

## c COMO FATOR DE RISCO CARDIOVASCULAR

### HOMOCYSTEINE AS A CARDIOVASCULAR RISK FACTOR

Marcelo Flavio G Jardim Filho<sup>1</sup>

**Resumo:** Este artigo tem como objetivo revisar as evidências sobre a relação entre homocisteína e doença cardiovascular (DCV), bem como os possíveis mecanismos envolvidos e as estratégias terapêuticas para reduzir os níveis de homocisteína. A homocisteína é um aminoácido que pode se acumular no sangue por diferentes motivos, como defeitos enzimáticos, deficiências nutricionais ou alterações na função hepática ou renal. A hiper-homocisteinemia é considerada um fator de risco independente para DCV, pois afeta o endotélio vascular, favorece a oxidação do LDL e estimula a trombose. O artigo apresenta uma meta-análise de estudos clínicos e experimentais que investigaram a associação entre homocisteína e DCV, os mecanismos pelos quais a homocisteína pode causar dano vascular e as formas de tratamento da hiper-homocisteinemia, principalmente com suplementação de vitaminas do complexo B. O artigo conclui que a homocisteína é um marcador e um fator causal de DCV, e que a redução dos seus níveis pode prevenir ou retardar a progressão da doença.

**Palavras-chave:** Doenças Cardiovascular; Homocisteína; Doenças; Marcadores.

**Abstract:** This article aims to review the evidence on the relationship between homocysteine and cardiovascular disease (CVD), as well as the possible mechanisms involved and therapeutic strategies to reduce homocysteine levels. Homocysteine is an amino acid that can accumulate in the blood for

---

<sup>1</sup> Médico Cardiologista, Título de especialista em cardiologia pela SBC, Certificado de especialista em hipertensão arterial pela Sociedade brasileira de hipertensão, Major médico da polícia militar do RJ, Plantonista da unidade coronariana do Hospital Municipal Salgado Filho servidor público municipal



various reasons, such as enzymatic defects, nutritional deficiencies, or changes in liver or kidney function. Hyperhomocysteinemia is considered an independent risk factor for CVD as it affects the vascular endothelium, promotes LDL oxidation, and stimulates thrombosis. The article presents a meta-analysis of clinical and experimental studies that investigated the association between homocysteine and CVD, the mechanisms by which homocysteine can cause vascular damage, and ways to treat hyperhomocysteinemia, mainly through supplementation with B vitamins. The article concludes that homocysteine is both a marker and a causal factor of CVD, and that reducing its levels can prevent or slow the progression of the disease.

**Keywords:** Cardiovascular Diseases; Homocysteine; Diseases; Markers.

## INTRODUÇÃO

Dentre os inúmeros marcadores que têm sido investigados na literatura para avaliar a probabilidade de desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV) (Habib, et al; 2023), a homocisteína se destaca como um dos fatores de risco independentes, não tradicionais e discutíveis para doença arterial coronariana (Hankey, Eikelboom, 1999). A homocisteína é um aminoácido formado a partir da conversão de metionina em cisteína (Faeh, et al., 2006). Elevações expressivas nos níveis de homocisteína podem ser observadas em pacientes com defeitos ou mutações nas enzimas metabólicas envolvidas neste processo, tais como a cistationina  $\beta$ -sintase e a 5,10-metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) (Faeh, et al., 2006). A elevações da homocisteína são encontradas em indivíduos com deficiências de vitamina B12 ou ácido fólico, embora essas alterações possam ser modificadas (Veeranna, et al., 2011). Outros fatores que podem resultar em hiper-homocisteinemia incluem superdosagem/toxicidade de metotrexato ou comprometimento da função hepática ou renal (Hankey, Eikelboom, 1999).

A principal preocupação com níveis elevados de homocisteína circulante é seu impacto nas



células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos. A homocisteína também interfere na oxidação das lipoproteínas de baixa densidade e possui propriedades pró-trombóticas (Baszczuk, Kopczyński, 2014). Sabe-se que muitos pacientes com DCV apresentam altos níveis de fatores de risco não tradicionais, incluindo homocisteína (Shenoy, et al., 2014).

As doenças cardiovasculares ateroscleróticas (DCVA) afetam cada vez mais indivíduos jovens em todo o mundo (Ichikawa, et al., 2023). Esta é uma situação de grande impacto na saúde pública, pois as pessoas com DCVA podem perder a capacidade de trabalhar e ter maiores despesas com saúde ao longo da vida.

Alguns fatores de risco tradicionais e bem estabelecidos para DCV são tabagismo, diabetes, hiperlipidemia, hipertensão, síndrome metabólica, estados pró-trombóticos e inflamação crônica (Hankey, Eikelboom, 1999). O tabagismo é um fator de risco modificável que eleva em cinco vezes a probabilidade de doença arterial periférica e aneurisma de aorta abdominal, e em duas a três vezes a probabilidade de DCV, acidente vascular cerebral e morte súbita cardíaca (Shenoy, et al., 2014). No entanto, a presença de múltiplos fatores de risco tradicionais e não tradicionais podem gerar resultados inconsistentes sobre a associação entre homocisteína e DCV.

O propósito desta revisão sistemática é sintetizar a evidência disponível sobre o papel da homocisteína na DCVA em adultos jovens e crianças. Estes achados permitirão identificar quais condições patológicas, características dos pacientes, medicamentos/intervenções e biomarcadores influenciam os níveis de homocisteína e, conseqüentemente, o risco de DCV. Estes achados poderão ser aplicados na prática clínica para orientar o manejo adequado com base nos níveis de homocisteína obtidos nos exames laboratoriais.

## **METODOLOGIA**

### **Estratégia de busca**

Esta revisão foi realizada de acordo com as diretrizes Preferred Reporting Items for Systematic



matic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) (Figura 1). O período de seleção dos artigos foi de 2013 a 2023. As bases de dados pesquisadas foram PubMed e SciELO.

A estratégia de busca envolveu o uso de palavras-chave específicas em combinação com as conjunções “OR” e “AND”. Essas palavras-chave incluíram “doença arterial coronariana”, “doença coronariana”, “doença cardíaca coronariana”, “doença vascular”, “aterosclerose”, “arteriosclerose” e “homocisteína”. Na segunda fase, dois revisores independentes examinaram os resultados da busca; inicialmente, eles analisaram os títulos e resumos e excluíram quaisquer estudos que não fossem relevantes.

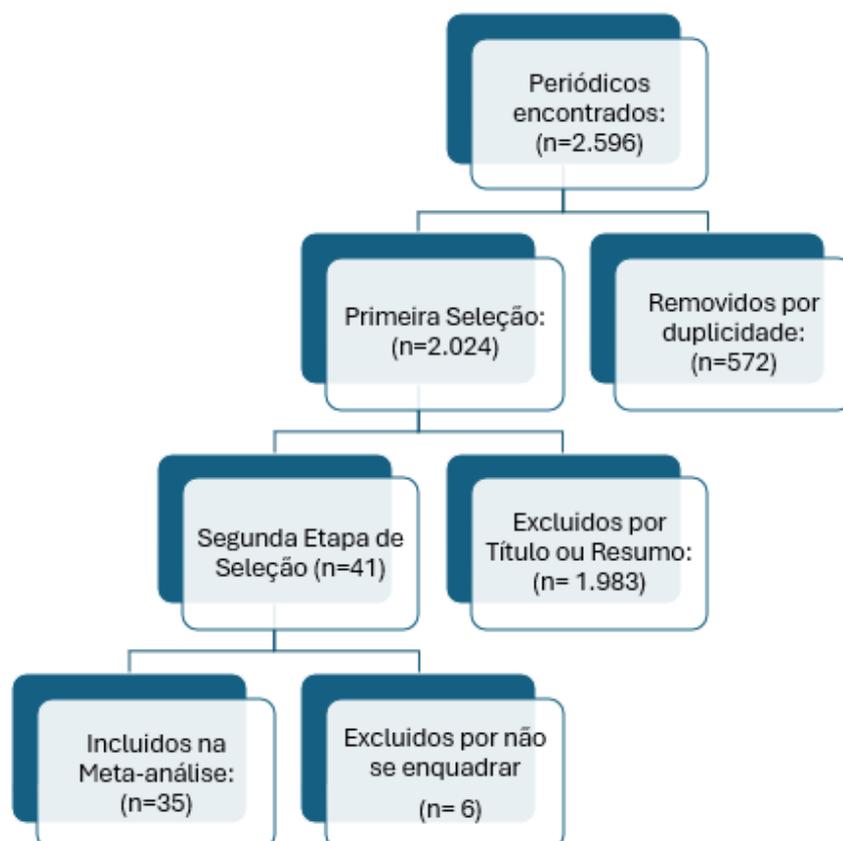
Resumos que estavam relacionados ao nosso tema foram considerados para uma revisão completa. Os textos completos de todos os artigos pertinentes e aqueles que requeriam um estudo mais aprofundado foram então obtidos e verificados novamente quanto aos critérios de elegibilidade. Um total de 2.596 estudos foram rastreados. Após a pré-triagem e a remoção de todas as duplicatas, 572 estudos foram eliminados do total de 2.596. Títulos e resumos foram então revisados por dois investigadores independentes para incluir apenas os estudos relevantes para o tópico de interesse. Nesta fase, cerca de 1.983 estudos foram excluídos. Todos os 41 estudos restantes foram cuidadosamente revisados quanto aos critérios de inclusão e houve 6 estudos que não os cumpriram. Finalmente, 35 estudos foram incluídos na análise final da revisão sistemática. Os detalhes são mencionados na Figura 1, que mostra o diagrama de fluxo de todo o processo de seleção de artigos de acordo com as diretrizes PRISMA.

### **Critérios de inclusão e exclusão**

Os critérios de inclusão foram estudos que incluíram a homocisteína como uma causa de infarto do miocárdio prematuro ou doença arterial coronariana para pacientes com menos de 45 anos, independentemente do gênero. Foram incluídos estudos do tipo caso-controle, coorte e transversal de sujeitos humanos publicados em inglês.



Os critérios de exclusão foram estudos publicados antes de janeiro de 2013 e após 2023. Resumos de conferências, artigos de revisão, teses de pesquisa, editoriais, comentários, opiniões, pontos de vista, relatos de caso e revisões sistemáticas foram todos excluídos. As duplicatas e os artigos retratados que não atendiam aos critérios de inclusão foram automaticamente filtrados.



Fonte: O autor (2024)

## Análise estatística

Esta meta-análise foi realizada usando o software online Med Calc ([https://metaanalysis.com/?gad\\_source=1&gclid=CjwKCAjwpsBhAiEiwALwsVYfV\\_ad8v\\_1RmprKd2OLar30QYPJFQS-](https://metaanalysis.com/?gad_source=1&gclid=CjwKCAjwpsBhAiEiwALwsVYfV_ad8v_1RmprKd2OLar30QYPJFQS-)



qehl9HHuLmxYVnpPgYclzFhoCb9wQAvD\_BwE). Foi calculada a diferença média (DM) para os estudos que usaram exatamente os mesmos métodos e unidades de medição para a homocisteína como biomarcador de DCV. Também comparamos a diferença média padronizada (DMP) para os estudos selecionados que usaram diferentes métodos e unidades de medição para desfechos semelhantes. Desses, 15 estudos foram incluídos na meta-análise. As análises de dados foram conduzidas com estatísticas I<sup>2</sup> para detectar heterogeneidade e análise de meta-regressão foi feita para encontrar a fonte de heterogeneidade. Quando os valores de I<sup>2</sup> eram <50%, usávamos o modelo de efeitos fixos; caso contrário, o modelo de efeitos aleatórios era usado.

## RESULTADOS

Os estudos analisados consistiram em 11 estudos transversais (Ijaz, et al., 2015, Karim, et al., 2015, Prajapati, et al., 2015, Islam, et al., 2016, Kaur, et al., 2016, Chaudhary, et al., 2017, Qin, et al., 2017, Li, et al., 2021, Sun, et al., 2021, Teng, et al., 2022), 3 estudos de coorte (Pac-Kozuchowska, et al., 2018, Raffield, et al., 2018, Monasso, et al., 2021), 3 ensaios clínicos randomizados (Cerbone, et al., 2016, Fruzzetti, et al., 2016, Momenilcomma, et al., 2019) e 18 estudos caso-controle (Islam, et al., 2015, Jain, et al., 2015, Kouzehgaran, et al., 2015, Ramkaran, et al., 2015, Iqbal, et al., 2016, İşgüven, et al., 2016, Lai, et al., 2017, Rallidis, et al., 2017, Gupta, et al., 2018, Vishwajeet, et al., 2018, Nedelcu, et al., 2021, Rafi, et al., 2021). A maioria dos estudos encontrou uma associação positiva entre os níveis de homocisteína e a espessura médio-intimal carotídea (EMI-C). Os níveis de homocisteína foram mais elevados em indivíduos mais jovens (<40 anos) e correlacionados com o aumento da EMI-C. Fatores de estilo de vida como obesidade e tabagismo também influenciaram nos níveis de homocisteína. O gene mais investigado em relação à homocisteína foi o gene da Metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) e suas variantes. Outros genes foram avaliados, mas apenas as mutações no gene MTHFR mostraram alterações significativas nos níveis de homocisteína. Os níveis de homocisteína diminuíram com o uso de medicamentos como contraceptivos orais, L-tiroxina e antidiabéticos.



Os dados descritivos dos estudos coletados estão apresentados na Tabela I, de acordo com gênero, países, procedimentos intervencionais, achados observacionais e associação com homocisteína. Dos 33 estudos que mostraram associação significativa da homocisteína com os desfechos, 15 estudos (Islam, et al., 2015, Jain, et al., 2015, Karim, et al., 2015, Iqbal, et al., 2016, Islam, et al., 2016, Lai, et al., 2017, Qin, et al., 2017, Rallidis, et al., 2017, Shah, et al., 2018, Gupta, et al., 2018, Pac-Kozuchowska, et al., 2018, Raffield, et al., 2018, Teng, et al., 2022) foram selecionados para a meta-análise com desfechos similares. A Figura 2 mostra a distribuição geográfica dos estudos no mundo. A Figura 3 mostra a meta-análise com modelos de efeitos fixos totais e modelos de efeitos aleatórios. O tamanho do efeito foi estimado a partir dos valores de DMP. Testes de heterogeneidade indicaram um valor de I<sup>2</sup> de 97,98% com intervalos de confiança para I<sup>2</sup> de 97,44-98,41 (p<0,001).

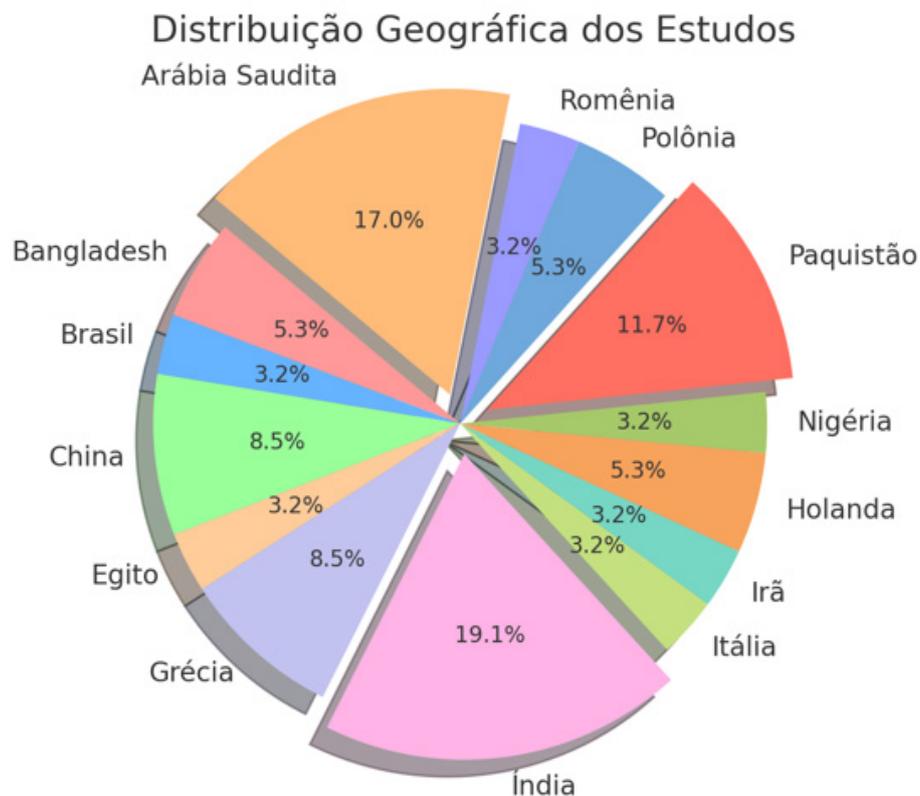


Tabela 1 Dados descritivos dos estudos coletados

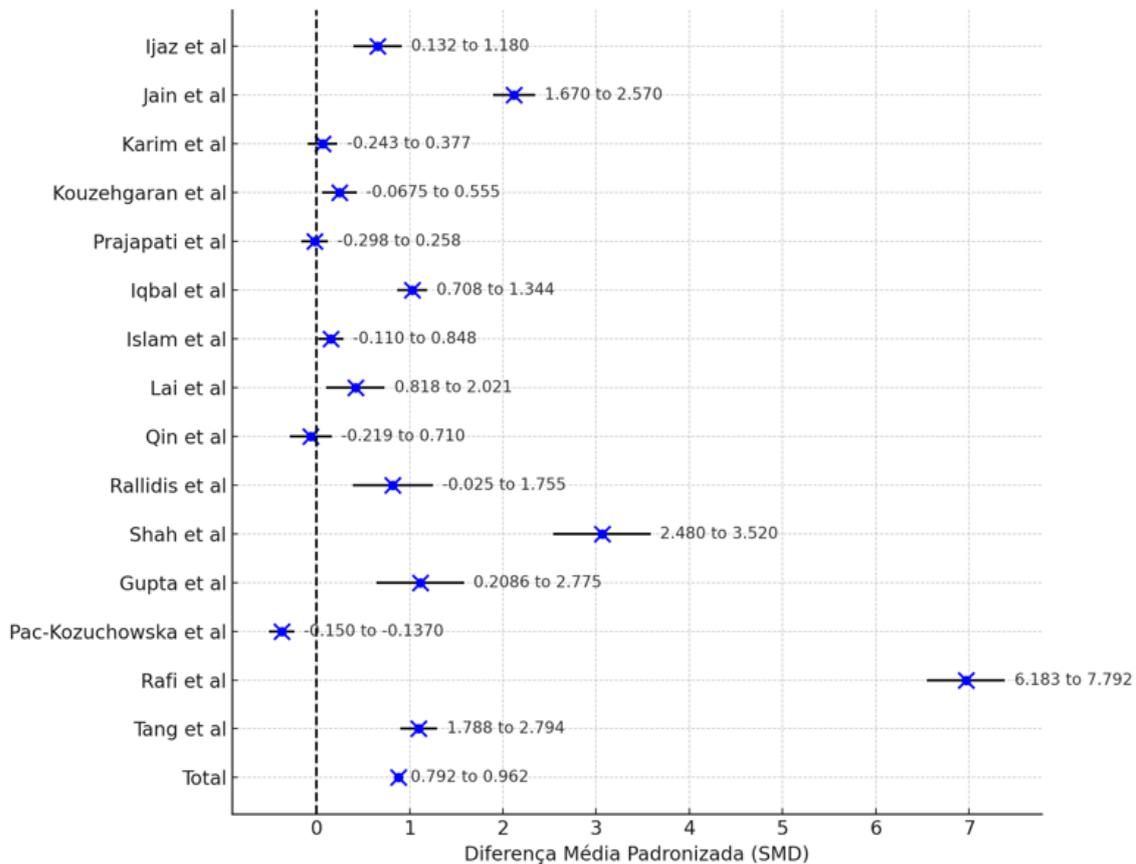
<b>Características do Estudo</b>	<b>Número</b>
Apenas Homens Adultos	1
Apenas Mulheres Adultas	7
Adultos Mistos	23
Pediátrico	7
<b>Procedimentos Intervencionistas</b>	
Levotiroxina	1
Metformina	1
Contraceptivo Oral	1
<b>Achados Observacionais</b>	
Renal	3
Reumatóide	2
Reprodutivo Feminino	2
Gastrointestinal	1
Micronutrientes	3
Dieta e Estilo de Vida	5
Genético	5
Outros	14
<b>Achados de Associação com Homocisteína</b>	
Associação significativa de homocisteína com desfechos	33
Associação não significativa de homocisteína com desfechos	5

## DISCUSSÃO

A homocisteína tem alta correlação com doença cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) em pacientes jovens e com sobrepeso. Além disso, a relação da homocisteína com tabagismo, polimorfismo genético, distúrbios hormonais e renais específicos, deficiências nutricionais (vitamina B12 e ácido fólico) e o uso de medicamentos específicos estão entre os outros achados recorrentes. Os dados extraídos dos estudos compilados e os resultados produzidos nesta revisão sistemática forneceram um resumo suficiente da literatura atual relacionada aos níveis de homocisteína associados à doença cardiovascular prematura.



Figura 3: Forest plots dos estudos selecionados para meta-análise com homocisteína como biomarcador para DCV



## Papel Genético

Dos estudos coletados, observou-se que os níveis de homocisteína são influenciados por várias associações genéticas. Um ensaio clínico randomizado foi conduzido para determinar a influência do gene MTHFR no tamanho da espessura médio-intimal carotídea (EMI-C) em pacientes femininas com artrite reumatoide (Marini, et al., 2008). Este gene está localizado no cromossomo 1, no locus 1p36.3, e atua como catalisador na redução irreversível de 5,10-metilenotetrahidrofolato para 5-metiltetrahidrofolato. Este último atua como doador de grupo metil na síntese de metionina a partir de homocisteína.

Os resultados mostraram um aumento significativo tanto na EMI-C quanto nos níveis de



homocisteína em 280 pacientes femininas. Isso levanta a questão sobre as pessoas com polimorfismo do MTHFR são naturalmente predispostas a níveis mais altos de homocisteína e, conseqüentemente, na espessura médio-intimal da carótida. Isso depende da natureza da variante enzimática e sua prevalência. Por exemplo, variantes corrigíveis com folato podem ser contrabalançadas aumentando a ingestão de suplementos de ácido fólico (Agodi, et al., 2011).

Uma investigação sobre a prevalência das variantes do MTHFR na população de Tamil Nadu, no sul da Índia, mostrou que MTHFR A1298C era mais disseminado do que MTHFR C677T. Deve-se notar que dos 72 tamilianos testados, 52 tinham infarto agudo do miocárdio (IAM), sugerindo que a primeira variante pode estar mais envolvida na patogênese da DCV (Abd El-Aziz, Mohamed, 2017). Apenas ter um polimorfismo do gene por si só não é suficiente para garantir DCV prematura, pois outros fatores precisam ser considerados além de um aumento na homocisteína.

Para ilustrar isso, o mesmo gene foi estudado novamente em uma pesquisa diferente (Iqbal, et al., 2016) que analisou uma população de pacientes paquistaneses com IAM. Além de MTHFR C677T e MTHFR A1298C, foram considerados também polimorfismos da metionina sintase e cistationina-beta-sintase. Os resultados da pesquisa mostraram que tanto pacientes com IAM quanto controles saudáveis (ambos com polimorfismo do MTHFR) tinham níveis elevados de homocisteína ( $23\pm 17,2$  e  $23\pm 13,4$  mmol/l, respectivamente) acima do limite normal (15 mmol/l), enquanto os outros dois genes não alteraram significativamente os níveis de homocisteína.

Apesar desses achados, não houve associação significativa do polimorfismo do MTHFR com um risco aumentado de infarto do miocárdio prematuro na população paquistanesa (Iqbal, et al., 2016). Outro estudo (Gupta, et al., 2018) examinou como o polimorfismo da Apolipoproteína (ApoE), junto com outros fatores de risco bioquímicos, como a homocisteína, estaria associado a pacientes muito jovens apresentando IAM.

Tanto a ApoE quanto a homocisteína não foram significativamente alteradas nesses jovens pacientes, enquanto outros fatores como ApoA1 e HCL-C foram significativamente reduzidos, mas apenas em comparação com controles saudáveis e não com pacientes mais velhos apresentando IAM



agudo (Gupta, et al., 2018). Desses resultados, pode-se observar que a elevação da homocisteína não é um desfecho absoluto, mesmo com polimorfismo dos genes relacionados.

## **Micronutrientes Essenciais**

Além dos genes, os nutrientes desempenham um papel substancial na influência dos níveis de homocisteína e nos tamanhos de EMI-C. Um estudo (Celik, Celik; 2018) examinou a relação entre os níveis de vitamina B12 e o tamanho do EMI-C. Todos os pacientes com deficiência de vitamina B12 apresentaram não apenas EMI-C mais alto, mas também níveis elevados de homocisteína. Isso pode ser atribuído à diminuição da função autonômica. Como a B12 é essencial para a manutenção da função nervosa, uma deficiência seria esperada para prejudicar a atividade simpática e parassimpática, que por sua vez afeta o sistema cardiovascular (Celik, Celik; 2018).

Outro estudo (Monasso, et al., 2021) também enfatizou como a deficiência de vitamina B12 circulante durante a vida fetal pode afetar o EMI-C em crianças em idade escolar. Este foi um estudo de coorte prospectivo que acompanhou 3.826 crianças desde o início da gravidez até a idade escolar. Considerando os níveis normais de vitamina B12 e folato circulantes durante a gravidez ( $>145$  pmol/L e  $>8$  nmol/L, respectivamente), baixos níveis da primeira foram associados ao aumento do EMI-C, enquanto baixos níveis da última foram associados à diminuição do EMI-C.

Curiosamente, os níveis de homocisteína não se relacionaram significativamente com a espessura da íntima carotídea, exceto em um escore de desvio padrão, que mostrou que o nível alto em uma amostra de sangue retirada do cordão umbilical estava associado a menor EMI-C, mas isso foi uma exceção (Monasso, et al., 2021). Isso pode ter sido devido à idade extremamente jovem da amostra ou ao efeito de supressão da vitamina B12 na homocisteína, razão pela qual os efeitos desta foram mascarados pela primeira. Isso é exemplificado em outro estudo, que mostrou como a homocisteína era inversamente proporcional tanto à vitamina B12 quanto ao ácido fólico. Além disso, a homocisteína aumentou com a idade e não seria significativamente alta em crianças (Henry, et al., 2012).



## **Hormônio da Tireoide**

Os hormônios também podem interagir com a homocisteína. Os efeitos da tiroxina na homocisteína foram investigados em um estudo (Cerbone, et al., 2016); um total de 39 crianças com hipotireoidismo subclínico foram tratadas com L-tiroxina por mais de 2 anos, e vários parâmetros foram comparados antes e depois da intervenção. A relação peso-altura, níveis de triglicerídeos, índice aterogênico e homocisteína diminuíram significativamente após a terapia, enquanto os níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) aumentaram. Embora a razão subjacente não tenha sido esclarecida, um estudo separado (İşgüven, et al., 2016) buscou determinar os efeitos da autoimunidade da tireoide (AT) em meninas eutireoidianas diagnosticadas com tireoidite de Hashimoto. O desfecho foi uma medida de EMI-C e vários outros fatores de risco para DCV, incluindo homocisteína.

Aqui, os achados são contraditórios ao estudo mencionado anteriormente (Cerbone, et al., 2016). Ao comparar os grupos doentes e de controle, não houve muita diferença nos seguintes parâmetros: níveis de hormônios tireoidianos, níveis de insulina, níveis de homocisteína e Modelo de Avaliação da Homeostase para Resistência à Insulina (HOMA-IR). No entanto, independentemente da função tireoidiana, todos os pacientes apresentaram aumento do EMI-C em comparação com o grupo de controle. Concluiu-se que a AT estava mais relacionada à inflamação crônica que causava disfunção endotelial e não à elevação de qualquer marcador específico de risco cardiovascular (İşgüven, et al., 2016). Parece que apenas doenças hormonais particulares estão associadas à homocisteína, mas isso precisa de mais investigação.

## **Sistema Reprodutivo Feminino**

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é outra doença hormonal conhecida por estar associada a alterações vasculares, como aumento da espessura íntima-média, aumento da rigidez arterial e disfunção endotelial. Isso também é refletido pela elevação de certos marcadores substitutos de risco



cardiovascular, dos quais a homocisteína é um dos principais fatores. Uma intervenção para examinar como a administração de comprimidos de metformina (sob o nome comercial Formaet, fabricado pela Mylan M.V. Canonsburg, EUA) em pacientes com SOP afetaria os fatores de risco cardiovascular. O medicamento foi administrado na dose de 850 mg por dia durante 6 meses. A metformina reduziu significativamente apenas insulina, pressão arterial, níveis de proteína C-reativa de alta sensibilidade (Hs-CRP) e inibidor do ativador do plasminogênio-1. Por outro lado, pode levar a níveis elevados de homocisteína, mas em menor extensão. Como muitos outros fatores de risco foram suprimidos, um leve aumento na homocisteína não deve ser considerado como colocando o paciente em maior risco de eventos cardiovasculares (20). Mas se a metformina pudesse afetar indiretamente a homocisteína, o mesmo pode ser dito sobre outros medicamentos antidiabéticos? Um artigo encontrou que a rosiglitazona (GSK plc, Brentford, Reino Unido) tinha um efeito supressor sobre a homocisteína, e outro encontrou que as sulfonilureias não alteraram significativamente a homocisteína (Sullivan, et al., 2011). Se esses medicamentos são preferidos à metformina na prevenção de DCV é uma questão que foge ao escopo desta revisão sistemática.

Os hormônios femininos endógenos são conhecidos por alterar os níveis de homocisteína. Portanto, espera-se que as pílulas anticoncepcionais orais também possam influenciar os níveis de homocisteína e lipídios e, indiretamente, afetar o risco de DCV, mas a literatura apresenta resultados contraditórios, então não foi confirmado qual achado é mais válido. Um estudo (Momenilcomma, et al., 2019) realizado no Irã comparou o uso de anticoncepcionais orais (ACO) entre 100 mulheres com ciclos menstruais normais por um período de 3-6 meses. No grupo que usou ACOs por pelo menos 24 a 36 meses, foram registrados níveis mais altos de homocisteína, lipoproteína de baixa densidade (LDL), colesterol, triglicerídeos e pressão arterial sistólica. Houve uma diferença significativa entre esse grupo e os outros grupos de acordo com o teste de Tukey, especialmente para homocisteína (Momenilcomma, et al., 2019). Isso de forma alguma deve ser tomado como evidência para o uso ativo de ACO como parte da terapia para pacientes com DCV. Em vez disso, deve-se basear no julgamento clínico e em outros fatores relacionados ao estado de saúde do paciente.



## Patologias Renais

Um estudo (Do Val., et al., 2019) buscou avaliar a associação entre o escore z da massa ventricular esquerda e EMI-C com outros fatores de risco. Este estudo analisou particularmente crianças e adolescentes com doença renal em estágio terminal e os comparou com controles saudáveis. A análise multivariada revelou que o escore z da massa ventricular esquerda estava relacionado com idade, duração da diálise, pressão arterial sistólica, níveis de hemoglobina sérica e níveis de HDL, enquanto o EMI-C estava relacionado com a pressão arterial sistólica.

Não está claro por que a homocisteína não estava significativamente relacionada aos desfechos mencionados, especialmente considerando que pacientes com doença renal crônica normalmente apresentam hiperhomocisteinemia (Do Val., et al., 2019).

Esses achados foram reforçados por outro estudo (Aksu, et al., 2019), em que a doença renal na população amostrada era síndrome nefrótica. Como já estava estabelecido que a dimetilarginina assimétrica sérica (ADMA) pode ser um fator de risco independente para DCV (devido à sua capacidade de inibir a produção de óxido nítrico), o estudo tentou encontrar alguma ligação significativa entre ela e os fatores de risco ateroscleróticos em crianças. Assim como no estudo anterior (Do Val., et al., 2019), a homocisteína não foi encontrada como diferente entre os grupos, nem foi associada com ADMA ou EMI-C.

Pode-se deduzir que as patologias renais podem interferir nos achados esperados, mas isso precisa ser elucidado em estudos futuros (Aksu, et al., 2019). Uma doença renal que foi encontrada como correlacionada com níveis elevados de homocisteína é a doença renal policística autossômica dominante (DRPAD). É um fato conhecido que a DRPAD pode causar aumento da mortalidade cardiovascular, mas a literatura não esclareceu a patogênese subjacente exata, razão pela qual um estudo (Lai, et al., 2017) foi conduzido para identificar marcadores precoces e não invasivos de DCV em pacientes com DRPAD.

Os resultados do estudo revelaram níveis elevados de homocisteína além de HOMA-IR,



ácido úrico sérico, índice de resistência renal e índice de massa ventricular esquerda. No entanto, não houve aumento significativo no EMI-C (Lai, et al., 2017). Assim como apenas certas doenças hormonais afetam a homocisteína ou o risco de DCV ou ambos, o mesmo parece ser observado nas doenças renais. Isso na verdade sugere que as dinâmicas envolvidas entre homocisteína, DCV e outros fatores de risco/doenças podem ser mais complexas do que estimado.

## **Fator Idade**

Ao analisar os vários fatores de risco, incluindo homocisteína e morfologia da placa coronariana, ao comparar pacientes indianos jovens e idosos com doença arterial coronariana abaixo e acima de 40 anos. Usando angiografia por tomografia computadorizada, descobriu-se que os pacientes jovens apresentavam características mais pronunciadas de remodelamento positivo, calcificação pontual e placas não calcificadas em comparação com os pacientes mais velhos.

Além de todos os pacientes com angina coronária estável estavam envolvidos apenas em um único vaso, enquanto os pacientes com síndrome coronariana aguda tinham envolvimento de múltiplos vasos. A área mais comumente envolvida era o segmento proximal da artéria descendente anterior esquerda.

Todos os pacientes jovens com síndrome coronariana aguda (SCA) apresentaram níveis de homocisteína superiores a 15  $\mu\text{mol/L}$ , mas a diferença entre os dois grupos não foi significativa (Chaudhary, et al., 2017). Esse padrão de pacientes jovens sendo mais predispostos à DCV devido à hiperhomocisteinemia é algo evidente em toda a literatura coletada. Um fator lipoproteico líder relacionado à DCV prematura é a lipoproteína(a), que possui predominantemente herança genética. Além do estado pró-inflamatório também está relacionado à presença e gravidade da DCV (Habib, et al., 2013).



## Gastrointestinais e Relacionados a Alimentos

Entre as doenças que predispõem um paciente, essas parecem seguir padrões aleatórios. Mas talvez isso apenas reflita a escassez de conhecimento que temos sobre a própria homocisteína, e isso forma um incentivo para pesquisas ainda mais aprofundadas com o objetivo de elucidar os meandros do aminoácido no corpo humano.

Para a espessura médio-intimal da carótida superior, aquela que envolve o trato gastrointestinal, a retocolite ulcerativa (RCU) é um exemplo significativo. Os achados de um estudo (Jain, et al., 2015) em 60 pacientes com RCU mostraram que não apenas a EMI-C foi significativamente aumentada, mas também a homocisteína, o HOMA-IR e a insulina foram significativamente maiores ( $p < 0,05$ ). Além disso, foi observada uma correlação significativa entre os níveis de EMI-C e homocisteína, homocisteína e HOMA-IR (Jain, et al., 2015).

## CONCLUSÃO

Este estudo de revisão sistemática sintetizou as evidências disponíveis na literatura sobre a relação entre os níveis séricos de homocisteína e o risco de doença cardiovascular precoce. A homocisteína é um intermediário do metabolismo da metionina, que pode exercer efeitos aterogênicos, trombogênicos, hipertensivos, cardiotoxicos e neurotóxicos, dependendo da sua concentração e das condições fisiopatológicas associadas.

A hiper-homocisteinemia é determinada por fatores genéticos, como o polimorfismo da enzima metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR), e por fatores ambientais, como o tabagismo, a obesidade, o diabetes, a dislipidemia, a deficiência de vitaminas do complexo B, o hipotireoidismo, a insuficiência renal crônica e algumas doenças inflamatórias e autoimunes.

A espessura médio-intimal da carótida (EMI-C) é um marcador de aterosclerose subclínica, que reflete o dano vascular e o risco de eventos cardiovasculares, como infarto do miocárdio e aci-



dente vascular cerebral. A EMI-C está correlacionada com os níveis de homocisteína e outros fatores de risco cardiovascular, podendo ser reduzida por intervenções farmacológicas e não farmacológicas que modulam o metabolismo da homocisteína.

Portanto, a avaliação da EMI-C e da homocisteína pode contribuir para o diagnóstico, a prevenção, o tratamento e o prognóstico das doenças cardiovasculares em indivíduos jovens e adultos, saudáveis ou com comorbidades que afetam a homeostase da homocisteína e a função vascular.

## REFERÊNCIA

ABD EL-AZIZ, T. A.; MOHAMED, R. H. Influence of MTHFR C677T gene polymorphism in the development of cardiovascular disease in Egyptian patients with rheumatoid arthritis. *Gene*, v. 610, p. 127-132, 2017.

AGODI, A.; BARCHITTA, M.; VALENTI, G.; MARZAGALLI, R.; FRONTINI, V.; MARCHESE, A. E. Increase in the prevalence of the MTHFR 677 TT polymorphism in women born since 1959: potential implications for folate requirements. *Eur J Clin Nutr*, v. 65, p. 1302-1308, 2011.

BASZCZUK, A.; KOPCZYŃSKI, Z. Hiperhomocysteinemia u chorych na schorzenia układu krążenia [Hyperhomocysteinemia in patients with cardiovascular disease]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, v. 68, p. 579-589, 2014.

CELIK, S. F.; CELIK, E. Subclinical atherosclerosis and impaired cardiac autonomic control in pediatric patients with Vitamin B12 deficiency. *Niger J Clin Pract*, v. 21, p. 1012-1016, 2018.

CERBONE, M.; CAPALBO, D.; WASNIEWSKA, M.; ALFANO, S.; MATTACE RASO, G.; OLIVIERO, U.; CITTADINI, A.; DE LUCA, F.; SALERNO, M. Effects of L-thyroxine treatment on early markers of atherosclerotic disease in children with subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*, v. 175, p. 11-19, 2016.

CHAUDHARY, R.; CHAUHAN, A.; SINGHAL, M.; BAGGA, S. Risk factor profiling and study of atherosclerotic coronary plaque burden and morphology with coronary computed tomography angiography in coronary artery disease among young Indians. *Int J Cardiol*, v. 240, p. 452-457, 2017.



FAEH, D.; CHIOLERO, A.; PACCAUD, F. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: should we (still) worry about? *Swiss Med Wkly*, v. 136, p. 745-756, 2006.

FRUZZETTI, F.; GHIADONI, L.; VIRDIS, A.; DE NEGRI, F.; PERINI, D.; BUCCI, F.; GIANNARELLI, C.; GADDUCCI, A.; TADDEI, S. Adolescents with Classical Polycystic Ovary Syndrome Have Alterations in the Surrogate Markers of Cardiovascular Disease but Not in the Endothelial Function. The Possible Benefits of Metformin. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, v. 29, p. 489-495, 2016.

GUPTA, M. D.; GIRISH, M. P.; SARKAR, P. G.; GUPTA, A.; KATEGARI, A.; BANSAL, A.; SAIJPAUL, R.; BATRA, V.; RAIN, M.; TYAGI, S.; PASHA, Q. Role of ApoE gene polymorphism and nonconventional biochemical risk factors among very young individuals (aged less than 35 years) presenting with acute myocardial infarction. *Indian Heart J*, v. 70, p. S146-S156, 2018.

HANKEY, G. J.; EIKELBOOM, J. W. Homocysteine and vascular disease. *Lancet*, v. 354, p. 407-413, 1999.

HENRY, O. R.; BENGHUZZI, H.; TAYLOR Jr, H. A.; TUCCI, M.; BUTLER, K.; JONES, L. Suppression of homocysteine levels by vitamin B12 and folates: age and gender dependency in the Jackson Heart Study. *Am J Med Sci*, v. 344, p. 110-115, 2012.

ICHIKAWA, K.; SUSARLA, S.; BUDOFF, M. J. The use of coronary artery calcium scoring in young adults. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, v. 15, S1934-5925(23)00117-X, 2023.

IJAZ, A.; ZAMIR, S.; SATTAR, A.; JAN, R.; ALI, S.; WAZIR, F. Homocysteine levels in younger patients with coronary artery disease in Pakistan. *Gomal J Med Sci*, v. 13, p. 202-206, 2015.

IQBAL, M. P.; IQBAL, K.; TAREEN, A. K.; PARVEEN, S.; MEHBOOBALI, N.; HAIDER, G.; IQBAL, S. P. Polymorphisms in MTHFR, MS and CBS genes and premature acute myocardial infarction in a Pakistani population. *Pak J Pharm Sci*, v. 29, p. 1901-1906, 2016.

İŞGÜVEN, P.; GÜNDÜZ, Y.; KILIÇ, M. Effects of Thyroid Autoimmunity on Early Atherosclerosis in Euthyroid Girls with Hashimoto's Thyroiditis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, v. 8, p. 150-156, 2016.



ISLAM, K. N.; CHOWDHURY, A. W.; KHANDAKER, A. H.; SABAH, K. M.; AMIN, M. G.; KABIR, S. R.; SALEH, M. A. Comparison of Different Risk Factors and Coronary Angiographic Profile in Younger and Older Patients with Ischemic Heart Disease. *Cardiovasc J*, v. 8, p. 23-29, 2015.

ISLAM, K.; CHOWDHURY, A.; KHONDOKER, A.; HAQUE, M.; SABAH, K.; AMIN, M.; KABIR, S.; SALEH, M. Effect of Serum Homocysteine on Coronary Artery Disease in Younger and Older Ischaemic Heart Disease Patients. *Cardiovasc J*, v. 25, p. 138-142, 2016.

KARIM, M. A.; MAJUMDER, A. A.; ISLAM, K. Q.; ALAM, M. B.; PAUL, M. L.; ISLAM, M. S.; CHOWDHURY, K. N.; ISLAM, S. M. Risk factors and in-hospital outcome of acute ST segment elevation myocardial infarction in young Bangladeshi adults. *BMC Cardiovasc Disord*, v. 15, p. 73, 2015.

KAUR, R.; DAS, R.; AHLUWALIA, J.; KUMAR, R. M.; TALWAR, K. K. Genetic polymorphisms, Biochemical Factors, and Conventional Risk Factors in Young and Elderly North Indian Patients With Acute Myocardial Infarction. *Clin Appl Thromb Hemost*, v. 22, p. 178-183, 2016.

KOUZEHGARAN, S.; VAKILI, R.; NEMATY, M.; SAFARIAN, M.; GHAYOUR-MOBRHAN, M.; KHAJEDALUEE, M. Comparison of Novel Coronary Artery Disease Risk Factors between Obese and Normal Adolescent. *Iran J Med Sci*, v. 40, p. 322-327, 2015.

LI, X. R.; ZUO, H. J.; YANG, H. X.; ZHANG, D. F.; MA, Z.; AN, Z. Y.; SONG, X. T. Clinical characteristics and prognosis of young (< 35 years) patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Zhonghua-xinxue Guan Bing Zazhi*, v. 49, p. 1124-1129, 2021.

MARINI, N. J.; GIN, J.; ZIEGLE, J.; KEHO, K. H.; GINZINGER, D.; GILBERT, D. A.; RINE, J. The prevalence of folate-remedial MTHFR enzyme variants in humans. *Proc Nat Acad*, v. 105, p. 8055-8060, 2008.

MONASSO, G. S.; FELIX, J. F.; HEIL, S. G.; DE RIJKE, Y. B.; GAILLARD, R.; JADDOE, V. W. Vitamin B12, folate and homocysteine concentrations during pregnancy and early signs of atherosclerosis at school-age. *Clin Nutr*, v. 40, p. 5133-5140, 2021.

NEDELICU, C.; IONESCU, M.; PANDEA-STOIAN, A.; NIȚA, D.; PETCU, L.; MAZILU, L.; SUCEVEANU, A. I.; TUȚA, L. A.; PAREPA, I. R. Correlation between plasma homocysteine and first



myocardial infarction in young patients: Case-control study in Constanta County, Romania. *Exp Ther Med*, v. 21, p. 101, 2021.

PAC-KOZUCHOWSKA, E.; KRAWIEC, P.; GRYWALSKA, E. Selected risk factors for atherosclerosis in children and their parents with positive family history of premature cardiovascular diseases: a prospective study. *BMC Pediatr*, v. 18, p. 1-7, 2018.

PRAJAPATI, J.; JOSHI, H.; SAHOO, S.; VIRPARIYA, K.; PARMAR, M.; SHAH, K. AGE-Related Differences of Novel Atherosclerotic Risk Factors and Angiographic Profile Among Gujarati Acute Coronary Syndrome Patients. *J Clin Diagn Res*, v. 9, OC05-OC09, 2015.

QIN, G.; CHEN, Z.; SU, W.; GENG, X.; CHEN, X.; XU, X.; PAN, W. Clinical usefulness of metabolic risk factors to identify young asymptomatic women adults with subclinical atherosclerosis: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*, v. 96, e6237, 2017.

RAFFIELD, L. M.; ELLIS, J.; OLSON, N. C.; DUAN, Q.; LI, J.; DURDA, P.; PANKRATZ, N.; KEATING, B. J.; WASSEL, C. L.; CUSHMAN, M.; WILSON, J. G. Genome-wide association study of homocysteine in African Americans from the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Coronary Artery Risk in Young Adults study. *J Human Genet*, v. 63, p. 327-337, 2018.

RAFI, U.; AHMAD, S.; BOKHARI, S. S.; IQBAL, M. A.; ZIA, A.; KHAN, M. A.; ROOHI, N. Association of Inflammatory Markers/Cytokines with Cardiovascular Risk Manifestation in Patients with Endometriosis. *Mediators Inflamm*, v. 2021, p. 3425560, 2021.

RALLIDIS, L. S.; GIALERAKI, A.; TRIANTAFYLLIS, A. S.; TSIREBOLOS, G.; LIAKOS, G.; MOUTSATSOU, P.; ILIODROMITIS, E. Characteristics and Long-Term Prognosis of Patients  $\leq 35$  Years of Age with ST Segment Elevation Myocardial Infarction and "Normal or Near Normal" Coronary Arteries. *Am J Cardiol*, v. 120, p. 740-746, 2017.

RAMKARAN, P.; PHULUKDAREE, A.; KHAN, S.; MOODLEY, D.; CHUTURGOON, A. A. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism is associated with increased risk of coronary artery disease in young South African Indians. *Gene*, v. 571, p. 28-32, 2015.

SHAH, H.; JAN, M. U.; ALTAF, A.; SALAHUDIN, M. Correlation of hyper-homocysteinemia with



coronary artery disease in absence of conventional risk factors among young adults. *J Saudi Heart Assoc*, v. 30, p. 305-310, 2018.

SHENOY, V.; MEHENDALE, V.; PRABHU, K.; SHETTY, R.; RAO, P. Correlation of serum homocysteine levels with the severity of coronary artery disease. *Indian J Clin Biochem*, v. 29, p. 339-344, 2014.

SUN, J.; HAN, W.; WU, S.; JIA, S.; YAN, Z.; GUO, Y.; ZHAO, Y.; ZHOU, Y.; LIU, X. Combined effect of hyperhomocysteinemia and smoking on the severity of coronary artery disease in young adults  $\leq 35$  years of age: a hospital-based observational study. *BMC Cardiovascular Disor*, v. 2, p. 1-9, 2021.

TENG, Y.; WANG, K.; FAN, X.; YANG, X. Prevalence and Risk Factors of Abnormal Carotid Artery in Young Adults without Overt Cardiovascular Disease. *Int J Gen Med*, v. 15, p. 4595-4601, 2022.

TENG, Y.; WANG, K.; FAN, X.; YANG, X. Prevalence and Risk Factors of Abnormal Carotid Artery in Young Adults without Overt Cardiovascular Disease. *Int J Gen Med*, v. 15, p. 4595-4601, 2022.

VEERANNA, V.; ZALAWADIYA, S. K.; NIRAJ, A.; PRADHAN, J.; FERENGE, B.; BURACK, R. C.; JACOB, S.; AFONSO, L. Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol*, v. 58, p. 1025-1033, 2011.

VISHWAJEET, V.; JAMWAL, M.; SHARMA, P.; DAS, R.; AHLUWALIA, J.; DOGRA, R. K.; ROHIT, M. K. Coagulation F13A1 V34L, fibrinogen and homocysteine versus conventional risk factors in the pathogenesis of MI in young persons. *Acta Cardiologica*, v. 73, p. 328-334, 2018.

