína alterado, apesar de níveis plasmáticos em jejum normais. (GRAHAM et al.,1997).

A concentração total de homocisteína plasmática considerada normal é entre 5 a 15 $\mu\text{mol/l}$ em jejum. A hiperhomocisteinemia pode ser classificada como moderada, quanto à concentração da mesma oscila entre 15 a 30 $\mu\text{mol/l}$, intermediária, quando a concentração é maior que 30 e menor que 100 $\mu\text{mol/l}$, e severa, quando a concentração de homocisteína é maior que 100 $\mu\text{mol/l}$, no estado de jejum. (VENÂNCIO; BURINI; YOSHIDA, 2010).

Níveis plasmáticos elevados de homocisteína ou hiperhomocisteinemia podem ocorrer como resultado de doenças hereditárias que alteram a atividade de enzimas nas vias de remetilação e transulfuração, diversos estudos tem apontado a homocisteína como um bom marcador para doenças cardiovasculares, mostrando que sua determinação pode contribuir para identificação precoce de risco cardiovascular, uma vez que a hiperhomocisteinemia tem sido um fator de risco cardiovascular independente dos demais, além de ter relação com trombose venosa e doença arterial coronariana. (DURAND et al., 2001).

4.3.3 Principais determinantes de hiperhomocisteinemia

A concentração plasmática da Hcy é determinada por diversos fatores, tanto genéticos como adquiridos. Audelin e Genest Jr (2001) citam os principais fatores que podem influenciar os níveis de Hcy na população. 1) Defeitos nos genes: responsáveis pela codificação das enzimas envolvidas no metabolismo da Hcy: defeitos no gene codificador da cisteionina beta sintetase (CBS) resultam na forma clássica de homocistenúria congênita, que se caracteriza por elevações na excreção urinária e nos níveis plasmáticos de Hcy, os quais se apresentam extremamente elevados nos indivíduos homocigotos. Estes, geralmente, morrem antes de completar 30 anos de idade, por algum evento tromboembólico agudo. Já nos indivíduos heterocigotos, a hiperhomocisteinemia é de grau leve a moderado. 2)

Idade: o envelhecimento pode levar ao aumento dos níveis de Hcy, tanto por redução do metabolismo enzimático como por alteração da função renal, ambas dependentes da idade. 3) Sexo: os homens apresentam maiores níveis de Hcy do que em mulheres, provavelmente devido à maior massa muscular ou aos diferentes padrões hormonais. Porém os níveis de Hcy das mulheres aproximam-se aos dos homens no período pós-menopausa.

Outros autores relatam fatores que também podem influenciar os níveis de plasmáticos Hcy na população. Ocorre também um aumento com a idade e, pois os pacientes idosos apresentam maior deficiência de vitaminas, a hiperhomocisteinemia é, neste grupo de indivíduos, um importante fator de risco para doenças coronárias. É mais comum em homens (21% superiores ao das mulheres), aumentando é ocasionado devido à menopausa. (LUSSIER-CANCAN et al., 1996). Deficiência nutricional: deficiência das vitaminas envolvidas no metabolismo da homocisteína, tais como folato, B6, B12, também é relacionada como os níveis desse aminoácido. (BOSTON; LATHROP, 1997). A deficiência de ácido fólico determina um quadro de hiperhomocisteinemia acarretado por dificuldades na remetilização da homocisteína, sendo encontrados níveis séricos até quatro vezes superiores aqueles mensurados em indivíduos com folatemias normais. (KANG; WONG; NORUSIS, 1987).

Além do estilo de vida, da dieta, e outros fatores, tais como fumo, falta de atividade física, consumo de álcool e de café pode interferir nos níveis de Hcy. Em relação ao consumo de café e ao tabagismo, a maioria dos trabalhos realizados

encontrou uma relação direta entre estas variáveis e a homocisteína. (DE BREE; VERSCHUREN; BLOM, 2001).

Numerosos fármacos também podem afetar o metabolismo da Hcy, aumentando a sua concentração plasmática: anti-epiléticos, metformina, omeprazol, levodopa, ciclosporina A, isoniazida, entre outros. (AUDELIN; GENEST-JR, 2001).

Foram também relatados aumentos discretos, porém significativos, dos níveis plasmáticos de Hcy, em idosos e em indivíduos tabagistas, hipercolesterolêmicos, hipertensos ou sedentários e pacientes que possuíam algumas doenças (insuficiência renal crônica, psoríase). (GRAVINA-TADDEI et al., 2005, UNDAS et al., 2007, DIERKES; LULEY; WESTPHAL, 2007).

4.4 HIPERHOMOCISTEINEMIA E DOENÇAS CARDIOVASCULAR

A hiperhomocisteinemia é uma condição caracterizada por um aumento na concentração total da Hcy plasmática, sendo observada em aproximadamente 5% da população em geral. (BRUSTOLIN; GIUGLIANI; FÉLIX, 2010).

Até agora não tem havido concordância quanto ao mecanismo patofisiológico da relação entre homocisteinemia e a DCV, tendo sido propostas várias hipóteses. Assim, a lesão vascular provocada pela hiperhomocisteinemia envolve lesão das células endoteliais, crescimento da musculatura lisa vascular, aumentando adesão das plaquetas, aumentando da oxidação de colesterol LDL acompanhada com sua deposição na parede vascular e ativação da cascata de coagulação sanguínea. (STEINBERG et al., 1989; DURAND et al., 2001).

A maioria das doenças vasculares pode ser atribuída à hipertensão e à aterosclerose. No final da década de 60, o patologista americano McCully realizou a primeira observação clínica da relação entre os níveis elevados de Hcy plasmática e doenças vasculares. Os autores descreveram evidências de associação entre aterosclerose e concentrações elevadas de homocisteína plasmática. (McMULLY, 1969) Isso aconteceu a partir do estudo de uma doença rara, a homocistinúria, com base nesta observação, o autor propôs que a hiperhomocisteinemia pode causar doença vascular aterosclerótica. (FALK; ZHOU; MOLLER, 2001).

Uma explicação alternativa para o efeito da hiperhomocisteinemia é que está seja um marcador para nível baixo de vitamina B ou capacidade diminuída de metilação das células, estando qualquer um destes dois fatores, possivelmente

relacionado com a doença. Estudos de Castro et al. (2003) demonstram que os leucócitos de pacientes com doenças cardiovascular apresentam metilação de DNA (ácido desoxirribonucleico) diminuída, acompanhando por níveis plasmáticos aumentados de homocisteína e de S-adenosihomocisteína.

No estudo de Lopes, Lopes e Vannucchi (2010) a hiperhomocisteinemia é apontada como fator de risco cardiovascular, sintetizado na Tabela 1.

Tabela 1: Possíveis mecanismos que elevam os níveis plasmáticos de Hcy

Relação hiperhomocisteinemia e a doença vascular.	Autores
Por levar diretamente à lesão vascular, com arrancamento de células endoteliais, que surgem na circulação;	BOERS et al., 1985
Por leva à oxidação das LDL, que oxidadas, teriam tendência para se depositar irreversivelmente no endotélio, iniciando assim o processo arteriosclerótico;	CLARKE et al., 1992.
Por alteração complexas no sistema de coagulação e fibrinólise, por ativação dos fatores de coagulação XII, X e V e inativação dos fatores VII, da proteína C e do ativador do plasminogênio tecidual, por eventual aumento de consumo e da adesividade das plaquetas;	BRATTSTROM et al., 2000.
Encontradas outras causas de hiperhomocisteinemia, carência de vitaminas B6, de B12 e de ácido fólico e algumas patologias, como a insuficiência renal e hepática.	MCCULLY, 1983

Na população geral, a prevalência da hiperhomocisteinemia é de 5 a 7%, enquanto níveis intermediários são encontrados em 13 a 47% dos indivíduos com doença vascular aterosclerótica sintomática. (MOURA; MARTINS; SOUZA FILHO, 2011).

A hiperhomocisteinemia é um fator de risco cardiovascular independente (NEVES, MACEDO, LOPES, 2004; NERBASS, DRAIBE, CUPPARI, 2005; UEHARA, BALUZ, ROSA, 2005), enquanto para Brattstron e Wilcken, (2000), Ueland et al., (2000), Howard et al., (2002) comentam que pode ser consequência de um evento vascular prévio.

Conforme relatado por Panico (2004), a hiperhomocisteinemia corresponde ao mais importante dos fatores de risco para as doenças vasculares da atualidade; pois, além de favorecer a instalação de placas de ateroma nas artérias, também pode acometer vasos de todos os calibres, com trombozes tanto arteriais quanto venosas. A hiperhomocisteinemia ganha destaque do ponto de vista de saúde pública, uma vez que as doenças cardiovasculares apresentam altas taxas de óbitos. Segundo dados da OMS (2002), ocorreram 16,7 milhões de óbitos, dos quais 7,2 milhões foram por doença arterial coronariana. Estima-se, para 2020, que esse número possa se elevar a valores entre 35 e 40 milhões. Em pesquisa realizada por Ueland et al., (2000) os resultados de estudos caso-controle mostraram que um aumento de 5 $\mu\text{mol/L}$ na concentração de Hcy total eleva de 20 a 30% o risco cardiovascular. Em uma metanálise de 27 estudos, incluindo mais de 4 mil pacientes, foi apresentada estimativa de que esse aumento está associado a um risco relativo de coronariopatia de 1,6 para os homens, e 1,8, para as mulheres; e de que o aumento de homocisteína também está associado ao risco relativo para doença cerebrovascular. O risco cardiovascular associado ao aumento de 5 μmol de Hcy equivale a elevação de 20 mg/dL (0,5 μmol) de colesterol. (BOUSHEY et al., 1995).

Para Neves, Macedo e Lopes (2004), a Hcy, 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 hiperhomocisteinemia tem sido associada a maior risco de eventos aterotrombóticos, e a literatura sugere associação causal, independente de outros fatores de risco

para doença arterial, a diminuição da Hcy para valores normais é seguida de redução significativa na incidência de doença aterotrombótica.

4.5 PREVENÇÃO DA HIPERHOMOCISTEÍNA PLASMÁTICA

O efeito do ácido fólico (vitamina B9), vitamina B6 e B12, quando administrados, associados ou em conjunto, demonstraram redução das concentrações de Hcy, essa que pode ser explicado bioquimicamente, no metabolismo da Hcy, as vitaminas B6 e B12 atuam como coenzimas e, assim, não são utilizadas em excesso durante a reação na qual elas estão envolvidas. O ácido fólico, entretanto, funciona como um doador do grupo metil na reação de remetilação e é utilizado em quantidades ascendentes até que seja convertido em 5-metiltetra-hidrofolato. Durante a reação de remetilação, o grupo metil do 5-metiltetra-hidrofolato é transferido para a Hcy pela vitamina B12 para, posteriormente, formar a metionina. Por essa razão, o ácido fólico age como fator limitante para tal reação, e a ausência desse doador do grupo metil não pode ser compensada pela vitamina B12. Esta é estocada em quantidades suficientes no organismo, e sua deficiência não é habitual, exceto em indivíduos com deficiência de fator intrínseco e em vegetarianos. Dessa forma, a vitamina B12 tem sido considerada menor determinante das concentrações plasmáticas de homocisteína do que o ácido fólico (QUINLIVAN et al., 2002).

Cabe ressaltar que a adoção de uma dieta menos aterogênica e mais rica em grãos e cereais naturais, se destaca por ser capaz, por si só, reduzir significativamente os níveis séricos de homocisteína, normalizando-os quando a elevação é discreta. Esse efeito positivo é observado, principalmente, quando a dieta usual é inadequada, rica em gorduras saturadas e proteínas animais. (LOPES; LOPES; VANNUCCHI, 2010).

Na maioria dos pacientes, a ingestão de 1 a 5 mg de ácido fólico/dia, acrescida de vitamina B6 e B12, costuma ser eficaz, a normalização ocorre de 4 a 6 semanas após o início do tratamento. (SALTZMAN et al., 1994).

Hoje em dia, apesar da relativa falta de informação sobre a fisiopatologia da doença vascular causada pela homocisteína, está claro que níveis plasmáticos elevados de homocisteína são um fator de risco independente para a doença arterial

coronária, doença vascular periférica, doença cerebrovascular e trombose venosa. (BYDLOWSKI; MAGNANELLI; CHAMONE, 1998).

Fica claro que estratégias de prevenção mais eficientes são necessárias para que prevenção e o controle das doenças cardiovasculares continuem custo-efetivos quanto nas últimas décadas e que as sociedades possam continuar arcando com o ônus, de maneira alguma desprezível, advindo dessas patologias. (KRIEGER, 2008).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As doenças cardiovasculares são consideradas um dos principais problemas de da Saúde Pública no Brasil, sendo a hipertensão arterial classificada como a mais importante causa de morbidade e mortalidade. Um dos fatores que contribui para doenças cardiovasculares é a elevação de homocisteína plasmática, além de fatores congênitos, outros fatores também podem ocasionar elevação da homocisteína, tais como os nutricionais, estilo de vida e a ação de alguns fármacos. Evidências demonstram que hipermocisteinemia ocorre devido à disfunção endotelial, se mostrado um marcador importante para descoberta precoce das afecções cardiovasculares, devido sua importância ela têm sido alvo de muitos estudos, seu diagnóstico pode ser realizado por exames laboratoriais e corrigido por métodos dietéticos e farmacológicos.

REFERÊNCIAS

ADAMOPOULOS et al. Physical activity and relationship with coronary heart disease risk factors. **Acta Cardiol**, v.6, p. 523-34, 1993.

AMODEO, C; LIMA, N.K.C. Tratamento não medicamentoso da hipertensão arterial. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 29, n. 2-3, p.239-243, 1996.

ARAUJO D., FERRAZ M. Impacto econômico do tratamento da cardiopatia isquêmica crônica no Brasil: o desafio da incorporação de novas tecnologias cardiovasculares. **Arq Bras Cardiol**. 2005; 85: 1-2.

AUDELIN MC, GENEST JR J. Homocysteine and cardiovascular disease in diabetes mellitus. **Atherosclerosis**. 2001; 159(2):497-511.

BERLIN, J.; COLDITZ, G. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. **Am J Epidemiol** 1990; 132: 612-28.

BOERS et al. Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. **N Engl J Med** 1985;313:709-715. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm198509193131201>>. Acesso em: 21 fev 2013.

BOSTOM, A. G.; LATHROP, L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: Prevalence, etiology, and potential relationship to atherosclerotic outcomes. *Kidney* 1997;52:10-20. In: Nerbass FB, Draibe SA, Cuppari L. Hyperhomocysteinemia in chronic renal failure. **Rev Nutr** Campinas. 2005;18:239-40.

BOUCHARD C.; SHEPARD R. J., STEPHENS T. The consensus statement. In: _____. **Physical Activity, Fitness, and Health: International Proceedings and Consensus Statement**. Champaign, Illinois: Human Kinetics Publishers, 1994. p. 9-76.

BOUSHEY, C.J. et al. A Quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. **Jama** 1995;274:1049-57. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7563456>>. Acesso em: 02 jan. 2013.

BOUSHEY, D. G. et al. Effect of various regimens of vitamin B6 and folic acid on mild hyperhomocysteinemia in vascular patients. **Inherited Met Dis**, v. 17, p. 159-62, 1994.

BRATTSTRÖM, L.; ISRAELSSON, B.; HULTBERG, B. Plasma homocysteine and methionine tolerance in early onset vascular disease. **Haemostasis**, v. 19, p.35-44, 1989. Suppl. I

BRATTSTRON, L; WILKEN, D. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? **Am J Clin Nutr**. 2000;72(2):315-23. Disponível em: <<http://ajcn.nutrition.org/content/72/2/315.full>>. Acesso em: 02 mar. 2013.

BRUSTOLIN, S.; GIUGLIANI, R.; FELIX, T. M. Genética do metabolismo da homocisteína e doenças associadas. **Braz J Med Res**, janeiro de 2010, v. 43, n.1, 1-7. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3078648/>>. Acesso em: 02 jan. 2013.

BYDLOWSKI, S. P.; MAGNANELLI, A. C.; CHAMONE, D. A. F. Hiper-Homocisteinemia e Doenças Vaso-Oclusivas, São Paulo, SP: **Arq Bras Cardiol**. Vol. 71, (nº 1), 1998, vol.71, n.1, p 69-76. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X1998000700013>>. Acesso em: 05 jan 2013.

CASTRO, R. et al. Increased homocysteine and S-adenosilhomocysteine concentratons and DNA hypomethytion in vascular disease, **In Clin Chem**, v. 49, p. 1292-1296, 2003.

CERQUEIRA, J. M. C. et al . Homocisteinemia em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 3, mar. 2010 Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032010000300005&lng=pt&nrm=iso>. Acessos em 16 mar. 2013.

CHRISTOPHER, R; NAGARAJA, D; SHANKAR, S. Homocysteine and cerebral stroke in developing countries. **Curr Med Chem** 2007; 14: 2393-2401.

CLARKE, R. et al: Hyperhomocysteinemia:a risk factor for extracranial carotid atherosclerosis. **Ir J Med Sci** 1992;16:5-6.

COSTA, E. A.; KLEIN, C. H.. Meio urbano e Doenças cardiovasculares. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v 1, n. 3, set. 1985. Disponível a partir do <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X1985000300004&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 04 de abr de 2013.

COWELL, J. M.; WARREN, J.S.; MONTGOMERY, A. C. Cardiovascular risk prevalence among diverse school-age children: implications for schools. **J Sch Nurs**. 1999; 15: 8-12.

DAVIES, A.; BLAKELEY, A. G. H.; KIDD, C.; MCGEOWN, J. G.; ESBERARD, C. Alfred. **Fisiologia humana**. Porto Alegre: Artmed, 2002.

DE BREE, A.; VERSCHUREN WMM, BLOM HJ, KROMHOUT D. Lifestyle factors and plasma homocysteine concentrations in a general population sample. **Am J Epidemiol**. 2001; 154(2):150-4.

DENNIS, V.; ROBINSON, K. Homocysteinemia and vascular disease in end-stage renal disease. **Kidney Int**. 1996; 50:S11-7.

DIERKES, J.; LULEY, C.; WESTPHAL, S. Effect of lipid-lowering and anti-hypertensive drugs on plasma homocysteine levels. **Vasc Health Risk Manag**. 2007;3(1):99-108.

DURAND, P; PROST, M; LOREAU, N; LUSSIER-CARRCAN, S; BLANCHE, D. Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. **Lab Invest.** 2001;81(5):645-72.

FALK, E.; ZHOU, J.; MOLLER, J. Homocysteine and atherothrombosis. **Lipids.** 2001;36 (Suppl. 1): S3-S11.

FEIN, F.; SCHEUER, J. Heart disease in diabetes mellitus: theory and practice. In: Rifkin H, Port D (Ed.). **Diabetes Mellitus.** New York: Elsever, 1990. p. 812-823.

FEIN, F.; SCHEUER, J. Heart disease in diabetes mellitus: theory and practice. In: Rifkin H, Port D (Ed.). **Diabetes Mellitus.** New York: Elsever, 1990, p. 812-823.

FINKELSTEIN, J. D.; MARTIN, J.J, HARRIS, B. J. Methionine Metabolism In Mammals. The methionine-sparing effect of cysteine. **J Biol Chem** 1988; 263: 11750-4.

FRANK, B. H. et al. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women. **N Engl J Med** 1997; 337: 1491. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199711203372102>>. Acesso em: 16 mar 2013.

FRIEDMAN, G. et al. A common mutation A1298C in human methylenetetrahydrofolate reductase gene: association with plasma total homocysteine and folate concentrations. **J Nutr.** 1999; 129: 1656-61. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10460200>>. Acesso em: 7 jan 2013.

GABRIEL, S. A. et al, Homocisteína como fator de risco para doenças cardiovasculares. **Rev. Fac. Ciênc. Méd.** Sorocaba. 2005; 7(1): 11-14. Disponível em: <<http://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/320>>. Acesso em: 12 nov 2012.

GATTI, R. M. et al. Avaliação dos fatores de risco para doença arterial coronariana em pacientes de São Caetano do Sul segundo o escore de framingham e sua relação com a síndrome metabólica. **Arq Sanny Pesq Saúde** 1(1):8-17, 2008. Disponível em: <<http://www.cepsanny.com.br/pdf/v1n1a2.pdf>>. Acesso em: 10 ago 2012.

GRAHAM I. M. et al. The European concerted action project plasma homocysteine as risk factor for vascular disease, In: **Jama**, 277, pp. 1775-1781, 1997. Disponível em: <<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=416739>>. Acesso em: 10 fev 2013.

GRAVINA-TEDDEI, C. et al. Hiper-homocisteinemia como fator de risco para doença aterosclerótica coronariana em idosos. **Arq Bras Cardiol.** 2005; 85 (3): 166-73. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16200262>>. Acesso em: 17 mar 2013.

GRIECO, A. J. Homocystinuria: pathogenic mechanisms. **Am J Med Sci.** 1997;273:120-32. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/324277>>. Acesso em: 10 jan. 2013.

GRUZ, E. N. et al. Padronização da dosagem de homocisteína plasmática por cromatografia líquida de alta pressão e aplicação em pacientes com doença arterial coronariana. In: **J. Bras Patol**, 36, 3, pp. 166-173.

GUEDES, D. P.; GUEDES, J. E. R. P. Atividade física, aptidão cardiorrespiratória, composição da dieta e fatores de risco predisponentes às doenças cardiovasculares. **Arq Bras Cardiol**, Londrina, vol. 77 (nº 3), 243-50, 2001. Disponível em: <<http://publicacoes.cardiol.br/abc/2001/7703/7703005.pdf>>. Acesso em: 02 mar 2013.

GUIMARAES, A. C. Hiper-homocisteinemia como fator de risco para doença aterosclerótica coronariana em idosos. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 86, n. 2, Feb. 2006 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2006000200001&lng=en&nrm=iso>. access on 17 July 2013.

HARBOE-GONCALVES, L.; VAZ, L. S.; BUZZI, M. Associação entre níveis plasmáticos de homocisteína e acidente vascular cerebral isquêmico: estudo transversal analítico. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v. 63, n. 1, mar. 2005 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2005000100018&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 16 jul. 2013.

HOWARD, V. J. et al. Alterações no plasma Homocyst (e) ina, na fase aguda pós-AVC. **Alabama**, 2002;33:473-78 Disponível em: <<http://stroke.ahajournals.org/content/33/2/473>>. Acesso em: 11 fev 2013.

HUSTEN, L. Epidemia Global da Doença Cardiovascular esperado no ano de 2050. **Lancet** 1998; 352: 1530-42. Disponível em: <<http://circ.ahajournals.org/content/100/20/e101.full>>. Acesso em: 10 mar 2013.

JAKOBY, W. B.; GRIFFITH O. W. Sulfur and sulfur amino acids. **Methods Enzymol.** 1994; 143: 366-76.

JAKUBOWSKY, H. Homocysteine thiolactone: metabolic origin and protein homocysteinylation in humans. **J Nutr.** 2000;130:377S-381.

JEE, S. H. Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease in men with low levels of serum cholesterol: the Korea Medical Insurance Corporation Study. **Journal American Medicine Association**, n. 282, 1999, pp. 2149-2155. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10591337>>. Acesso em: 10 mar 2013.

KANG, S.; WONG, P.; NORUSIS M. Homocysteinemia due to folate deficiency. **Metabolism.** 1987;36(5):458-62. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35741342>>. Acesso em: 17 mar 2013.

KONUKOGLU, D.; SERIN, O.; ERCAN, M.; TURHAN, M. S. Plasma homocysteine levels on obese and non-obese subjects with or without hypertension: its relationship with oxidative stress and copper. **Clin Biochem**, 2003;36(5): 405-408. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12849875>>. Acesso em: 10 jan 2013.

KRIEGER, J. E. **Bases moleculares das doenças cardiovasculares**: a interação entre a pesquisa e a prática clínica. São Paulo: Atheneu, 2008.

LAURENTI, R.; LOLIO, C. A. Cardiopatia isquêmica no Brasil. Considerações epidemiológicas. In: Carvalho VB, Macroz R. **Cardiopatia isquêmica**: aspectos de importância clínica. São Paulo: Savier, 1989.

LOPES, S. L. B.; LOPES, H. H. M. C.; VANNUCCHI, H. A hiperhomocisteinemia como fator de risco cardiovascular: perspectivas atuais. **Rev Med**, São Paulo, v. 89, p.1-11, jan./mar. 2010. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/46267/49920>>. Acesso em: 10 mar 2013.

LUSSIER-CANCAN, S. et al. Plasma total homocysteine in health subjects sex-specific relation with biological trials, In: **Am J Clin Nutr**, 64, pp. 587-593, 1996.

MANGONI, A. A.; JACKSON, S. H. D. Homocysteine and cardiovascular disease: Current evidence and future prospects. **Am J Med**. 2002; 112(7):556-65. Disponível em: <[http://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(02\)01021-5/abstract](http://www.amjmed.com/article/S0002-9343(02)01021-5/abstract)>. Acesso em: 02 mar 2013.

MARTIN, I. Acabar con los mitos sobre las cardiopatias. **Salud Mundial** 1998; 51: 6-7.

MARTINEZ, V. V. et al. Familial aggregation of cardiovascular disease risk factors: the Cuenca study. **Prev Med**. 1999; 28: 131-7. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10048104>>. Acesso em: 02 fev 2013.

MCCULLY, K. S. Homocysteine theory of arteriosclerosis: development and current status. **Atherosclerosis Rev** 1983;11:157-246.

MCCULLY, K. S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. **Am J Path** 1969;56:111-128.

MENDES, M. J. F. L. et al. Associação de Fatores de risco parágrafo Doenças cardiovasculares los Adolescentes e seus pais. **Rev. Bras. Saúde Mater. Infantil**, Recife, 2013. Disponível a partir do <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292006000500007&lng=en&nrm=iso>. acesso em 17 de jan. de 2013.

MENEDEZ, C. A.; FERNANDEZ-BRITTO, R. J. Metabolismo de la homocisteína y sy relación com la aterisckerisus. **Rev. Cuban investi Biomed** 1999; 18(30): 155-68.

MOURA, M. S. B.; MARTINS, M. C. C.; SOUZA FILHO, M. D. Hiper-homocisteinemia como fator de risco cardiovascular. **ConScientiae Saúde**, 2011;10(1):181-185.

NERBASS, F. B.; DRAIBE, S. A.; CUPPARI, L. Hyperhomocysteinemia in chronic renal failure. **Rev Nutr.** 2005;18:239-40.

NETO, J. R. F.; CHAGAS, A. C. P. A homocisteína como fator de risco coronariano. **Atheros**, n. 12, v. 1, p. 20-5, 2001. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/sbc-da/2010/publicacoes/atheros12001/pag20a25.pdf>>. Acesso em: 10 jan. 2013.

NEUMANN, A.; MARTINS; I. S.; MARCOPITO, L. F.; ARAUJO E. A. C. Padrões alimentares associados a fatores de risco para doenças cardiovasculares entre residentes de um município brasileiro. **Rev Panam Salud Publica.** 2007;22(5):329-39. Disponível em: <<http://www.scielo.org/pdf/rpsp/v22n5/a06v22n5.pdf>>. Acesso em: 10 mar. 2013.

NEVES, L. B.; MACEDO, D. M.; LOPES, A. C. Homocisteína. **J. Bras. Patol. Med. Chem. Laboratório**, Rio de Janeiro, v 40, n. 5, out. de 2004. Disponível a partir do <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442004000500006&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 10 mar 2013.

OPAS-ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE/ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Doenças Crônicas e Degenerativas e Obesidade: estratégia mundial sobre alimentação saudável, atividade física e saúde**, Brasília-DF, p. 53-55, 2003. Disponível em: <http://www.opas.org.br/sistema/arquivos/d_cronic.pdf>. Acesso em: 28 maio 2013.

PANICO, M. D. B. Hiper-homocisteinemia e doença vascular. **J Vasc Br.** 2004;3:3-4. Disponível em: <<http://www.jornalvascularbrasileiro.com.br/04-03-01/04-03-01-03/04-03-01-03.pdf>>. Acesso em: 02 mar. 2013.

POLANCZYK, C. A. Fatores de risco cardiovascular no Brasil: os próximos 50 anos!. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v 84, n. 3, março de 2005. Disponível a partir do <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2005000300001&lng=en&nrm=iso>. acesso em 07 de jan. de 2013.

PORRINI, M. et al. Relation between diet composition and coronary heart disease risk factors. **J Epidemiol Comm Health** 1991; 45: 148-51.

QUINLIVAN, E. P. et al. Importance of both folic acid and vitamin B12 in reduction of risk of vascular disease. **Lancet.** 2002;359(9302):227-8.

RANG, H P. II, DALE, M. Maireen. **Farmacologia.** 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. p. 277.

ROBENS; COTRAN. **Fundamentos de patologia.** Ilustrações por James A. Perkins; tradução de EDDa Palmeito [et al]. 3^o tiragem. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

ROBSINSON, M. Vitamin states and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population, *In: Jama*, 2000, 217, pp. 2693-2698.

ROSINI, A. D. et al. Presença de hiper-homocisteinemia em pacientes portadores de três fatores de risco para doença cardiovascular: hipertensão, tabagismo e histórico familiar. **RBAC**, vol. 38(1): 43-45, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572007000200012&lng=es&nrm=iso>. Acesso em: 10 jan 2013.

SALTZMAN, E. et al. B vitamin supplementation lowers homocysteine levels in heart disease. **Clin Res** 1994;42:172A.

SAW, S. M. et al. Genetic, dietary, and other lifestyle determinants of plasma homocysteine concentrations in middle-aged and older Chinese men and women in Singapore. **Am. J. Clin. Nutr.** 2001; 73: 232-9.

SEKHUB, J. et al. (1993) Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population, In: JAMA, 207, pp. 2693-2698.

SHIMODA, M. et al. Orientação Familiar preventiva: aspectos genéticos das doenças cardiovasculares e perspectivas futuras. **Revista Sociedade Cardiologia Estado de São Paulo**, n. 6, 1996, pp. 623-632. Disponível em: <<http://www.jornaldearaquara.com.br/index.pas?codmat=7725&video=>>. Acesso em: 02 fev 2013.

SILVERTHON, D. U. **Fisiologia humana**: uma abordagem integrada. 2º ed. Barueri, SP: Manole, 2003.

SIMÃO, M.; NOGUEIRA, M. S.; HAYASHIDA, M.; CESARINO, E. J. Doenças cardiovasculares: perfil de trabalhadores do sexo masculino de uma destilaria do interior paulista. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v.4, n.2, p. 27 – 35, 2002. Disponível em: <<http://www.revistas.ufg.br/index.php/fen/article/view/759>>. Acesso em: 17 mar 2013

SMITH, C.; MARKS, A. D.; LIEBERMAN, M. Tetrahydrofolate, Vitamine B12, and S-adenosylmethionine. In: Smith C, Marks A, Liberman MA. Mark's basic medical biochemistry. 2nd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.712-46.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Nefrologia. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Campos do Jordão (SP); 2002.

STEFANINI, E.; KASINSKI, N.; CARVALHO A. C. **Guia de cardiologia**. 2º ed. Barueri, SP: Editora Manole, 2009.

STEINBERG, D. et al. (1989) Modifications of low-density lipoprotein that increases its atherogenicity, In: NEJM, 230, PP. 913.

STIPANUK, M. H. Homocysteine, cysteine, and taurine. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, editors. Modern nutrition in health and disease. 10th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p.545-70.

TAVARES, A. Polimorfismos dos genes do sistema renina-angiotensina-aldosterona e as moléstias cardiovasculares. **Rev. Bras. Hipertens.**, v.7, n.3, p. 237-42, 2000. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/7-3/008.pdf>>. Acesso em: 17 mar. 2013.

TAVARES, J. R. et al. Análise dos níveis de homocisteína plasmática em pacientes com angina instável. **Arq Bras Cardiol.** 2002;79:161-6. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abc/v79n2/11070.pdf>>. Acesso em: 02 fev. 2013.

TOOLE, J. F. et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death. The Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) Randomized Controlled Trial. **Jama** 2004;291:565-575.

UEHARA, S. K; BALUZ, K; ROSA, G. Possíveis mecanismos trombogênicos da hiper-homocisteinemia e o seu tratamento nutricional. **Rev. Nutr.**, Campinas, v 18, n. 6, Dez. de 2005. Disponível a partir de <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732005000600005&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 07 de fev de 2013.

UELAND, P. M; REFSUN, H; BERESFORD, S. A. A; VOLLSET, S. E. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. **Am J Clin Nutr.** 2000;72:324-32.

UNDAS, A. et al. Autoantibodies against N-homocysteinylated proteins in patients on long-term haemodialysis. **Nephron Dial Transplant.** 2007;22(6):1685-9.

VANNUCCHI, H.; MELO, S. S.. Hiper-homocisteinemia e Risco cardiometabólico. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v 53, n. 5, julho de 2009. Disponível a partir de <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302009000500007&lng=en&nrm=iso>. acesso em 17 de jan. de 2013.

VENÂNCIO, L. S.; BURINI, R. C; YOSHIDA, W B. Tratamento dietético da hiper-homocisteinemia na doença arterial periférica. **J Vasc Bras** 2010, Vol. 9, N° 1. Disponível a partir de < <http://www.scielo.br/pdf/jvb/v9n1/a06v9n1.pdf>>. acesso em 17 de jan. de 2013.