

Hiper-homocisteinemia e doença vascular

Hyperhomocysteinemia and vascular disease

Marília Duarte Brandão Panico*

Dentre os fatores de risco para as doenças vasculares, a hiper-homocisteinemia se enquadra como o mais importante da atualidade. Além de favorecer a instalação de placas de atheroma nas artérias elásticas e musculares, também pode acometer vasos de todos os calibres com trombozes tanto arteriais quanto venosas.

Existe vasta literatura mostrando a importância dessa disfunção metabólica, que acarreta sérios problemas de saúde e implica a deteriorização da qualidade de vida dos indivíduos. Pode ser causada tanto por mutações gênicas, acarretando defeitos funcionais nas enzimas envolvidas, quanto pela deficiência nutricional dos co-fatores.

Na forma homozigótica da doença, há homocistinúria e níveis séricos superiores a 100 $\mu\text{mol/l}$. Suas diversas manifestações se iniciam na infância, e o doente morre, na maioria dos casos, no final da primeira década ou na adolescência devido a complicações vasculares da aterosclerose precoce.

Embora a hiper-homocisteinemia severa seja rara, a forma moderada (15 a 30 $\mu\text{mol/l}$) que ocorre em indivíduos heterozigotos por mutação de gene da N⁵, N¹⁰ metilenoetrahidrofolato redutase (MTHFR) está presente em 38% dos canadenses de origem francesa¹ e em 5 a 7% da população mundial². Tanto na forma moderada quanto na intermediária (30 a 100 $\mu\text{mol/l}$), os pacientes permanecem assintomáticos até a terceira ou quarta décadas, quando apresentam episódios trombóticos. A trombose venosa profunda é a complicação mais comum. A partir da quarta e quinta décadas, os doentes começam a ter sintomas de doença aterosclerótica, sendo que 42% são no território cerebral. Nos territórios vascular periférico e coronariano, a incidência é igual e está entre 28 e 30%³.

O trabalho realizado por Stahlke et al. (publicado nessa edição) demonstra que, frente a condições que favoreçam a elevação dos níveis séricos da homocisteína,

a lesão endotelial se instala precocemente. No seu trabalho, os cortes histológicos da aorta de coelhos alimentados com sobrecarga de metionina demonstraram a presença de células espumosas após 2 meses do início dessa dieta.

Vários são os mecanismos hipotéticos sobre o modo como a homocisteína sérica elevada desencadeia a placa aterosclerótica (Tabela 1).

Tabela 1 - A hiper-homocisteinemia é capaz de alterar o metabolismo endotelial, desencadeando o estresse oxidativo, ponto de partida para a instalação da placa de atheroma

Efeito lesivo	Consequência
Aumento do estresse oxidativo, com inibição da formação de óxido nítrico pelo endotélio	Vasoconstrição
Produção dos radicais superóxido e peróxido de hidrogênio	Lesão endotelial
Oxidação do LDL subendotelial	O LDL oxidado é fagocitado pelos macrófagos ativados, formando células espumosas
Aumento da atividade dos macrófagos	
Indução da proliferação da célula muscular lisa	Migração para a camada subendotelial, com crescimento da placa de atheroma
Ativação plaquetária	Adesão e agregação com formação do trombo plaquetário nas áreas da lesão endotelial

Os mecanismos para desencadear trombozes venosas estão descritos na Tabela 2.

McCully² afirma que o nível sérico ideal desse aminoácido intermediário do metabolismo da metionina deve ser abaixo de 10 $\mu\text{mol/l}$. Comprovando essa afirmativa, Nygård et al.⁴ demonstraram que o nível sérico de 15 $\mu\text{mol/l}$ de homocisteína confere mortalidade média 1,6 vezes maior que nos pacientes com concentração abaixo de 10 $\mu\text{mol/l}$. A cada aumento de 5 $\mu\text{mol/l}$ da homocisteína plasmática, ocorre elevação do risco relativo para

* Coordenadora da Disciplina de Angiologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Tabela 2 - Todas as conseqüências da hiper-homocisteinemia ocorrem ao mesmo tempo, mas como os efeitos sobre a cascata da coagulação são imediatos, a trombose venosa é a complicação mais comum

Efeito lesivo	Conseqüência
Diminuição da trombomodulina	Diminuição da ativação das proteínas C/S
Diminuição da ativação da antitrombina III	Menor controle na ativação da trombina
Impossibilidade de união do fator com seu receptor tissular do plasminogênio	Diminuição da ativação da fibrinólise

isquemia coronariana em 1,7, para cerebrovascular em 1,5, enquanto que, no caso de acometimento vascular periférico, o risco relativo alcança 6,8. O alto número demonstra a importância da investigação desse distúrbio em doentes vasculares, independentemente da idade.

Por outro lado, Stampfer⁵ afirma que dois terços dos casos de hiper-homocisteinemia são secundários a baixas concentrações de um ou mais dos co-fatores, fundamentais nas reações de remetilização (vitamina B12 e ácido fólico), transformando a homocisteína novamente em metionina, e de transsulfuração (vitamina B6), quando será transformada em cisteína.

De acordo com essa afirmativa, acredita-se não ser preciso o indivíduo adulto ter a mutação que acarreta essa disfunção metabólica para desencadear trombozes nem ser portador de doenças que favoreçam o aumento da homocisteína (como hipotireoidismo, algumas neoplasias, insuficiência renal, etc.). Indivíduos que não têm alimentação saudável ou mesmo aqueles que fazem determinadas dietas com extrema limitação da ingestão de carnes (como os vegetarianos) podem ter níveis séricos elevados desse aminoácido, mesmo que por determinados períodos, favorecendo o estresse oxidativo ou a instalação de trombozes venosas. Depois da síndrome do anticorpo antifosfolípido, a elevação da homocisteína é o fator de risco mais comum para trombose venosa em mulheres e torna-se mais prevalente com a idade. Após a menopausa, os níveis sanguíneos são ainda mais altos. É comum, no idoso, haver deficiência da absorção de vitamina B12, ocorrendo anemia perniciosa e também elevação moderada da homocisteína. Homens que tenham concentrações plasmáticas 12% acima do limite superior considerado normal (15 µmol/l) têm três vezes mais chance de ter infarto do miocárdio que aqueles com níveis abaixo de 10 µmol/l, mesmo com a correção de outros fatores de risco¹.

A suplementação dos co-fatores vitamínicos à dieta geralmente diminui ou normaliza os níveis da homocisteína quando o distúrbio é causado pela deficiência dos co-fatores ou em mutantes heterozigotos para a MTHFR. Ainda não se determinou qual a dose mínima de ácido fólico ou piridoxina necessária. Na maioria dos doentes, a ingestão de 1 a 5 mg de ácido fólico/dia, acrescida de vitamina B6 e B12, costuma ser eficaz⁶. A normalização ocorre de 4 a 6 semanas após o início do tratamento. Dependendo da causa, deve-se manter o paciente em tratamento por tempo indeterminado.

Numa das pacientes homozigóticas com mutação que acompanhamos no nosso Hospital (atualmente com 17 anos), conseguimos baixar os níveis de homocisteína de 357 µmol/l e mantê-los em 50 µmol/l. Além das doses maciças de co-fatores que ingere diariamente, também a mantemos anticoagulada, pois apresentou vários episódios de trombose venosa, sendo o último (aos 14 anos) da veia cava inferior. No que diz respeito a comprometimento aterosclerótico, a adolescente tem oclusão fêmoropoplíteia bilateral, que se mantém inalterada até o momento. Apesar da ectopia dos cristalinos (corrigida cirurgicamente) e do déficit neurológico após o início da suplementação vitamínica e do tratamento anticoagulante (aos 14 anos) sem interrupção, a menor teve melhora na qualidade de vida, voltando a frequentar a escola.

Ainda não se sabe se a normalização ou diminuição dos níveis da homocisteína influenciará a incidência e a evolução das doenças vasculares.

Referências

1. Arruda VR, von Zuben PM, Chiaparin LC, Annichino-Bizzacchi JM, Costa FF. The mutation Ala677→Val in the methylene tetrahydrofolate reductase gene: a risk factor for arterial disease and venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997;77(5):818-21.
2. McCully KS. Homocysteine and vascular disease. *Nat Med* 1996;56:111-28.
3. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324(17):1149-55.
4. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337:230-6.
5. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upton B, Ullmann D, et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk factor of myocardial infarction in US Physicians. *JAMA* 1992;268:877-81.
6. Saltzman E, Mason JB, Jacques PF, Selhub J, Salem D, Schaefer EJ, et al. B vitamin supplementation lowers homocysteine levels in heart disease. *Clin Res* 1994;42:172A.