



REVISÃO

Homocisteína e risco cardiovascular

Homocysteine and cardiovascular risk

Wagner de Jesus PINTO¹

Miguel Arcanjo AREAS²

José Eduardo de MARIALVA²

Silvana Maria Guida CARDOSO²

Elisabete Graisfimberg PINTO²

RESUMO

Numerosos estudos epidemiológicos têm demonstrado que a hiper-homocisteinemia é um forte e independente fator de risco para o desenvolvimento da doença vascular. A hiper-homocisteinemia pode ser decorrente da deficiência de enzimas envolvidas no metabolismo desse aminoácido ou de seus cofatores (vitaminas). Várias hipóteses têm sido propostas para explicar o mecanismo celular que envolve a hiper-homocisteinemia e a doença vascular, como o estresse oxidativo. Os fatores de risco convencionais para doenças vasculares, como a aterosclerose, incluem hipercolesterolemia, hipertensão arterial, diabetes *mellitus* e tabagismo, que respondem por aproximadamente 50% dos casos. Evidências indicam atualmente que a hiper-homocisteinemia ocorre em aproximadamente 5% a 7% da população em geral e que é um importante fator de risco independente para o desenvolvimento da aterosclerose. No Brasil, a doença vascular é responsável por mais de 300 mil mortes por ano e corresponde a 16% dos gastos do Sistema Único de Saúde. Contudo mais de 40% dos pacientes diagnosticados com doença coronária prematura, vascular periférica ou trombose venosa recorrente apresentam hiper-homocisteinemia. Nessa revisão, serão abordadas as condições que conduzem à hiper-homocisteinemia, tais como fatores genéticos e nutricionais, e os mecanismos pelos quais a hiper-homocisteinemia

¹ Universidade Federal do Acre. Campus Universitário Reitor Áulio Gélvio Alves de Souza. Rod. BR 364, km 4, nº 6637, Distrito Industrial, 69915-900, Rio Branco, AC, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: W.J. PINTO. E-mail: <wagner.wjp@gmail.com>.

² Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Biologia. Campinas, SP, Brasil.

potencializa o desenvolvimento da aterosclerose. O presente trabalho foi desenvolvido por meio de revisão sistemática da literatura nacional e internacional pelo indexador MedLine/PubMed, utilizando os unitermos: homocisteína, cardiovascular, risco, aterosclerose, radicais livres.

Termos de indexação: Aterosclerose. Doenças cardiovasculares. Hiper-homocisteinemia. Homocisteína. Óxido nítrico.

ABSTRACT

Numerous epidemiological studies have demonstrated that hyperhomocysteinemia is a strong and independent risk factor for cardiovascular disease. Hyperhomocysteinemia can result from a deficiency of the enzymes or vitamin cofactors required for homocysteine metabolism. Several hypotheses have been proposed to explain the cellular mechanisms by which hyperhomocysteinemia promotes cardiovascular disease, including oxidative stress. Conventional risk factors for cardiovascular disease, including hypercholesterolemia, hypertension, smoking and diabetes mellitus, account for approximately 50% of all cases. Evidence now indicates that hyperhomocysteinemia, which occurs in approximately 5 to 7% of the general population, is an important, independent risk factor for atherosclerosis and thrombotic disease. In Brazil, they are responsible for the death of 300 thousand people/year and they correspond to 16% of the expenses of the Unified Healthcare System (SUS). Furthermore, up to 40% of patients diagnosed with premature coronary artery disease, peripheral vascular disease or recurrent venous thrombosis have hyperhomocysteinemia. In this review article, we will summarize the genetic and nutritional factors that induce hyperhomocysteinemia and further examine the clinical evidence implicating hyperhomocysteinemia as an independent risk factor for cardiovascular disease. In addition, potential mechanisms by which homocysteine accelerates atherosclerosis will be discussed in light of the important findings recently reported. This study was based on a systematic review of the national and international literature found in the databases MedLine/PubMed using the key words: homocysteine, cardiovascular risk, atherosclerosis, free radicals.

Indexing terms: Atherosclerosis. Cardiovascular disease. Hyperhomocysteinemia. Homocysteine. Nitric oxide.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares permanecem a principal *causa mortis* nos países desenvolvidos; no Brasil, são responsáveis pela morte de 300 mil pessoas/ano e correspondem a 16% dos gastos do Sistema Único de Saúde (SUS). Uma conduta que leve à redução da ingestão de colesterol, à manutenção dos níveis de pressão arterial em valores adequados e ao abandono do tabagismo tem sido apontada como efetiva na prevenção da doença cardiovascular.

Contudo esses clássicos fatores de risco e outros ainda considerados não modificáveis, como

sexo, idade, histórico familiar, não explicam plenamente por que uma determinada população desenvolve doença cardiovascular e outra não¹⁻⁶. De fato, de 30% a 35% dos indivíduos portadores de doenças cardiovasculares apresentam normocolesterolemia. E, dentre esses, a hiper-homocisteinemia parece apresentar particular interesse na comunidade científica. Numerosos estudos epidemiológicos mostram que concentrações plasmáticas aumentadas de homocisteína têm sido associadas ao aumento de aterosclerose e trombose vascular e que mais de 40% dos pacientes com doença primária da artéria coronária, cerebrovascular ou vascular periférica apresentam hiper-homocisteinemia^{8,9}. A homocisteína é

um tioaminoácido formado durante o metabolismo da metionina, aminoácido essencial presente nas proteínas da dieta¹⁰.

Embora a homocisteína tenha sido descoberta em 1952¹¹, foi somente em 1979 que McCully¹² descreveu trombose arterial extensa e aterosclerose grave em duas autópsias de crianças portadoras de hiper-homocisteinemia e homocisteinúria³. Com base nessas observações, o autor propôs que a hiper-homocisteinemia poderia causar doença vascular aterosclerótica. Diversas evidências experimentais sugerem que a propensão à aterosclerose esteja associada à hiper-homocisteinemia e numerosos mecanismos têm sido propostos¹³, tais como: a) a hiper-homocisteinemia cria um ambiente oxidativo uma vez que sofre autooxidação; nessa situação, grupos sulfidril de moléculas de homocisteína reagem entre si, produzindo espécies reativas de oxigênio, como o ânion hidroxil¹⁴, que, a seu curso, interagem com o óxido nítrico vascular, impedindo seus efeitos vasoativos e oxidam o LDL-colesterol, condição importante para a gênese das placas ateromatosas; b) a estimulação da proliferação das células da musculatura lisa vascular^{2,15}; c) a maior propensão à formação de trombos decorrente da redução dos fatores anticoagulantes e do aumento dos fatores agregantes plaquetários decorrente da injúria endotelial¹⁶.

Metabolismo da homocisteína

A Homocisteína (Hcy) é um aminoácido não essencial que não está presente na dieta humana e nem nas proteínas do organismo, uma vez que não há códon específicos para sua transcrição. É um aminoácido sulfurado, produto da transmetilação da metionina com peso de 135¹⁷ e que segue duas grandes vias metabólicas. Quando a metionina encontra-se em excesso, a homocisteína é direcionada para a via da transulfuração, onde é irreversivelmente sulfoconjugada à serina por meio da enzima cistationina β-sintase em um processo que requer vitamina B₆ como cofator (Figura 1). O ciclo da transulfuração ocorre principalmente no fígado e nos rins e forma ao final cisteína.

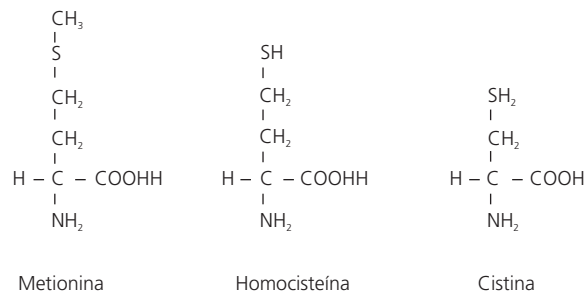


Figura 1. Estruturas dos aminoácidos metionina, homocisteína e cistina.

Contudo, em condições em que ocorre balanço negativo de metionina, a homocisteína pode ser remetilada. Na remetilação, a homocisteína adquire um grupo metil de N⁵-metiltetra-hidrofolato (N⁵MTHF) ou de betaína para formar metionina. A síntese de N⁵MTHF é dependente da enzima metiltetra-hidrofolato Redutase (MTHFR)¹⁸. Essa via ocorre em muitos tecidos, é conhecida como ciclo do folato e requer um suprimento adequado de vitamina B₁₂ e ácido fólico¹⁹ (Figura 2). Assim sendo, a via da transmetilação permite a recuperação da metionina de modo que a homocisteína contribui, ao mesmo tempo, para sua manutenção (metionina e homocisteína são precursoras uma da outra). Distúrbios em qualquer etapa desse metabolismo ou mesmo *déficit* de cofatores das enzimas envolvidas no ciclo conduzem à elevação de homocisteína no plasma²⁰.

As funções essenciais do ciclo da homocisteína de modo geral incluem o fornecimento de metionina para síntese proteica, 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)²¹. O grupo tiol confere à homocisteína diversas interações com outros elementos do plasma de modo que aproximadamente 70% da homocisteína circulam ligadas a proteínas plasmáticas, formando pontes dissulfeto com essas proteínas; 25% condensam-se por oxidação mediante a formação de uma ponte dissulfeto e dão origem ao dímero de homocistina; o restante (menos que 5%) está presente no plasma, combinado a

outros tióis, incluindo cistina, formando assim uma mistura de homocisteína-cisteína²² (Figura 3). Na América do Norte, o termo homocisteína é muitas vezes utilizado para referir-se ao *pool* de homocisteína circulante no plasma e, na Europa, utiliza-se a referência *tHcy*²².

Determinação da homocisteína plasmática e valores de referência

Os métodos de determinação dos níveis plasmáticos de homocisteína começaram a desenvolver-

-se em meados da década de 1980, mediante técnicas relativamente complexas e de alto custo que, em geral, consistem em²³: a) gerar homocisteína livre por redução das pontes dissulfeto pela utilização de diferentes agentes redutores; b) separar a homocisteína de outros metabólitos de baixo peso molecular com grupos tióis por meio de cromatografia líquida de alta resolução e de cromatografia gasosa capilar; c) determinar a homocisteína por meios eletroquímicos, espectrofotometria de massa ou mesmo fluorimetria, ou d) mesmo utilização de anticorpos monoclonais por meio de imunensaio.

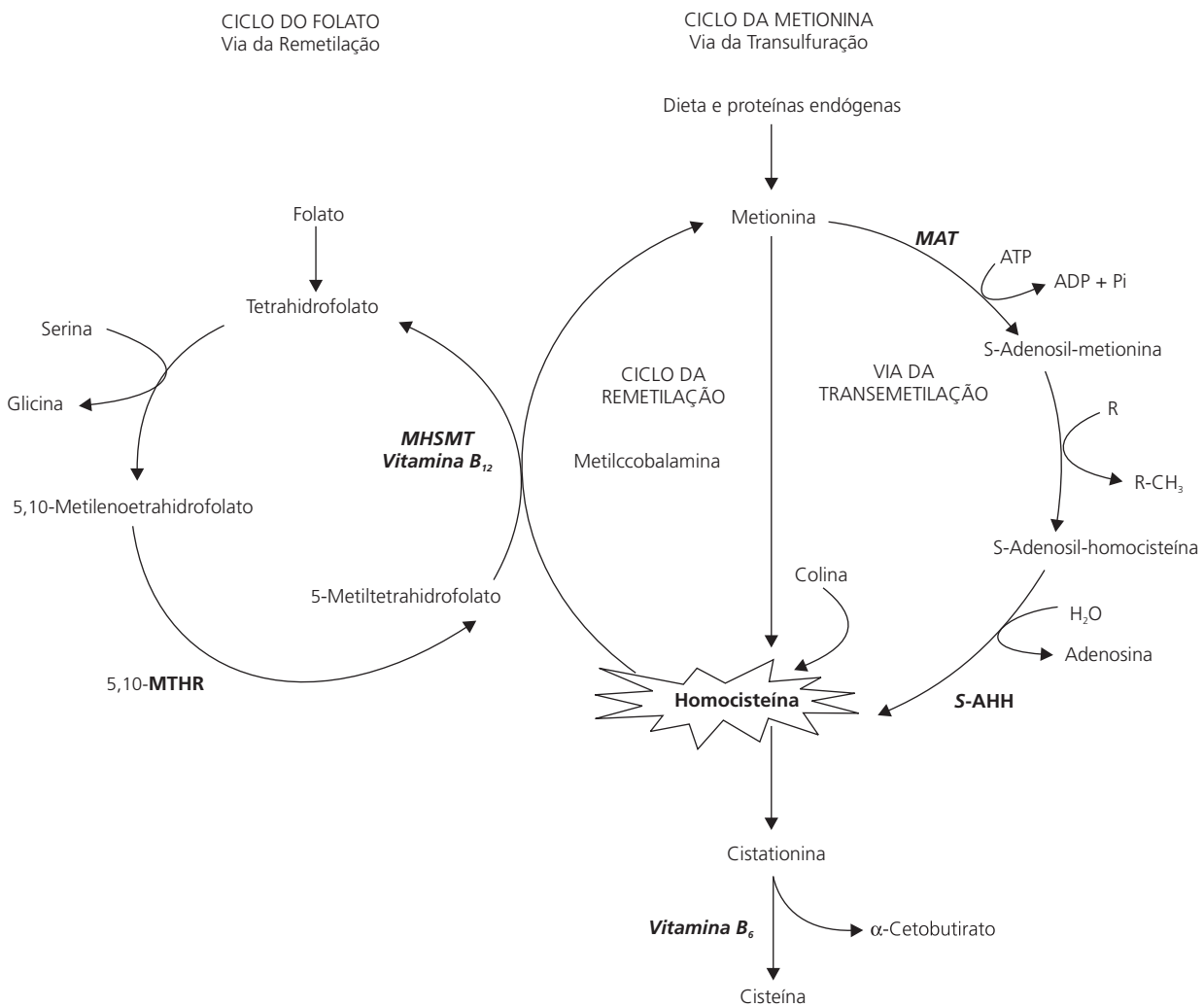


Figura 2. Via metabólica da homocisteína.

Nota: MTHR: 5,10-Metilenotetrahydrofolato redutase; MHSMT: 5-Metiltetra-hidrofolato-homocisteína S-metiltransferase; R: aceptor de metil; R-CH₃: aceptor metilado; MAT: metionina-adenosil-transferase.

Contudo, uma simples e barata técnica de imunoenensaio tem-se tornado comercialmente disponível e pode rapidamente tornar-se popular na avaliação plasmática da homocisteína em laboratórios clínicos²⁴. A definição de hiper-homocisteinemia em uma dada população é realizada usando um ponto de corte arbitrário - por exemplo, acima do percentil 30, similar aos métodos iniciais utilizados na avaliação dos níveis plasmáticos de colesterol e hipertensão arterial. De acordo com alguns autores, os limites plasmáticos adequados de homocisteína oscilam entre 5 e 15 $\mu\text{mol/L}$ ²⁵; já outros defendem que tais níveis devam variar de 9 a 10 $\mu\text{mol/L}$ ²⁶. Valores iguais ou maiores que 16 $\mu\text{mol/L}$ são, arbitrariamente, denominados de hiper-homocisteinemia, que pode ser moderada (16-30 $\mu\text{mol/L}$), intermediária (31-100) ou grave (> que 100 $\mu\text{mol/L}$)²⁷.

Causas da hiper-homocisteinemia

Em geral aceita-se que os determinantes da hiper-homocisteinemia são complexos e incluem fatores diversos, tais como caráter demográfico, genético, decorrente de *deficits* de compostos nutricionais e aqueles relacionados ao estilo de vida (Tabela 1)²⁸. Diversos fatores congênitos podem desencadear hiper-homocisteinemia, tais como o distúrbio genético provocado por deficiência homo-

zigótica de cistationina β -sintase, responsável pelo aparecimento em crianças de aterosclerose difusa, doença coronariana, doença vascular periférica e acidente vascular cerebral com prognóstico negativo. A deficiência heterozigótica de cistationina β -sintase (CBS) ou de metilendetetraidrofolato redutase (MTHFR), enzima envolvida na remetilação de homocisteína em metionina, conduz à elevação apenas moderada de níveis de homocisteína, no entanto com risco significativamente aumentado de doença cardiovascular por ausência de uma terapêutica adequada²⁹. Embora esses erros genéticos sejam extremamente raros (ocorrendo em um em cada 150 mil nascidos-vivos), eles acabam por compor um modelo humano de injúria vascular desencadeado pelo homocisteína. De fato, McCully & Wilson³⁰, propuseram a "teoria aterogênica da homocisteína" com base nas características clínicas e patológicas presentes nessas alterações genéticas em que o aumento dos níveis plasmáticos de homocisteína desencadeia disfunção endotelial, proliferação de células lisas vasculares e distúrbios da coagulação. No final da década de 1980, identificou-se uma variante termolábil da enzima MTHFR (Δ -MTHFR) com atividade reduzida, causada por uma mutação pontual (677 C \rightarrow T) que gera uma substituição em um resíduo de valina por um de alanina³¹.

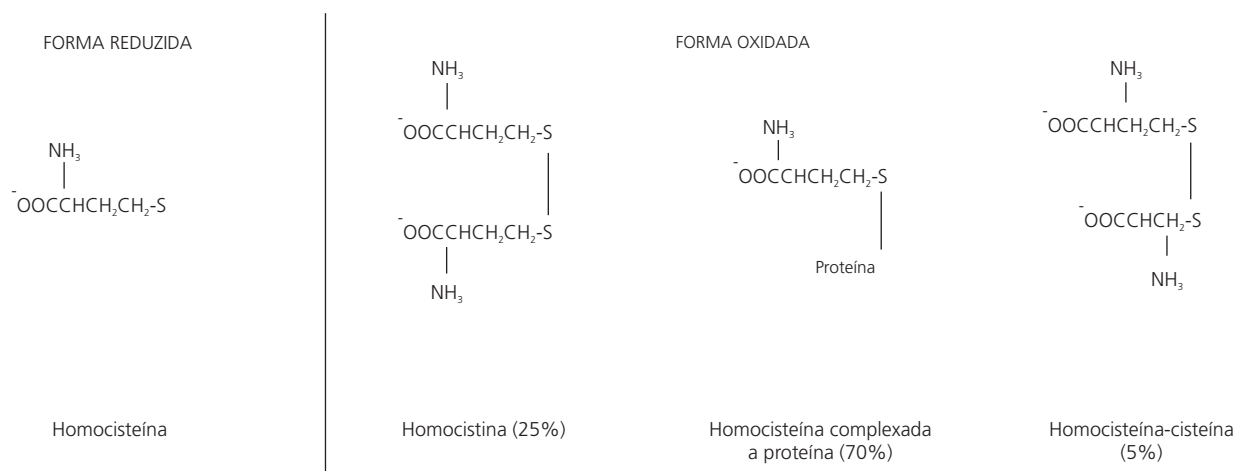


Figura 3. Formas em que a homocisteína está presente no plasma e suas respectivas porcentagens.

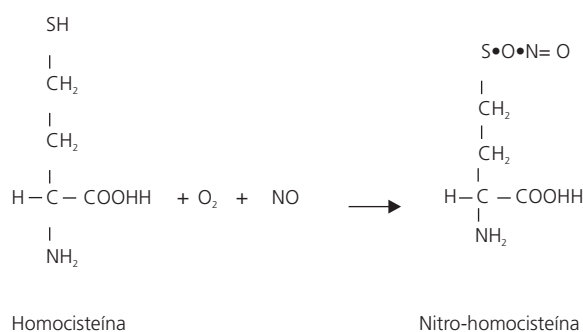
Quadro 1. Fatores que podem desencadear hiper-homocisteinemia.

Mutações e deficiências enzimáticas	Deficiências vitamínicas e condições dietéticas	Características demográficas	Condições clínicas	Medicamentos (Drogas)
a) Cistationina β-sintase	a) Folato	a) Idade avançada	a) Insuficiência renal	a) Anticonvulsivantes (Fenitoína, carbamazepina)
b) Metionina sintase	b) Vitamina B ₆	b) Sexo masculino	b) Lúpus eritematoso	b) Antagonistas do folato (metotrexato)
c) Metileno-tetraidrofolato redutase	c) Vitamina B ₁₂	c) Tabagismo	c) Neoplasias malignas	c) Antagonistas da vitamina B ₁₂ (óxido nítrico)
d) Cobalamina (mutações)	d) Aumento da ingestão de metionina	d) Sedentarismo	d) Psoríase severa	d) Antagonistas da vitamina B ₆
		e) Menopausa	e) Hipotireoidismo	e) Agentes hipocolesterolêmicos (colestipol, colestiramina, ácido nicotínico)
		f) Etilismo	f) Diabetes <i>mellitus</i>	f) Tiazídicos diuréticos
			g) Transplantes	g) Ciclosporina
				h) Sulfasalazina
				i) Contraceptivos orais

Essa mutação tem sido identificada em 38% dos franco-canadenses, em 5 a 15% da população geral do Canadá e em 25 a 39% de outro grupos populacionais³², mas em somente 10% dos afro-americanos³³. Os homocigóticos para essa condição descrevem homocisteinemia moderada e tem-se relacionado tal estado a defeitos no tubo neural³⁴.

A homocisteína como fator aterogênico - possíveis mecanismos de injúria vascular

Evidências experimentais em ratos, camundongos e macacos sugerem que a hiper-homocisteinemia desencadeie injúria endotelial, levando à ativação plaquetária e à formação de trombos³⁵⁻³⁷. Disfunções endoteliais também ocorrem em humanos portadores de hiper-homocisteinemia decorrente de sobrecarga oral de metionina, sendo o grau de prejuízo endotelial nessa condição similar ao observado na hipercolesterolemia e hipertensão arterial³⁸. Um dos mecanismos pelo qual a homocisteína interfere na homeostase endotelial é por meio da inativação das propriedades vasodilatadoras do óxido nítrico, um radical livre gasoso produzido pelas células endoteliais^{39,40}. Nesse caso, o óxido nítrico reage com o grupo sulfidrílica da homocisteína na presença de oxigênio, dando origem a S-Nitro-homocisteína²² (Figura 4).

**Figura 4.** Formação de nitro-homocisteína na presença de oxigênio e óxido nítrico.

A redução da bioatividade do óxido nítrico pode contribuir para a trombogênese e aterogênese uma vez que essa molécula é inibidora da agregação plaquetária e adesão leucocitária³². As causas da redução da bioatividade do óxido nítrico durante a hiper-homocisteinemia parecem ser multifatoriais⁴¹. O volume de evidências experimentais oriundas de modelos animais, entretanto, sugere que o estresse oxidativo induzido pela hiper-homocisteinemia parece ser o fator preponderante⁴². Diversas espécies reativas de oxigênio, incluindo superóxido (O₂⁻), hidroxil (OH^{*}) e peróxido de hidrogênio (H₂O₂) podem reagir com o óxido nítrico, interferindo na sua atividade vasodilatadora; no entanto o ânion superóxido parece ser o mais ativo nesse aspecto. De fato, Dayal *et al.*³⁷ mostraram que a vasodilatação de arteríolas cerebrais, induzida pela acetilcolina em camundongos

alimentados com dietas ricas em metionina, foi restaurada na vigência da administração de um antioxidante efetivo para superóxidos, sugerindo que esse radical livre seja o maior mediador da disfunção endotelial na hiper-homocisteinemia.

Estudos mostram que a produção vascular de ânions superóxidos pode ser bastante reduzida por meio da administração de apocinina, um inibidor da NADPH-oxidase, o que também sugere um papel significativo desse sistema no estresse oxidativo vascular⁴³. Outro mecanismo pelo qual o ânion superóxido pode interferir na homeostasia endotelial é quando da combinação com o óxido nítrico. Nesse processo, forma-se o ânion citotóxico peróxinitrito (ONNO⁻), que é altamente reativo e pode causar oxidação da tetra-hidrobiopterina (BH₄), um cofator importante da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), promovendo desacoplamento dessa enzima e de seu cofator. Nessa condição, a eNOS pode produzir mais ânions superóxido que óxido nítrico⁴⁰. Alguns autores defendem a hipótese de que a homocisteína promova desacoplamento da eNOS; tal proposição é apoiada por experimentos farmacológicos nos quais utilizou-se um potente inibidor da eNOS, N ω -nitro-arginina metil éster (L-NAME) (Figura 5), que, por sua vez, foi capaz de bloquear a produção de ânions superóxidos, induzida pela homocisteína em cultura de células endoteliais e também em camundongos⁴⁴.

Outra evidência que demonstra a disfunção endotelial oxidativa mediada pela hiper-homocisteinemia foi obtida por meio de estudos com camundongos com alterações na expressão genética da

enzima glutatona peroxidase (Gpx)⁴³. Camundongos homocigotos com deficiência na expressão de Gpx apresentam moderado prejuízo na atividade vasodilatadora em aórtica na ausência de hiper-homocisteinemia, contudo essa disfunção torna-se extremamente severa na presença de hiper-homocisteinemia⁴³.

Um estudo complementar demonstrou que a superexpressão transgênica de Gpx protege camundongos hiper-homocisteinêmicos de danos endoteliais⁴³, de modo que esses achados estabelecem um papel decisivo da Gpx na prevenção de injúrias endoteliais mediadas por estresses oxidativos em condições de moderada hiper-homocisteinemia *in vivo*. Provavelmente, a Gpx previna danos endoteliais por meio da inativação de peróxidos de hidrogênio, peróxidos lipídicos, ou peroxinitrito⁴⁵.

Embora a principal fonte celular de O₂⁻ seja a NADP(H), localizada na membrana, a NO sintase *per se* também pode gerar essa espécie química⁴⁶. Isso ocorre quando existe baixa concentração de seu cofator, a tetra-hidrobiopterina (BH₄)⁴⁷. Essa depleção de BH₄ pode ocorrer ainda de outra forma: além de cofator enzimático da NO sintase, a tetra-hidrobiopterina apresenta um perfil *sacavenger*, captando espécies reativas geradas durante o estresse oxidativo, que são convertidas em radical livre (BH₃•)⁴⁸ e que podem ser regeneradas pelo ascorbato. De fato, a administração de ascorbato em condições de hiper-homocisteinemia conduz à restauração das funções endoteliais e corrobora a hipótese de que o estado de hiper-homocisteinemia seja responsável por gerar

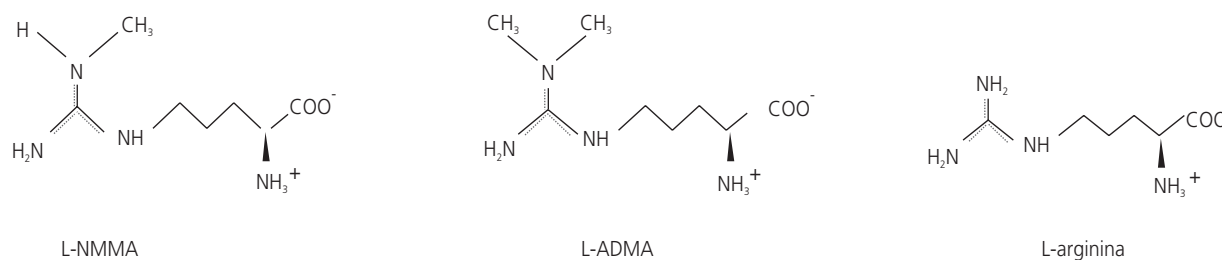


Figura 5. L-arginina e alguns de seus inibidores análogos que competem pelo sítio da NO sintase endotelial, impedindo a formação de óxido nítrico.

um ambiente oxidativo que exaure os estoques de BH_4 de modo a comprometer a síntese de NO ^{48,49}.

A formação de espécies oxidativas pode ainda ser privilegiada por outras substâncias potencialmente danosas para a manutenção da homeostasia endotelial, como a dimetilarginina assimétrica (ADMA) e o L-NMMA (N ω - Monometil L-arginina), que atuam como inibidores que competem com a L-arginina pelo sítio enzimático da eNO, e que se originam de resíduos resultantes da metilação da arginina durante o seu *turnover* proteico. Embora a concentração plasmática desses compostos seja baixa (<1 μ M), em algumas circunstâncias patológicas - insuficiência renal, por exemplo - eles podem acumular-se em quantidades suficientes para promover inibição da NO sintase⁴⁰. Normalmente os resíduos metilados de arginina são excretados na urina ou, no caso da ADMA e do L-NMMA, sofrem metabolização pela enzima dimetilarginina dimetilaminohidrolase (DDAH), parecendo sua atividade ser crítica na manutenção dos níveis plasmáticos de ADMA.

De fato, em experimentos com anéis arteriais isolados, mostrou-se que a inibição da atividade da DDAH resultou em gradual vasoconstrição prontamente revertida por meio da administração de L-arginina ao meio⁴⁸. Esses resultados sugerem que o ADMA é constantemente produzido durante o *turnover* normal das proteínas e que a enzima DDAH é essencial na prevenção do acúmulo dessa substância no plasma, que o acúmulo de ADMA ocorra em muitas desordens metabólicas, incluindo hiper-homocisteinemia, e que esteja relacionado ao aumento do estresse oxidativo. Os autores sustentam que a hiper-homocisteinemia seja uma condição em que há aumento do estresse oxidativo, o que a seu curso desencadeia redução da atividade da DDAH. Além disso, a própria homocisteína forma pontes dissulfeto com os grupos sulfidril da cisteína presente no sítio catalítico enzimático, necessário à sua atividade.

Fatores que de um modo ou de outro atacam a síntese e a liberação do óxido nítrico colaboram para o desenvolvimento da aterosclerose, já que o óxido nítrico exerce poderoso efeito antiaterogênico, uma vez que é capaz de inibir a adesão e a agregação, reduzir a expressão de moléculas de adesão

e citocinas, atenuar a adesão e a infiltração monocitária e reduzir a hiperplasia miointimal⁴⁰. Em suma, a maior parte dos trabalhos publicados mostra que pacientes com doença coronariana apresentam níveis elevados de homocisteína²¹. Em vários desses estudos, a hiper-homocisteinemia foi considerada fator de risco independente; mesmo dentro de níveis considerados como normais, o risco de desenvolvimento de doença coronária se eleva com o aumento da homocisteinemia, independentemente de outros fatores. Estudos que avaliam a hiper-homocisteinemia moderada têm produzido resultados conflitantes, o que mostra que mais estudos são necessários para a melhor compreensão desses mecanismos de ação que envolvem a doença vasclusiva e a homocisteína.

CONCLUSÃO

O mecanismo exato pelo qual a homocisteína conduz à maior propensão ao risco cardiovascular ainda não está plenamente elucidado. No entanto, sua capacidade de gerar um ambiente oxidativo que favoreça o surgimento de radicais livres é de suma importância, uma vez que a gênese da placa de ateroma tem na sua cascata de eventos a oxidação de compostos bioquímicos, como o LDL colesterol e a inativação do óxido nítrico. Embora diversos estudos mostrem uma relação de causa e efeito entre hiper-homocisteinemia e doenças vasclusivas, mais estudos são necessários para que essa relação se mostre de fato consistente. Grande parte dos estudos induz a hiper-homocisteinemia em animais de modo a obter valores cerca de 100 vezes maiores do que a concentração de homocisteína no plasma de indivíduos hiper-homocisteinêmicos.

Deve-se considerar, contudo, que, a hiper-homocisteinemia em associação com outros fatores de risco para a doença vascular pode ter seus efeitos deletérios potencializados. Mais estudos devem ser realizados para se estabelecer o mecanismo preciso pelo qual a homocisteína promove disfunção endotelial que conduz à aterogênese. Maiores esforços devem ser direcionados a fim de desenvolver formas mais rápidas e práticas para a mensuração dos níveis

plasmáticos de homocisteína, tornando possível assim a identificação eficaz de indivíduos hiper-homocisteinêmicos.

COLABORADORES

W.J. PINTO contribuiu nas discussões que envolvem a formação de ambientes oxidativos, na organização das tabelas, figuras e imagens e na organização final dos textos e discussões que compõem o manuscrito. M.A. AREAS participou na introdução e discussão relacionada à homeostase da homocisteína bem como nos elementos que podem causar a hiper-homocisteinemia. J.E. MARIALVA participou na seção pertinente à homocisteína como fator aterogênico, discussões que envolvem ainda os mecanismos de injúria vascular desencadeados pela condição de hiper-homocisteinemia. S.M.G. CARDOSO participou da elaboração do referido trabalho nos aspectos que envolvem a construção das figuras, tabelas e imagens presentes no texto, sua adequação com as informações do manuscrito e na redação da introdução, resumo e abstract. E.G. PINTO atuou nos aspectos que envolvem discussões pertinentes à hiper-homocisteinemia decorrente de carências nutricionais e participou da redação e discussão da determinação plasmática da homocisteína e seus valores de referência.

REFERÊNCIAS

- Ross. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340(2):115-26.
- Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature.* 2000; 407(6801): 233-41.
- Clarke R, Daly L, Robinson K, *et al.* Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med.* 1991; 324:1149-55.
- Wilcken DEL, Dudman NPB. Homocystinuria and atherosclerosis. *In: Lusis AJ, Rotter JJ, Sparkes RS, editors. Molecular genetics of coronary artery disease; candidate genes and process in atherosclerosis. Monographs in human genetics. New York: Karger; 1992. p.311.*
- Gordon T, Garcia-Palmieri MR, Kagan A, Kannel WB, Schiffman J. Differences in coronary heart disease in Framingham, Honolulu and Puerto Rico. *J Chronic Dis.* 1974; 27(7-8):329-44.
- Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med.* 1979; 90(1):85-91.
- Mosher DF. Disorders of blood coagulation. *In: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennet JC, Cecil Murray-Rust J, Leiper J, McAlister M, et al. Structural insights into the hydrolysis of cellular nitric oxide synthase inhibitors by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. Nat Struct Biol.* 2001; 8(8):679-83.
- Malinow M. Hyperhomocysteinemia: a common and easily resersible risk factor for occlusive atherosclerosis. *Circulation.* 1990; 81(6):2004-6.
- Neves LB, Macedo DM, Lopes AC. Homocisteína. *J Bras Patol Med Lab.* 2004; 40(5):311-20.
- Brasileiro RS. Homocisteína, ácido fólico, vitamina B₁₂ em adolescentes obesos de escola pública da cidade de São Paulo: estudo de caso-controle [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2004.
- Carson NAJ, Neil DW. Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland. *Arch Dis Child.* 1962; 37:505-13.
- McCully, K.S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol.* 1969; 56:111-28.
- Eikelboom JW, Lonn E, Genest Jr J, Hankey G, Yusuf S. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med.* 1999; 131(5):363-75.
- Perez-de-Arce K, Foncea R, Leighton F. Reactive oxygen species mediates homocysteine-induced mitochondrial biogenesis in human endothelial cells: modulation by antioxidants. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 338(2):1103-9.
- Baydas G, Ozer M, Yasar A, Koz ST, Tuzcu M. Melatonin prevents oxidative stress and inhibits reactive gliosis induced by hyperhomocysteinemia in rats. *Biochemistry (Moscow).* 2006; 71(Suppl 1):S91-5.
- Reutens S, Sachdev P. Homocysteine in neuropsychiatric disorders of the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2002; 17:859-64.
- Gauthier GM, Keevil JG, McBride PE. The association of homocysteine and coronary artery disease. *Clin Cardiol.* 2003; 26(12):563-8.
- Venâncio LS, Burini RC, Yoshida WB. Hiper-homocisteinemia na doença arterial periférica. *J Vasc Br.* 2004; 3(1):31-7.
- Eikelboom JW, Lonn E, Genest Jr J, Hankey G, Yusuf S. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med.* 1999; 131(5):363-75.
- Fowler B. Homocysteine: overview of biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Semin Vasc Med.* 2005; 5(2):77-86.
- Bydlowski SP, Magnanelli AC, Chamone DAF. Hiper-Homocisteinemia e doenças vaso-oclusivas. *Arq Bras Cardiol.* 1998; 71(1):69-76.

22. Cabezas AM, Rodríguez JEFB. Metabolismo de la homocisteína y su relación con la aterosclerosis. *Rev Cubana Invest Biomed.* 1999; 18(3):155-68.
23. Jaconsen DW. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease. *Clin Chem* 1998; 44(8):1833-43.
24. Frantzen F, Faaren AL, Alfheim I, Nordhei AK. Enzyme conversion immunoassay for determining total homocysteine in plasma or serum. *Clin Chem.* 1998; 44(2):311-6.
25. Ueland PM. Homocysteine species as components of plasma redox thiol status. *Clin Chem.* 1995; 41(3):340-2.
26. Duell PB, Malinow MR. Homocysteinemia and risk of atherosclerosis: a clinical approach to evaluation and management. *Endocrinology.* 1998; 8:170-27.
27. Gravina-Taddei CF, Batlouni M, Sarteschi C, Baltar VT, Nivea AC, Salvarini MC, *et al.* Hiper-Homocisteinemia como fator de risco para doença aterosclerótica coronariana em idosos. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 85(3):166-73.
28. Jaconsen DW. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease. *Clin Chem.* 1998; 44(8): 1833-43.
29. Kraus JP. Biochemistry and molecular genetics of cystathionine beta-synthase. deficiency. *Eur J Pediatr.* 1998; 157(2):S50-3.
30. McCully KS, Wilson RB. Homocysteine theory of arteriosclerosis. *Atherosclerosis.* 1975; 22(2):215-27.
31. Kang SS, Zhou J, Wong PWK, Kowalisyn J, Strokosch G. Intermediate homocystinuria: a thermolabile variant of methylene tetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet.* 1988; 43(4):414-21.
32. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med.* 1998; 338(15):1042-50.
33. McAndrew PE, Brandt JT, Pearl DK, Prior TW. The incidence of the gene for thermolabile methylene tetrahydrofolate reductase in African Americans. *Thromb Res.* 1996; 83(2):195-8.
34. Wagner WE, Levine B. Folic acid and neural tube defects. *Curr Concepts Nutr.* 1993; 8:1-12.
35. Ungvari Z, Csiszar A, Edwards JG, Kaminski PM, Wolin MS, Kaley G, *et al.* Increased superoxide production in coronary arteries in hyperhomocysteinemia: role of tumor necrosis factor-alpha, NAD(P)H oxidase, and inducible nitric oxide synthase. *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* 2003; 23(3):418-24.
36. Eberhardt RT, Forgione MA, Cap A, Leopold JA, Rudd MA, Tolliet M, *et al.* Endothelial dysfunction in a murine model of mild hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest.* 2000; 106(4):483-91.
37. Dayal S, Bottiglieri T, Arning E, Maeda N, Malinow MR, Sigmund CD, Heistad DD, *et al.* Endothelial dysfunction and elevation of S-adenosylhomocysteine in cystathionine b-synthasedeficient mice. *Circ Res.* 2001; 88(11):1203-9.
38. Kanani PM, Sinkey CA, Browning RL, Allaman M, Knapp HR, Haynes WG. Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocyst(e)inemia in humans. *Circulation.* 1999; 100(11):1161-8.
39. Faraci FM. Hyperhomocysteinemia: a million ways to lose control. *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* 2003; 23(3):371-3.
40. Pinto WJ, Areas MA, Reyes FGR. Óxido nítrico e o sistema vascular: uma revisão. *Acta Cient Biol Saúde.* 2003; 5(1):47-61.
41. McAndrew PE, Brandt JT, Pearl DK, Prior TW. The incidence of the gene for thermolabile methylene tetrahydrofolate reductase in African Americans. *Thromb Res.* 1996; 83(2):195-8.
42. Lentz, SR. Mechanisms of homocysteine-induced atherothrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(8):1646-54.
43. Dayal S, Brown KL, Weydert CJ, Oberley LW, Arning E, Bottiglieri T, *et al.* Deficiency of glutathione peroxidase-1 sensitizes hyperhomocysteinemic mice to endothelial dysfunction. *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* 2002; 22(12):1996-2002.
44. Ungvari Z, Csiszar A, Edwards JG, Kaminski PM, Wolin MS, Kaley G, *et al.* Increased superoxide production in coronary arteries in hyperhomocysteinemia: role of tumor necrosis factor-alpha, NAD(P)H oxidase, and inducible nitric oxide synthase. *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* 2003; 23(3):418-24.
45. Guida-Cardoso SM, Pinto WJ, Ogo HS, Reyes FGR, Areas MA. Dietary fiber reduces lipid peroxidation and mean blood pressure in hypercholesterolemic hamsters. *Alimentaria.* 2004; 4:31-34.
46. Ullrich V, Bachschmid M. Superoxide as a messenger of endothelial function. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000; 278(1):1-8.
47. Xia Y, Tsai AL, Berka V, Zweier JL. Superoxide generation from endothelial nitric-oxide synthase: a Ca²⁺/calmodulin-dependent and tetrahydrobiopterin regulatory process. *J Biol Chem.* 1998; 273(40):25804-8.
48. Patel KB, Stratford MR, Wardman P, Everett S A. Oxidation of tetrahydrobiopterin by biological radicals and scavenging. *Free Radic Biol Med.* 2002; 32(3):203-11.
49. Landmesser U, Dikalov S, Price SR, McCann L, Fukai T, Holland SM, *et al.* Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension. *J Clin Invest.* 2003; 111(8):1201-9.

Recebido em: 2/6/2009

Versão final reapresentada em: 3/2/2010

Aprovado em: 4/2/2010