

Análise dos Níveis de Homocisteína Plasmática em Pacientes com Angina Instável

José Roberto Tavares, Vânia D'Almeida, Daniela C. Diniz, Carolina A. Terzi, Edison N. Cruz, Edson Stefanini, Adagmar Andriollo, Angelo A.V. de Paola, Antonio C. Carvalho

São Paulo, SP

Objetivo - Determinar a prevalência de hiper-homocisteinemia em pacientes com síndrome isquêmica aguda tipo angina instável.

Métodos - Analisamos 46 pacientes (24 mulheres) com angina instável e 46 controles (19 homens), pareados por sexo e idade, de forma prospectiva, cega para o laboratório. Detalhes de dieta, tabagismo, medicações, hipertensão, índice de massa corpórea e diabetes foram registrados; níveis de lipídios, glicose, proteína C reativa e lipoperoxidação plasmática determinados em todos os participantes. Pacientes com doença renal foram excluídos. A homocisteína plasmática foi estimada usando-se a metodologia de cromatografia líquida de alta pressão.

Resultados - Os níveis de homocisteína plasmática foram mais elevados de forma estatisticamente significativa no grupo de pacientes com angina instável: $12,7 \pm 6,7 \mu\text{mol/L}$ vs $8,7 \pm 4,4 \mu\text{mol/L}$ no grupo controle ($p < 0,05$). Entre os homens, os níveis de homocisteinemia foram mais elevados no grupo com angina instável, porém sem significância estatística: $14,1 \pm 5,9 \mu\text{mol/L}$ vs $11,9 \pm 4,2 \mu\text{mol/L}$ no grupo controle. Entre as mulheres porém houve diferença significativa entre os dois grupos: $11,0 \pm 7,4 \mu\text{mol/L}$ vs $6,4 \pm 2,9 \mu\text{mol/L}$ ($p < 0,05$) nos grupos angina instável e controle respectivamente. Cerca de 24% dos pacientes encontravam-se com angina instável em níveis de homocisteína acima de $15 \mu\text{mol/L}$.

Conclusão - Homocisteína elevada parece ser um fator prevalente importante na população de angina instável, especialmente nas mulheres.

Palavras-chave: síndrome isquêmica aguda, angina instável, homocisteína

Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina
Correspondência: José Roberto Tavares - Av. Jandira, 731/23 - 04080-004
São Paulo, SP - E-mail: jrtavares@directnet.com.br
Recebido para publicação em 19/10/00
Aceito em 20/8/01

A prevalência da doença arterial coronariana para os fatores de risco clínicos incluem: hipercolesterolemia, hipertensão, tabagismo e *diabetes mellitus*. Aumento na concentração plasmática da homocisteína tem sido também associada com doença arterial coronariana prematura¹⁻⁸. A relação entre hiper-homocisteinemia e doença arterial coronariana deve-se à descoberta da deficiência da enzima cistationina beta-sintetase. Esta enzima é deficiente na homocistinúria, uma rara desordem genética caracterizada por altas concentrações de homocisteína, na qual os pacientes geralmente desenvolvem uma doença arterial oclusiva precoce e prematura⁹. Alterações da enzima metilenetetrahidrofolato redutase, necessária para o metabolismo da homocisteína, também podem ter papel significativo na hiper-homocisteinemia. A partir da identificação da homocisteína como fator de risco para desenvolvimento da aterosclerose, na década de sessenta¹⁰, as pesquisas atuais têm se acentuado no intuito de determinar a real importância e o papel da homocisteína como fator de risco para doenças vasculares. Entretanto não existem estudos similares publicados no Brasil.

Níveis elevados de homocisteína no plasma estão associados com a doença arterial coronariana, mas o nível preciso associado com aumento do risco é ainda discutido. O presente estudo tem como objetivo analisar os níveis de homocisteína plasmática associados ao risco de doença arterial coronariana em nosso meio, especificamente, nas síndromes isquêmicas agudas tipo angina instável.

Métodos

Estudamos 92 indivíduos, distribuídos em dois grupos: com angina instável, diagnosticado no momento do recrutamento (grupo angina instável) e os não portadores de doença arterial coronariana (grupo controle), e avaliados 46 pacientes (24 homens) consecutivos, recrutados de forma prospectiva na unidade coronariana da disciplina de cardiologia no Hospital São Paulo da Escola Paulista de Medicina

da UNIFESP. Todos os pacientes tinham critérios clínicos e alterações eletrocardiográficas compatíveis com o diagnóstico de angina instável e estratificados para risco de morte e/ou infarto em baixo, moderado e alto risco de acordo com critérios de Braunwald¹¹, e encontrados 26,1% de baixo risco, 63,0% de risco moderado e 10,9% de alto risco. No grupo de angina instável, observamos a presença de ST Infra-desnívelado em 12 (26,1%); ST supradesnívelado em 5 (10,9%); T invertido em 22 (47,8%) e eletrocardiograma normal em 7 (15,2%). O uso de medicamentos encontra-se descrito na tabela I.

Ao final da internação, todos os pacientes permaneceram com o diagnóstico de angina instável. Foram também estudados 46 indivíduos (19 do sexo masculino) sem doença cardiovascular, recrutados de forma aleatória em ambulatórios de outras especialidades, sem doenças consideradas como de risco, sendo pareados por sexo e idade.

Todos os participantes responderam a um questionário sobre hábitos, dieta, uso de medicamentos, presença de fatores de risco, antecedentes e procedimentos envolvendo doença coronariana, submetidos a uma coleta de sangue, após consentimento formal por escrito. O protocolo foi previamente aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa da nossa Instituição. Excluíram-se os portadores de doenças renais, em uso de determinados medicamentos, como fenitoína, carbamazepina e metotrexate, que pudessem interferir nos níveis de homocisteína plasmática.

Em todos os indivíduos, peso e altura foram determinados e obteve-se o índice de massa corpórea, obedecendo a classificação da Organização Mundial da Saúde para obesidade.

Os níveis de homocisteína plasmática total foram determinados pela metodologia de Pfwiffer e cols.¹², que combina todas as condições para uma boa análise (sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade). Trata-se de uma metodologia feita em cromatografia líquida de alto desempenho com detecção fluorimétrica e eluição isocrática, usando substrato específico do grupo thiol, o 7-fluoro-2,1,3-benzoxadiazole-4-sulfonate (SBD-F).

Para a lipoperoxidação medida no plasma foi usada a técnica de Ohkawa e cols.¹³, baseada na formação de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARs), predominantemente o malonaldeído, que acontece após a lipoperoxidação da membrana celular. Essa substância produz a coloração rosa, que é medida por espectrofotômetro em 535nm.

| Medicamentos | Nº pacientes | % |
|------------------------|--------------|------|
| Nitratos | 39 | 84,8 |
| Inibidores da ECA | 21 | 45,6 |
| Ácido acetilsalicílico | 40 | 86,9 |
| Diuréticos | 10 | 21,7 |
| Betabloqueadores | 32 | 69,6 |

ECA- enzima conversora de angiotensina.

A medida da proteína C reativa foi determinada por meio de reação imunoquímica ocorrida entre ela e anticorpos anti-proteína C, fixados a partículas de látex. Quando os níveis de proteína C reativa encontram-se acima de 8mg/L, ocorre uma aglutinação visível dessas partículas de látex (*RapiTex* CRP, de *Behring Diagnostics*). Esta técnica permite uma determinação qualitativa ou semi quantitativa. Uma outra metodologia utilizada, que no caso permitiu uma determinação precisa dos níveis de proteína C reativa, foi a nefelometria (NA Latex CRP Reagent, de *Behring Diagnostics*). Nestes casos, os resultados foram expressos também em mg/L, sendo considerados normais os valores até 8mg/L.

Outras medidas, como glicose, colesterol total e frações, triglicérides, foram quantificadas, usando metodologia padrão do laboratório clínico do Hospital São Paulo.

De acordo com o diagnóstico firmado de angina instável e de indivíduos controles supostamente não portadores de doença arterial coronariana, foram analisadas diferenças de idade, sexo, raça e índice de massa corpórea (tab. II).

Analisados também a presença de fatores de risco, história cardiovascular pregressa, procedimentos intervencionistas percutâneos relacionados com doença arterial coronariana, alterações da onda T e segmento ST, bem como a presença de acidente vascular prévio (tab. II). Incluiu-se como diabético, hipertenso, dislipêmico, o paciente que recebia tratamento para essas condições ou referia diagnóstico emitido por médico. Definiu-se como fumante aquele que consumia, regularmente, até cinco cigarros ao dia pelo menos durante um ano, ou que havia fumado no ano anterior à inclusão no estudo; não fumante aquele que nunca havia fumado ou, que não fumava há mais de 10 anos e ex-fumante, o indivíduo que não fumava no ano anterior à inclusão no estudo, porém, o havia feito anteriormente.

Variáveis discretas foram comparadas através do teste de diferença de proporções, enquanto que as variáveis

| | Angina instável (n=46) | Controles (n=46) | P |
|---------------------------------|---------------------------|---------------------|---------|
| Idade (anos) | 57,6 ± 12 | 55,7 ± 11,8 | 0,46 |
| Sexo (masculino) % | 52,1 | 41,3 | 0,67 |
| Branco (%) | 58,7 | 60,5 | 0,99 |
| IMC (kg/m ²) | 27,8 ± 7,2 | 27,9 ± 5,7 | 0,94 |
| Hipertensão (%) | 69,6 | 17,4 | < 0,001 |
| Diabetes (%) | 28,2 | 8,7 | 0,04 |
| Dislipidemia (%) | 23,9 | 6,5 | 0,03 |
| Tabagismo (%) | 19,5 | 17,3 | 0,98 |
| Angina prévia (%) | 34,8 | - | - |
| Infarto do miocárdio prévio (%) | 41,3 | - | - |
| Angina típica (%) | 80,4 | - | - |
| AVC prévio (%) | 8,7 | - | - |
| Alterações de ECG (%) | 84,7 | - | - |
| Angioplastia prévia (%) | 8,7 | - | - |
| Colocação de <i>stent</i> (%) | 2,2 | - | - |

IMC- índice de massa corpórea; AVC- acidente vascular cerebral; ECG- eletrocardiograma.

contínuas foram comparadas através do teste de diferença das médias (teste t de Student). Em ambos os casos adotou-se como valor crítico de significância o nível de $p < 0,05$. Na análise dos níveis médios de homocisteína, apesar do tamanho da amostra, esta segue uma curva de distribuição normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov para verificação de normalidade ($p = 0,17$).

Resultados

Na tabela III apresentamos os valores médios encontrados nos exames laboratoriais. Os valores médios de colesterol total, LDL colesterol, lipoperoxidação e triglicérides foram semelhantes nos dois grupos. Nenhum dos exames bioquímicos apresentou diferença na proporção de valores alterados nos dois grupos. Os valores médios de glicemia e HDL colesterol, no entanto, foram diferentes nos dois grupos. Para a comparação dos níveis de homocisteína plasmática total, foram consideradas as médias dos dois grupos \pm desvio padrão, tendo os valores de concentração plasmática sido expressos em micromoles por litro ($\mu\text{mol/L}$). Os níveis médios de homocisteína plasmática total foram significativamente mais elevados no grupo com angina instável ($p = 0,001$).

A medida dos níveis de proteína C reativa pode ter significado clínico prático no manejo de pacientes hospitalizados com síndromes isquêmicas agudas, o que, não foi o nosso objetivo. Apresentaram níveis normais de proteína C reativa ($< 8\text{mg/L}$) 43,5% dos pacientes no grupo angina instável e 65,2% no grupo controle ($p = 0,07$), porém, níveis mais elevados ($> 8\text{mg/L}$) estiveram presentes em 56,5% do grupo angina instável e 34,8% do grupo controle ($p = 0,056$). Apesar de as médias para proteína C reativa serem semelhantes nos dois grupos, quando dividimos os grupos entre indivíduos com valores normais ($< 8\text{mg/L}$) e elevados ($> 8\text{mg/L}$) pudemos observar uma tendência a diferença para níveis mais elevados no grupo angina instável (fig. 1). Esses resultados mostram que os níveis mais elevados de proteína C reativa foram encontrados nos indivíduos que apresentavam níveis de homocisteína mais elevadas, tanto no grupo de pacientes quanto nos controles.

Os valores de homocisteína (média \pm desvio padrão) encontrados na amostra total divididos por níveis de pro-

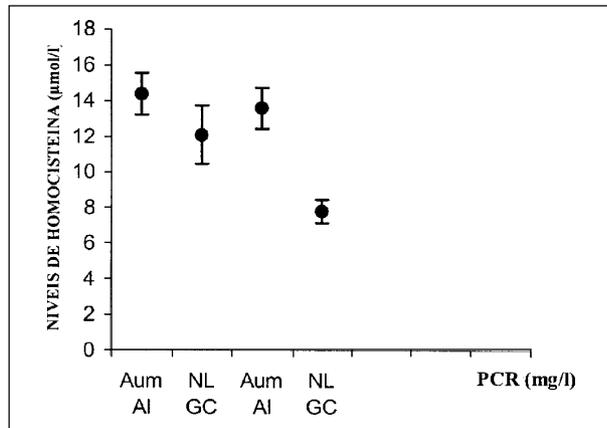


Fig. 1 - *Níveis de homocisteína comparados com níveis de proteína C reativa. * Erro padrão da média; níveis elevados: $> 8\text{mg/L}$; níveis normais: $< 8\text{mg/L}$; AI- angina instável; GC- grupo controle.

teína C reativa aumentado ou normal, comparados por ANOVA de uma via, seguido do teste a posteriori de Duncan, mostrou que a dosagem de proteína C reativa não tem associação com níveis de homocisteína e angina instável, mas sim, quando está aumentada, relaciona-se a maiores valores de homocisteína, independente dos indivíduos pertencerem ao grupo controle ou de pacientes. Para o grupo angina instável com níveis elevados de proteína C reativa encontramos níveis médios de homocisteína de $14,4 \pm 5,9$ e no GC níveis médios de homocisteína de $13,6 \pm 4,6 \mu\text{mol/L}$, enquanto que para níveis normais de proteína C reativa encontramos níveis médios de homocisteína de $12,1 \pm 7,3$ no grupo angina instável e $7,8 \pm 3,5 \mu\text{mol/L}$ no GC (fig. 1).

Na análise dos níveis médios de homocisteína plasmática comparando os dois grupos (pacientes e controles), pareados por sexo, verificamos que houve maior elevação, de forma significativa, nas mulheres do subgrupo angina instável ($p = 0,005$) (tab. IV).

Na literatura internacional, os níveis considerados normais para homocisteinemia em jejum variam de 5 a $15 \mu\text{mol/L}$. Níveis de concentração entre 16 a $30 \mu\text{mol/L}$ são considerados como aumento moderado, entre 31 a $100 \mu\text{mol/L}$ como aumento intermediário e acima de 100 são considerados como elevados. Analisamos os níveis de homocisteína plasmática acima de $15 \mu\text{mol/L}$ nos dois grupos, novamente, separados por sexo. Houve diferença significativa no grupo angina instável feminino comparado ao grupo controle feminino, fato não ocorrido no sexo masculino (tab. V). Quando analisamos o conjunto da amostra sem distinção

| Tabela III - Análises bioquímicas | | | |
|---------------------------------------|---------------------------|---------------------|---------|
| | Angina instável (n=46) | Controles (n=46) | P |
| Glicemia (mg/dl) | 144,5 \pm 75,1 | 101,6 \pm 15 | < 0,001 |
| Colesterol total (mg/dl) | 214,4 \pm 40,5 | 212,7 \pm 45,3 | 0,85 |
| HDL colesterol (mg/dl) | 40 \pm 16,1 | 49,5 \pm 12,3 | 0,003 |
| LDL colesterol (mg/dl) | 133,7 \pm 42,4 | 123,9 \pm 38 | 0,26 |
| Triglicérides (mg/dl) | 190,9 \pm 101,3 | 180,6 \pm 95 | 0,62 |
| Lipoperoxidação (nmols/ml) | 1,8 \pm 1 | 1,7 \pm 1,5 | 0,67 |
| Homocisteinemia ($\mu\text{mol/L}$) | 12,7 \pm 6,7 | 8,7 \pm 4,4 | 0,001 * |

| Tabela IV - Níveis de homocisteína por sexo ($\mu\text{mol/L}$) | | | |
|---|---------------------------|----------------------|--------|
| | Angina instável (n=46) | Controles (n=46) | P |
| Sexo | | | |
| Masculino | 14,3 \pm 5,8 (24p) | 11,6 \pm 4,2 (19p) | 0,096 |
| Feminino | 10,9 \pm 7,2 (22p) | 6,4 \pm 2,9 (27p) | 0,005* |

| Sexo | Angina instável (n=46) | Controle (n=46) | P |
|-----------------------------|------------------------|-----------------|-------|
| Masculino | 29,2% (07)* | 21% (04)* | 0,52 |
| Feminino | 18,2% (04)* | - | - |
| Total- masculino e feminino | 23,9% (11)* | 8,6% (04)* | 0,097 |

* Número de pacientes com níveis de homocisteína acima de 15 µmol/l

de sexo não houve diferença significativa entre os dois grupos (tab. V).

O nível médio de homocisteína plasmática, em relação aos controles, não foi significativamente maior que nos pacientes do sexo masculino ($p=0,52$). Chama atenção, nesta pequena amostra, que os níveis médios de homocisteína nos controles foram menores, encontrando, praticamente 24% dos pacientes com angina instável que apresentavam níveis reconhecidamente elevados de homocisteína plasmática, ocorridos em apenas 8,6% da população controle.

Na tentativa de responder a pergunta se a homocisteína é um fator independente de risco para angina instável, foi realizada a análise de regressão logística. Quando comparada aos outros fatores, diabetes, dislipidemia, tabagismo, hipertensão, sexo e idade, a homocisteína revelou ser um fator de risco independente ($p<0,0025$ com intervalo de confiança de 95%) nos pacientes com angina instável.

Discussão

A medida dos níveis de proteína C reativa pode ter significado clínico prático no manejo de pacientes hospitalizados com síndromes isquêmicas agudas, o que, não foi o nosso objetivo. Apesar de as médias para proteína C reativa serem semelhantes nos dois grupos, quando divididos os grupos entre indivíduos com valores normais ($<8\text{mg/L}$) e elevados ($>8\text{mg/L}$) houve uma tendência a diferença, para o grupo angina instável (fig. 1). Vale salientar que os níveis mais elevados de proteína C reativa foram encontrados nos indivíduos que apresentavam níveis de homocisteína mais elevadas, tanto no grupo de pacientes quanto nos controles.

Estudos mostram que os níveis de proteína C reativa, medidos na admissão hospitalar em pacientes com suspeita de doença isquêmica do coração, identificam pacientes de alto risco para infarto agudo do miocárdio e instabilidade da angina.

Mach e cols.¹⁴ identificaram que os níveis de proteína C reativa medidos no momento da admissão em pacientes com suspeita de doença isquêmica do coração podem ser um marcador para síndromes coronarianas agudas e de grande valor na identificação de pacientes para alto risco de infarto do miocárdio.

Em outro estudo, Luigi e cols.¹⁵ demonstraram que em angina instável, a proteína C reativa pode permanecer ele-

vada por três ou mais meses após os sintomas da doença e estar associada à instabilidade recorrente.

Ernesto e cols.¹⁶ concluíram que a proteína C reativa é um forte marcador independente de aumento de risco em 90 dias. Comparando a proteína C reativa da admissão e proteína C reativa na alta, esta última pode ser de grande utilidade para estratificação de risco.

Nível elevado de homocisteína é um dos muitos fatores de risco identificados para doenças vasculares. A homocisteína é um aminoácido contendo radical sulfúrio, sendo um intermediário do metabolismo da metionina (aminoácido essencial encontrado nas proteínas da dieta) para cisteína.

Observações intrigantes sugerem um papel importante para a homocisteína no desenvolvimento de doenças vasculares. Indivíduos que têm homocistinúria¹⁷, uma desordem autossômica recessiva, têm severa hiper-homocisteinemia, aterosclerose prematura e complicações tromboembólicas¹⁸. A homocisteína pode promover a oxidação de lipoproteínas de baixa densidade, proliferação de células musculares lisas, ativação de plaquetas e fatores de coagulação e disfunção endotelial¹⁹.

Há dificuldades para definir a normalidade para os níveis de homocisteinemia devido a sua contínua variabilidade bioquímica. A prevalência de homocisteinemia na população em geral é entre 5% a 10%, aproximadamente, 15µmol/L no percentil 90 a 95²⁰. Entretanto, parece ser mais elevada na população idosa (30% a 40%)²¹. Se esses resultados são corretos, aproximadamente 10% de eventos de doença arterial coronariana podem ser atribuídos aos níveis elevados de homocisteína²².

Os níveis elevados de homocisteína estão associados com sexo (níveis maiores nos homens), estado pós menopausa em mulheres, aumento de idade, aspectos nutricionais e níveis plasmáticos de vitaminas B₆, B₁₂ e folato, função renal, predisposição genética e função tireoideana²⁰. Algumas medicações como niacina, metotrexate e fenitoína podem também causar elevação dos níveis de homocisteína²⁰⁻²³. Tem-se descrito que diferenças étnicas interferem nos níveis de homocisteína, sendo esses níveis menores na raça negra em relação à branca ou asiática²⁴⁻³³.

Em pacientes de alto risco, alguns autores recomendam o nível de 10µmol/L como alvo terapêutico^{25,26}. Cerca de 30 estudos compararam os níveis de homocisteína entre pacientes com doença arterial coronariana e os do grupo controle sem doença²⁷⁻²⁸. Pacientes com doença arterial coronariana apresentavam níveis significativamente mais altos de homocisteína plasmática em jejum em 22 de 27 estudos^{29,30} com razão de risco de 1,2 a 10,9, após ajuste para outros fatores de risco. Duas meta-análises de estudos retrospectivos confirmam esses achados²²⁻³¹. A homocisteína pode ser considerada como fator de risco, assim como o tabagismo^{32,33}, hipertensão^{32,34}, dislipidemia^{31-35,36}, hiperglicemia³⁷, parecendo entretanto fator independente^{38,39}.

Em 1969, McCully¹⁰ sugeriu que a homocisteína teria efeito tóxico direto em culturas de células endoteliais e cor-

relacionou a doença vascular com elevadas concentrações de homocisteína⁴⁰, demonstrando, em modelo experimental de aterogênese, que a concentração elevada de homocisteína plasmática, mesmo na presença de dietas hipolipemiantes, estava relacionada à lesão intimal^{39,40}. Grandes evidências epidemiológicas têm demonstrado que a presença de moderada hiper-homocisteinemia é um fator de risco independente para aterosclerose nas circulações coronarianas, cerebral e vascular periférica^{6,41}.

Evans e cols.⁴², em recente estudo, não demonstraram a relação entre os níveis de homocisteína plasmática, infarto do miocárdio não fatal e doença coronariana. Nesse estudo, a média dos níveis de homocisteína para indivíduos com infarto não fatal (n=93) e morte por doença coronariana (n=47) foram 12,6µmol/L e 12,8µmol/L, respectivamente. No grupo controle, os indivíduos para infarto não fatal e morte por doença coronariana tinham níveis de homocisteína 13,1µmol/L (n=136) e 12,7µmol/L (n=286), respectivamente. Os dados desse estudo contradizem a hipótese de que altos níveis séricos de homocisteína resultem em aumento do risco de doença coronariana, sugerindo um outro possível mecanismo em que a homocisteína possa ser um preditor para seu estágio tardio. Os achados desse estudo são semelhantes a outros estudos longitudinais investigando esta associação. Diferente dos estudos retrospectivos, estudos longitudinais têm demonstrado que os níveis séricos de homocisteína em indivíduos com infarto do miocárdio e doença coronariana são similares ao grupo controle.

Folson e cols.⁴³ concluíram que as alterações dos níveis de homocisteína estavam positivamente associadas com idade, raça e incidência de doença arterial coronariana em mulheres, e não em homens. Entretanto, após ajustes para outros fatores de risco de doença arterial coronariana, não houve associação de forma independente com doença arterial coronariana nessa mesma população. Embora estudos transversais tenham tipicamente medido a homocisteína em casos de pelo menos três meses após algum evento agudo de doença arterial coronariana, a homocisteína pode ter permanecido como uma consequência da doença.

Recente estudo de Peter e cols.⁴⁴, primeiro a analisar os níveis de homocisteína em portadores de angina instável, demonstrou a relação entre os níveis de homocisteína plasmática com 28 dias e 2,5 anos após admissão hospitalar como prognóstico para doença coronariana não fatal e morte nas síndromes isquêmicas agudas. Analisou a relação dos quintis de homocisteína para eventos fatais e não fatais de doença coronariana precoce (28 dias) e tardia (29 dias a 2,5 anos) em 204 pacientes com angina instável e 236 com infarto agudo do miocárdio. Os eventos finais estudados foram morte cardíaca (n=67) e/ou reinfarto do miocárdio (n=30). Após regressão logística para estimar relação de homocisteína para eventos coronarianos, os autores concluíram que a taxa de eventos nos primeiros 28 dias (22 mortes cardíacas e cinco infartos não fatais) não estava relacionada com níveis de homocisteína na admissão. Em 203 pacientes

com angina instável e 214 pacientes que sobreviveram ao infarto do miocárdio, um aparente efeito foi verificado a longo prazo. Pacientes nos dois quintis acima (homocisteinemia >12,2µmol/L) tinham 2,6 vezes aumento no risco de eventos cardíacos (com 95% de intervalo de confiança, 1,5 a 4,3, p<0,001). Concluindo, portanto, que níveis elevados de homocisteína na admissão é um forte preditor para eventos cardíacos tardios na síndrome isquêmica aguda.

As diretrizes do *American Heart Association* consideram que pode ser razoável selecionar para tratamento os indivíduos com níveis elevados de homocisteína e que apresentem alto risco para doença vascular (como, por exemplo, aqueles com falência renal) ou os que tenham uma história familiar ou pessoal de aterosclerose prematura. Vários especialistas nesta área concordam^{45,46} e sugerem diminuir os níveis de homocisteína total em jejum para níveis abaixo de 10µmol/L⁴⁵.

Em nosso estudo, níveis médios mais elevados de homocisteína estiveram fortemente associados com a presença de angina instável, mais prevalentes no sexo feminino. A associação de diabetes e dislipidemia foi maior no grupo com angina instável. Por ser a doença arterial coronariana uma doença de conotação epidemiológica, este estudo torna-se importante pois o custo benefício do tratamento da hiper-homocisteinemia, quando comparado ao tratamento para outros fatores de risco, é barato, uma vez que envolve o uso de vitaminas do complexo B e ácido fólico.

O presente estudo indica a necessidade de estudos com maior abrangência para analisar este importante fator de risco, bem como a compreensão do papel da homocisteína e da sua relação com outros fatores de risco para doença arterial coronariana.

Mesmo considerando para corte os valores elevados descritos na literatura (>15µmol/L) encontramos 24% da nossa população com angina instável com valores acima desse nível.

Como limitações deste estudo citamos o maior número de dislipêmicos e diabéticos no grupo com angina instável, a não realização de cateterismo cardíaco em todos os pacientes, podendo ser fatores que necessitem de amostras maiores, excluindo variáveis com potencial para viés. Este é um estudo inicial que comporta a análise futura para pacientes jovens com doença arterial coronariana prematura e idosos.

Em resumo, devemos lembrar que a hiper-homocisteinemia é um fator de risco independente para cardiopatia coronariana, que, adicionalmente, pode atuar de forma sinérgica com outros fatores de risco, que incluem o diabetes, a hipercolesterolemia, bem como a hipertensão adequadamente definidos, a fim de induzir disfunção endotelial, aterosclerose prematura e trombose.

Agradecimentos

Este estudo foi realizado com auxílio da FAPESP (processo 97/1870-4).

Referências

1. Wilcken DEL, Wilken B. The pathogenesis of coronary artery disease: a possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest* 1976; 57: 1079-82.
2. Kang SS, Wong PWK, Cook HY, et al. Protein-bound homocysteine a possible risk factor for coronary artery disease. *J Clin Invest* 1986; 77: 1482-6.
3. Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1149-55.
4. Genest JJ Jr, McNamara Jr, Salem DN, et al. Plasma homocysteine levels in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1114-9.
5. Malinow MR, Kang SS, Taylor LM, et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1998; 79: 1180-8.
6. Stampfer MJ, Malinow MR, Willet WC, et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in U.S. physicians. *JAMA* 1992; 286: 877-81.
7. Grahnan IM. Homocysteinaemia and vascular disease. I Vuylsteek K, Hallen M, eds. Commission of the European Community. Ios Press; 1994: 332-53.
8. Wu LL, Wu J, Hunt SC, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for early familial coronary artery disease. *Clin Chem* 1994; 40: 552-61.
9. Mudd SH, Levy HL, Skouby F. Disorders of transsulfuration. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill; 1989: 693-734.
10. McKully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 11-28.
11. Braunwald E, Robert HJ, Daniel BM, et al. Diagnosing and managing unstable angina. *Circulation* 1994; 90: 613-22.
12. Pfeiffer CM, Huff DL, Gunter EW. Rapid and accurate HPLC assay for plasma to homocysteine and cysteine in a Clinical Laboratory Setting. *Clin Chem* 1999; 45: 290-92.
13. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobabutaric acid reaction. *Anal Biochem* 1979; 95: 351-8.
14. Mach F, Lovis C, Gaspoz P-F, et al. C-reactive protein as a marker for acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 1997; 18: 1879-902.
15. Luigi MB, Giovanna L, Rita L, et al. Elevated levels of C-Reactive Protein at a discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999; 99: 855-60.
16. Ernesto RF, Carlos PB, Rodolfo P, et al. Independent prognostic value of elevated C-Reactive Protein in unstable angina. *Circulation* 1999; 100: 1958-63.
17. Skovby F. Inborn error of metabolism causing homocysteinemia and related vascular involvement. *Haemostasis* 1989; 19: 4-9.
18. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine b-synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 37: 1-31.
19. Moghadasian MH, McManus BM, Frohlich JJ, et al. Homocysteine and coronary artery disease. Clinical evidence and genetic and metabolic background. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2299-308.
20. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, et al. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 1998; 49: 31-62.
21. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, et al. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993; 270: 2693-8.
22. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-57.
23. De LARGERIL M, Salen P, Paillard F, et al. Lipid lowering drugs and homocysteine. *Lancet* 1999; 353: 209-10.
24. Ubbink JB, Vermaan WJH, Deport R, et al. Effective homocysteine metabolism may protect South African black against coronary heart disease. *An J Clin Nut* 1995; 62: 802-8.
25. Malinow MR, Boston AG, Kraurs RM, et al. Homocysteine diet, and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee. American Heart Association. *Circulation* 1999; 99: 178-82.
26. Genest J Jr. Emerging risk factors associated with cardiovascular diseases. Canadian Cardiovascular Society 1998. Consensus Conference on the Prevention of Cardiovascular diseases. *Can J Cardiol* 1999, 15(suppl G): 73G-6G.
27. von Eckardstein A, Malinow MR, Upson B, et al. Effects of age, lipoproteins, and hemostatic parameters on the role of homocysteinemia as a cardiovascular risk factor in men. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 460-4.
28. Kang SS, Passen EL, Ruggie N, et al. Thermolabile defect of methylenetetrahydrofolate reductase in coronary artery disease. *Circulation* 1993; 88: 1463-9.
29. Olszewski AI, Szostak WB. Homocysteine content of plasma proteins in ischemic heart disease. *Atherosclerosis* 1998; 69: 109-13.
30. Israelsson B, Brattström LE, Hultheberg BL. Homocysteine and myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1998; 71: 227-33.
31. Wald NJ, Watt HC, Law MR, et al. Homocysteine and ischemic heart disease. Results of a prospective study with implications regarding prevention. *Arch Intern Med* 1998; 158: 862-7.
32. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997; 277: 1775-81.
33. Lolin YI, Sanderson JE, Cheng SK, et al. Hyperhomocysteinemia and premature coronary artery disease in the Chinese. *Heart* 1996; 76: 117-22.
34. Montalescot G, Ankr A, Chadeaux-Vekemans B, et al. Plasma homocysteine and the extent of atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 1997; 60: 295-300.
35. Wu LL, Wu J, Hunt SC, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for early familial coronary artery disease. *Clin Chem* 1994; 40: 552-61.
36. Loehrer FMT, Angst CP, Haefeli WE, et al. Low whole blood S-adenosylmethionine and correlation between 5-methyltetrahydrofolate and homocysteine in coronary artery disease. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 727-33.
37. Hoogveen EK, Kostense PJ, Beks PJ, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a population based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 133-8.
38. Dalery K, Lussier-Cacan S, Selhub J, et al. Homocysteine and coronary artery disease in French Canadian subjects: relation with vitamins B 12, B6, pyridoxal phosphate, and folate. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1107-11.
39. Verhoef P, Kok FJ, Kruyssen DACM, et al. Plasma total homocysteine, B vitamins, and risk of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 989-95.
40. Mc Cully KS, Olszewski AJ, Vezeridis MP, et al. Homocysteine and lipid metabolism in atherogenesis: effect of the homocysteine thiolactonyl derivatives, thioretinaco and thioretinamide. *Atherosclerosis* 1990; 83: 197-206.
41. Kang SS, Wong PW, Malinow MR. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Ann Rev Nutr* 1992; 12: 279-98.
42. Evans RW, Shaten J, Hempel JD, et al. MRFIT Research Group Homocysteine and risk of cardiovascular disease in the Multiple Risk Factor intervention Trial. *Arterioscler Thromb Vac Biol* 1997; 17: 1947-53.
43. Folsom AR, Nieto FJ, McGovern PG, et al. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and vitamins - The Atherosclerosis risk in communities (ARIC) Study. *Circulation* 1998; 98: 204-10.
44. Peter JS, Mohamed K, Al-Obaidi, et al. Effect of plasma homocysteine concentration on early and late events in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 102: 605-10.
45. Omenn GS, Beresford SAA, Motulsky AG. Preventing coronary heart disease: B vitamins and homocysteine. *Circulation* 1998; 97: 421-4.
46. Genest J Jr. Hyperhomocysteinemia - determining factors and treatment. *Can J Cardiol* 1999; 15(suppl B): 35B-38B.