HIPERHOMOCISTEINEMIA

Claudio Cesar Vilela Staut Filho
Gabriel Santiago de Faria
Clara e Silva Modesto

Discente – Universidade José do Rosário Velano, Alfenas, MG.

Palavras-chave: Hiperhomocisteinemia; Homocisteína; Distúrbio Hematológico.

DOI: 10.59290/978-65-6029-240-6.11

INTRODUÇÃO

A homocisteína é um aminoácido sulfurado produzido intercelularmente pela desmetilação da metionina. Evidências epidemiológicas mostram que a hiper-homocisteinemia é um fator de risco independente para a doença vascular – doença cerebral, coronariana e arterial periférica – além de poder contribuir para a manifestação prematura e para a severidade da doença arterial coronariana, e de representar um preditor de mortalidade, independentemente dos fatores de risco tradicionais conhecidos (VANNUCCHI, 2009).

A concentração plasmática de homocisteína é influenciada tanto por fatores nutricionais, tais como o status do ácido fólico e as vitaminas B6 e B12, quanto por fatores hereditários, especialmente ligados às enzimas do metabolismo da metionina e da cisteína, como a metionina sintetase (MS), 5,10-metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) e cistationina β-sintetase (CβS), além de estados patológicos, como a redução da função renal (VANNUCCHI, 2009).

A hiper-homocisteinemia (HHcy) é uma condição metabólica caracterizada por níveis elevados de homocisteína (Hcy) no sangue, implicada em diversos distúrbios, servindo como um potencial fator de risco para complicações graves. Apesar de seu reconhecimento, a avaliação e o manejo da HHcy permanecem controversos, marcados pelos resultados conflitantes de estudos que avaliaram seu impacto na redução dos riscos de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares (SON, 2022).

FISIOPATOLOGIA

Os mecanismos exatos pelos quais a hiper-homocisteinemia favorece o desenvolvimento de doenças vasculares não são totalmente compreendidos. A patogenia da lesão vascular determinada pela hiper-homocisteinemia inclui lesão da célula endotelial, crescimento da musculatura lisa vascular, maior adesividade plaquetária, aumento da oxidação do LDL-colesterol com deposição na parede vascular e ativação direta da cascata da coagulação. A hiper-homocisteinemia parece causar, principalmente, alterações do endotélio vascular, mediadas pelo efeito tóxico-oxidativo da homocisteína. No plasma, parte da homocisteína é auto-oxidada, formando superóxidos e peróxido de hidrogênio, o que poderia causar lesão da célula endotelial, ativação plaquetária e trombose. Dessa forma, foi proposto que a homocisteína causa dano endotelial grave e que esta injúria conduz à ativação plaquetária, à

proliferação de células musculares lisas e à trombose. Além disso, a homocisteína pode induzir a atenuação da biodisponibilidade do óxido nítrico, causando a diminuição das propriedades antitrombóticas do endotélio e ocasionando a ativação plaquetária e a geração de trombina (VANNUCCHI, 2009).

A homocisteína teria o efeito de diminuir a biodisponibilidade de NO de maneira dose-dependente, ao alterar sua síntese por inibição do óxido nítrico sintetase endotelial, o que provocaria eventos vasculares agudos, particularmente em indivíduos com outros fatores de risco. Especula-se, também, que a hiper-homocisteinemia moderada exerceria um papel importante na disfunção endotelial, através de mecanismos oxidativos. Estudos in vitro com culturas de células endoteliais mostraram que a auto-oxidação da homocisteína no plasma produziria espécies derivadas de oxigênio, incluindo o superóxido e o peróxido de hidrogênio, os quais estariam associados à toxicidade vascular, proliferação de células musculares lisas e oxidação da fração LDL-colesterol, e, portanto, poderiam estar ligados à formação de células espumosas e estrias gordurosas.

Outros efeitos da homocisteína seriam as alterações nas propriedades antitrombóticas do endotélio vascular. Como demonstrado em estudos in vitro com células expostas à homocisteína, apresentaram um aumento da atividade dos fatores de coagulação XII e V, redução da produção de proteína C reativa, redução da biodisponibilidade do NO e prostaciclina, aumento da atividade do fator de von Willebrand, inibição da expressão da trombomodulina, indução da expressão do fator tecidual e supressão da expressão de sulfato heparina na parede vascular. Todas essas alterações resultariam em um ambiente trombogênico vascular, com a ativação da cascata de coagulação e modificação do tônus vascular. A variabilidade de ações da homocisteína apontada por esses estudos demonstra que ainda não há uma hipótese explicativa para os efeitos aterotrombogênicos da homocisteína (AMORIM, 2011).

SINAIS E SINTOMAS

A apresentação da hiper-homocisteinemia varia devido à causa básica e, em alguns casos, é assintomática. Pacientes que apresentam distúrbios cardiovasculares e cerebrovasculares podem ter níveis elevados de homocisteína e podem ser assintomáticos. Além disso, é possível que níveis elevados de homocisteína possam ser encontrados naqueles com deficiência de vitamina B12, B6 e folato. Nesses pacientes, os sintomas podem variar de fadiga, dormência/formigamento a perda de peso e demência. Alguns outros sintomas/doenças que podem se apresentar na hiper-homocisteinemia incluem fratura de quadril, declínio cognitivo, osteoporose, doença renal crônica, hipotireoidismo, doença de Alzheimer e esquizofrenia (SON, 2022).

As manifestações clínicas da hiper-homocisteinemia grave incluem anormalidades neurológicas, retardo mental, episódios recorrentes de tromboembolismo e doenças vasculares em idade precoce. Concentrações plasmáticas elevadas de homocisteína estão associadas a defeitos congênitos do tubo neural, como também a defeitos congênitos do coração, abortos e outras complicações da gravidez (VANNUCCHI, 2009).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico se inicia com uma história médica completa e um exame físico para identificar sinais consistentes de homocistinúria. Distúrbios graves relacionados à hiper-homocisteinemia podem se manifestar como atrasos no desenvolvimento ou problemas comportamentais em crianças, enquanto adultos podem apresentar doença vascular juntamente com distúrbios hematológicos, neuropsiquiátricos, renais ou oculares (GONZÁLEZ-LAMUÑO, *et al*., 2024).

Outros sinais e sintomas incluem um histórico familiar de homocistinúria, osteoporose, glaucoma e descolamento de retina, especialmente em crianças e adultos jovens. Nesses casos supracitados, os níveis séricos de homocisteína devem ser obtidos (SON, *et al*., 2022).

Após obtenção dos dados, deve-se classificar. Os níveis de homocisteína são geralmente categorizados em três grupos: moderado (16 a 30 micromol/L), intermediário (31 a 100 micromol/L) e grave (acima de 100 micromol/L). (SON, *et al*., 2022)

Em casos de suspeita de hiper-homocisteinemia moderada ou severa (concentrações de Hcy superiores a 31 µmol/L), sugere-se a realização de exames detalhados, abrangendo a dosagem de homocisteína plasmática, aminoácidos sanguíneos e as concentrações de vitamina B12 e folato. Adicionalmente, é recomendável um estudo de ácidos orgânicos na urina para avaliação dos níveis de ácido metilmalônico. (GONZÁLEZ-LAMUÑO, *et al*., 2024)

O diagnóstico diferencial de hiper-homocisteinemia, especialmente na homocistinúria (ou seja, esses pacientes teriam habitus marfanóide e lente ectópica), inclui a síndrome de Marfan e a síndrome de deficiência de oxidado de sulfito. (SON, *et al*., 2022)

TRATAMENTO

A forma indicada para tratar a hiper-homocisteinemia varia de acordo com a causa base. Dentre a terapêutica indicada para tratar essa síndrome, é fundamental a suplementação alimentar e medicamentosa das vitaminas relacionadas ao metabolismo da homocisteína: ácido fólico, vitamina B12 e B6. (AMORIM, *et al*., 2011)

Quanto à suplementação alimentar, deve-se estimular o consumo de alimentos fontes dessas vitaminas do complexo B, sendo um método eficaz e econômico na prevenção da hiper-homocisteinemia, que contribui para a redução dos riscos de doenças vasculares. (VANNUCCHI, *et al*., 2009)

A ingestão adequada desses suplementos, juntamente com o complemento de betaína, auxilia na remetilação da homocisteína. Além dessas mudanças no estilo de vida, a cessação do tabagismo e atividade física regular são importantes para melhorar a metabolização desse aminoácido. (GONZÁLEZ-LAMUÑO, *et al*., 2024) A riboflavina (vitamina B2) também é capaz de reduzir os níveis plasmáticos de homocisteína. (AMORIM, *et al*., 2011)

Os níveis séricos de folato têm relação inversa com a quantidade de homocisteína na corrente sanguínea de indivíduos saudáveis e pessoas doentes. Além disso, representa o único tratamento para reduzir os níveis de homocisteína em pacientes sadios. Vale ressaltar que doses de 0,5 g/dia indicam ser capazes de reduzir a hiper-homocisteinemia de jejum e pós-sobrecarga, e que dosagens diárias de 250 e 500 mg diminuem a concentração de homocisteína de 11 a 22%. (AMORIM, *et al*., 2011)

Pode acontecer de o efeito esperado do ácido fólico na diminuição dos níveis de homocisteína não ser atingido, mesmo com uma suplementação adequada dessa vitamina. Nesse caso, deve-se administrar, conjuntamente, ácido fólico e cobalamina. A reposição com piridoxina isolada também não é capaz de corrigir a hiper-homocisteinemia de jejum, alcançando melhores resultados quando associada ao folato. (AMORIM, *et al*., 2011)

CONCLUSÃO

Portanto, a hiper-homocisteinemia é um distúrbio metabólico caracterizado pelo aumento dos níveis séricos de homocisteína no sangue, que pode levar a alterações cardiovasculares, neurovasculares, retardo mental e problemas de desenvolvimento em crianças, além de alterações renais, oculares e hematológicas nos adultos. A investigação desse aminoácido na corrente sanguínea é feita a partir de uma história completa coletada e exame físico, em que o paciente apresenta sinais e sintomas de homocistinúria. Após a confirmação, o paciente deve mudar seu estilo de vida, realizando a suplementação de vitaminas por meio da alimentação ou medicação: ácido fólico, vitamina B12, vitamina B6, vitamina B2 e betaína. Vale ressaltar que o folato é o principal tratamento, podendo ser associado à cobalamina e à piridoxina.

REFERÊNCIAS

VANNUCCHI, H.; MELO, S. S. Hiper-homocisteinemia e risco cardiometabólico. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 53, p. 540-549, 2009.

LING-CONG, *et al*. The serum homocysteine level in patients with acute ischemic stroke (AIS) after thrombolysis and its relationship with clinical outcomes. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 64, n. 5, p. 438-442, 2018.

UEHARA, S. K.; BALUZ, K.; ROSA, G. Possíveis mecanismos trombogênicos da hiper-homocisteinemia e o seu tratamento nutricional. Revista de Nutrição, v. 18, p. 743-751, 2005.

GONZÁLEZ-LAMUÑO, D.; ARRIETA-BLANCO, F. J.; FUENTES, E. D. *et al*. Hyperhomocysteinemia in Adult Patients: A Treatable Metabolic Condition. Nutrients, v. 16, n. 1, p. 135, 2024.

AMORIM, F. G.; REZENDE, L. C. D.; COITINHO, L. B. *et al*. BIOQUÍMICA CLÍNICA DA ATEROSCLEROSE PROVOCADA POR HIPERHOMOCISTEINEMIA. Revista Eletrônica de Farmácia, Goiânia, v. 8, n. 1, p. 24, 2011.

SON, P.; LEWIS, L. Hyperhomocysteinemia. [Updated 2022 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; jan. 2022.