



**BIOQUÍMICA CLÍNICA DA ATEROSCLEROSE PROVOCADA POR  
HIPERHOMOCISTEINEMIA**

*CLINICAL BIOCHEMISTRY OF ATEROSCLEROSIS CAUSED BY HIPERHOMOCYSTEINEMIA*

**Fernanda Gobbi Amorim, Lucas Cunha Dias de Rezende, Luciana Barbosa  
Coitinho, Josivany Valério de Freitas, Joyce Assis Scherr, Raquel Spinassé  
Dettogni**

**Email do autor para correspondência: fernandagamorim@gmail.com**

***Recebido em 19/09/2010, Aceito em 30/01/2011***

*Resumo: Nas últimas décadas, o nível plasmático elevado de homocisteína tem sido considerado um fator de risco independente e prevalente para a aterosclerose. A homocisteína é um aminoácido sulfurado envolvido em diversas vias metabólicas. Níveis elevados desse aminoácido no plasma, a hiperhomocisteinemia, podem ser atribuídos à ocorrência de defeitos genéticos de algumas enzimas do metabolismo da homocisteína ou a deficiências nutricionais das vitaminas B6, B12 e folato, ou pode, ainda, estar relacionada a outros fatores de risco para a aterosclerose. Foram sugeridos alguns mecanismos que esclarecem o dano vascular causado pela hiperhomocisteinemia e diversos estudos demonstram que a suplementação vitamínica, principalmente de ácido fólico, resulta em redução eficiente da concentração de homocisteína no plasma. Nesta revisão, será abordado o metabolismo da homocisteína e sua relação com a aterosclerose incluindo causas, mecanismos patogênicos e tratamento da hiperhomocisteinemia.*

*Palavras chaves: homocisteína, hiperhomocisteinemia, aterosclerose.*

*Abstract: Recent studies indicate that a high plasma level of homocysteine is an independent and prevalent risk factor for atherosclerosis. Homocysteine is a sulfur-containing amino acid involved in several metabolic pathways. High levels of this amino acid in plasma, hyperhomocysteinemia, may be due to certain genetic defects of some*

*enzymes of homocysteine metabolism or nutritional deficiencies of vitamins B6, B12 and folate, or may even be related to other risk factors for atherosclerosis. Some biologically plausible mechanisms of vascular damage caused by hyperhomocysteinemia were suggested and several studies show that vitamin supplementation, especially folic acid, results in efficient reduction of homocysteine concentration in plasma. This review will address the metabolism of homocysteine and its relationship with atherosclerosis including causes, pathogenesis and treatment of hyperhomocysteinemia.*

*Keywords: homocysteine, hyperhomocysteinemia, atherosclerosis.*

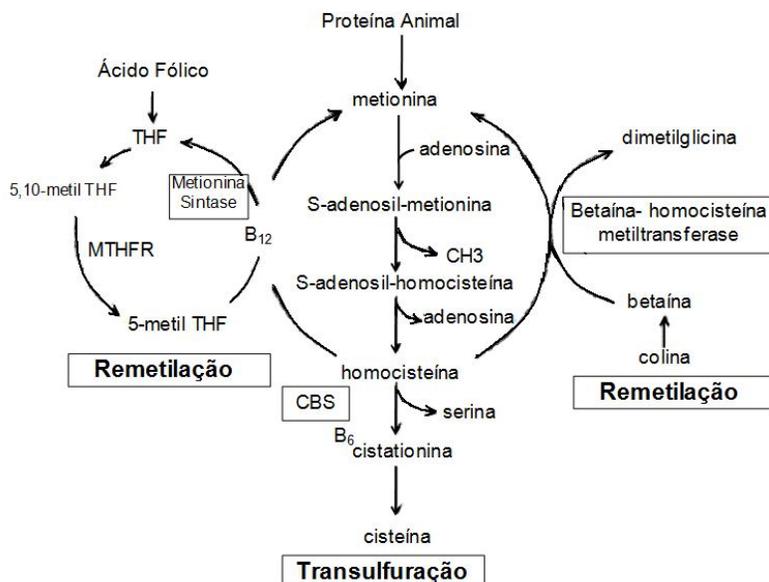
## **1. Introdução**

A homocisteína foi descoberta por Vincent Du Vigneaud em 1932. Trata-se de um aminoácido não essencial, não proteinogênico, sulfurado, com peso molecular de 135,1g, derivado da metionina proveniente da dieta e metabólito intermediário da via biossintética que converte a metionina em cisteína. Esse aminoácido apresenta um papel chave nos ciclos metil ativado e reciclagem do folato, podendo ter três rotas metabólicas: remetilação a metionina, biossíntese da cisteína ou ser transportado para o meio extracelular. As funções essenciais do metabolismo da homocisteína, de modo geral, incluem o fornecimento de metionina para a síntese protéica, a reciclagem do metiltetrahidrofolato, o metabolismo da colina (via betaína) e geração de precursores para reações de metilação (*S*-adenosilmetionina-SAM), formação de poliaminas (*S*-adenosilmetionina) e a biossíntese de cisteína.

A via de remetilação ou ciclo metil ativado, como o próprio nome já diz, envolve a transferência de grupos metil. O doador universal de grupo metil ativado é a SAM, sintetizada pela transferência de um grupo adenosil do ATP para o átomo de enxofre da metionina dietética em uma reação catalisada pela metionina-adenosiltransferase (MAT). Quando a SAM transfere seu grupo metil para um aceptor, a *S*-adenosilhomocisteína é formada. A hidrólise da *S*-adenosilhomocisteína pela *S*-adenosilhomocisteína hidrolase (SAH-hidrolase) leva à formação de homocisteína e adenosina. A homocisteína, assim formada, pode ser remetilada a metionina pela transferência de um grupo metil do *N*-5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF), catalisada pela metionina sintase (MS) ou *N*-5-metiltetrahidrofolato-homocisteína metiltransferase, a qual requer a vitamina B12 (cobalamina)

como co-fator. Esse é o último ponto do ciclo metil ativado e o ponto de compartilhamento com o ciclo do folato. A reação de remetilação da homocisteína é acoplada à conversão do (5-MTHF) (a forma circulante do folato reduzido) a tetrahydrofolato (THF), que então entra nas células. A geração do 5-MTHF por esta reação requer a redução do 5,10-metilenotetrahydrofolato a 5-MTHF, que é catalisada pela 5,10-metiltetrahydrofolato redutase (MTHFR). Essa enzima é inibida alostericamente pela SAM, de modo que, altos níveis de metionina previnem a formação de 5-MTHF e, indiretamente, a síntese de metionina a partir da homocisteína. No fígado e no rim de ratos, uma substancial porção da homocisteína é remetilada por uma via alternativa, na qual a betaína atua como um doador de grupo metil na reação catalisada pela betaína-homocisteína metiltransferase, outra enzima dependente de vitamina B12. Em humanos, evidências indicam que uma significativa quantidade da colina da dieta pode ser utilizada para uma transferência de metil dependente de betaína.

A cisteína é biossintetizada a partir da metionina por uma via denominada transulfuração. O primeiro dos três passos dessa via é compartilhado com o ciclo metil ativado, onde há a formação da homocisteína a partir da metionina. A homocisteína, assim formada, é substrato da enzima cistationina  $\beta$ -sintase (CBS), dependente da vitamina B6 (piridoxal fosfato), que catalisa sua condensação com a serina formando um tioéter, a cistationina. Este é o ponto crítico dessa via, uma vez que é irreversível em condições fisiológicas. A reação é alostérica e positivamente regulada pela SAM, que serve para promover a depleção de um excesso de homocisteína, quando os níveis plasmáticos de metionina estão elevados. No último passo da transulfuração, a cistationina é clivada pela  $\gamma$ -cistationase, outra enzima dependente de vitamina B6 como co-fator, para formar 2-oxoglutarato e cisteína. O excesso de cisteína é oxidado formando taurina e, eventualmente, sulfatos inorgânicos. O metabolismo da homocisteína está representado na Figura 1.



**Fig. 1.** Metabolismo da homocisteína. A homocisteína é formada a partir da metionina. Depois de formada, pode ser metabolizada por remetilação a metionina (reação catalisada pela MS ou através da betaina homocisteína metiltransferase) ou por transulfuração a cistionina (catalisada pela CBS). A MS requer o ácido fólico, precursor do 5-MTHF, como um substrato. A formação do 5-MTHF é catalisada pela MTHFR. A MS requer vitamina B12 como um co-fator e a CBS requer vitamina B6 como co-fator (Figura modificada de Haynes, 2002).

A regulação das reações metabólicas acima é baseada nas grandes diferenças de afinidade das enzimas MS e CBS pela homocisteína: a primeira enzima apresenta um baixo valor de Km para esse aminoácido (< 0,1mM) e a segunda possui um alto valor de Km (> 1 mM). Assim, em baixas concentrações de homocisteína, a conservação da metionina é favorecida; em altas concentrações de homocisteína a via de transulfuração é estimulada imediatamente ou em longo prazo. A remetilação é o maior determinante do nível plasmático de homocisteína, pois a transulfuração influencia no aumento dos

níveis desse aminoácido predominantemente quando os níveis de metionina estão muito elevados.

A homocisteína no plasma pode estar como homocisteína livre (1%), como um dissulfeto de homocisteína (homocistina, 10%), como homocisteína-cisteína dissulfeto (10%) ou na forma ligada a proteínas (80%). Todas essas formas de homocisteína são chamadas conjuntamente de homocisteína total ou homocisteína plasmática. Determinados Fatores ambientais (sexo, idade, sedentarismo, tabagismo, dentre outros), nutricionais (deficiência em

vitamina B12, B6 e folato) e genéticos (mutações nas enzimas citadas acima) afetam o metabolismo da homocisteína resultando em elevações anormais desse aminoácido na síndrome clínica da hiperhomocisteinemia ou homocistinúria. Estudos com células isoladas mostram que a homocisteína exportada da célula para o meio extracelular reflete o desequilíbrio entre sua produção e consumo.

Kilmer McCully propôs que níveis plasmáticos elevados de homocisteína estariam associados com o desenvolvimento de lesões vasculares, baseando nos achados de autópsia de uma criança do 7,5 anos de idade, que apresentava um nível plasmático de homocisteína muito alto devido a um raro defeito na via metabólica da vitamina B12. As lesões nas artérias dessa criança diferiam das lesões ateroscleróticas usuais, sendo similares apenas a lesões vistas anteriormente por McCully em indivíduos com homocistinúria devido a defeitos genéticos no gene da CBS. McCully concluiu que uma elevada concentração de homocisteína, homocistina ou um derivado de homocisteína, era fator comum que conduzia à lesão arterial. Portanto, níveis elevados de homocisteína é um fator de risco independente e prevalente para a doença vascular aterosclerótica coronariana, cerebral e periférica.

## **2. As Causas da Hiperhomocisteinemia**

A hiperhomocisteinemia é a elevação de homocisteína no plasma e pode ser causada por fatores patológicos, fisiológicos, mas principalmente por fatores nutricionais e genéticos. Um estudo realizado por Saw e colaboradores aponta que idade, sexo, deficiência de vitaminas (folato, Vitamina B6 e B12), mutações na MTHFR são determinantes independentes da concentração plasmática de homocisteína. Porém, estes determinantes combinados poderiam representar um aumento de até 40% do total da concentração plasmática de homocisteína.

Dentre os fatores fisiológicos, encontra-se o sexo e idade. Quando se compara homens e mulheres saudáveis, os primeiros apresentam aproximadamente 21% de aumento dos níveis de homocisteína plasmática. Estes dados corroboram com vários estudos em que os resultados indicam que a concentração de homocisteína total aumenta de acordo com a idade e também se apresenta maior em homens do que em mulheres. Mulheres pós-menopausas têm níveis superiores àquelas pré-menopausas e apesar das razões para maior concentração de homocisteína em idades avançadas não serem bem compreendidas, deve-se considerar o efeito do estrógeno no

metabolismo da homocisteína, alterações na função renal e maior deficiência de vitaminas, permanecendo como fator de risco para doença coronariana.

As causas mais comuns de hiperhomocisteinemia na população em geral estão relacionadas à deficiência de vitaminas que estão envolvidas no metabolismo da homocisteína e a defeitos genéticos na codificação de enzimas.

As vitaminas do complexo B estão envolvidas no metabolismo da metionina e homocisteína: cianocobalamina (B12) e piridoxina (B6). Uma deficiência nutricional combinada dessas vitaminas pode levar à hiperhomocisteinemia. A concentração plasmática de homocisteína está inversamente relacionada aos níveis sanguíneos e ingestão dessas vitaminas. No metabolismo da homocisteína, o ácido fólico funciona como um doador do grupo metil na reação de remetilação que é transferido para a homocisteína pela vitamina B12 para, posteriormente, formar a metionina. Por essa razão, o ácido fólico age como fator limitante para tal reação, e a ausência desse doador do grupo metil não pode ser compensada pela vitamina B12. Dessa forma, a vitamina B12 tem sido considerada menor determinante das concentrações plasmáticas de homocisteína do que o ácido fólico, já

que não é utilizada em excesso e sua deficiência não é habitual.

As bases genéticas da hiperhomocisteinemia variam com a via de metabolismo e sua incidência no mundo em homozigotos é de 1:200000, os quais apresentam maior incidência de homocistinúria, enquanto em heterozigotos é de 1:70 a 1:2000 da população geral. A hiperhomocisteinemia genética é freqüentemente resultado das deficiências homozigótica da CBS ou heterozigótica da CBS e MTHFR, as quais apresentam prevalências de 1 e 0,5%, respectivamente, na população em geral.

Polimorfismos ou mutações em genes que codificam essas enzimas envolvendo a presença de alelos mutantes podem ser importantes na determinação das concentrações plasmáticas de homocisteína em populações de alto risco para o desenvolvimento de doenças vasculares. O gene da enzima CBS, é herdado de modo recessivo autossômico e demonstra marcada heterogeneidade genética, estima-se que a freqüência da mutação na população de 1% e que 30%- 40% dos indivíduos com doença vascular precoce sejam heterozigotos para mutações da CBS.

O gene da enzima MTHFR apresenta dez mutações, sendo uma termolábil (C677T), a qual promove uma perda de mais de 60% da atividade enzimática no homogenato celular e é presente em até 50% dos

polimorfismos. A frequência de alelos desse gene varia com a população estudada, sendo 8% da população geral homocigota para a variante termolábil. Estima-se que 15% dos pacientes com doença cardiovascular e apenas 5% dos controles apresentam essa variante termolábil. Por outro lado, a hiperhomocisteinemia não ocorre em heterocigotos para essa mutação, somente quando houver deficiência de folato concomitante. Podem ocorrer também mutações do gene da MS, que estão associadas à doença cardíaca isquêmica, principalmente em fumantes. As alterações estruturais e funcionais ocorrem quando há deficiência de cobalamina ou defeito na formação de metilcobalamina, utilizada como cofator desta enzima.

### 2.1. Classificação e Sintomas da

### Hiperhomocisteinemia

A determinação bioquímica da homocisteína total permite a classificação de várias formas de hiperhomocisteína porém há discordância entre os autores sobre os limites da variação normal da concentração plasmática de homocisteína na população em geral e a definição de hiperhomocisteinemia. Alguns autores sugeriram que estes valores podem variar em diversos países, sendo recomendável que cada país determine seus próprios valores de normalidade. Os valores de concentração plasmática de homocisteína adotados pela associação americana de saúde para classificar hiperhomocisteinemia estão representados na tabela 1.

**Tabela 1: Classificação da hiperhomocisteinemia**

<b>Forma</b>	<b>Concentração Plasmática (nmol/mL)</b>	<b>Etiologia</b>
Severa	> 100	⇒ Deficiência nutricional; ⇒ Deficiência das enzimas CBS, MTHFR
Intermediária	31 – 100	⇒ Deficiência nutricional; ⇒ Deficiência da MS (alteração no metabolismo de cobalamina); ⇒ Heterozigose para MTHFR; ⇒ Combinação de defeitos genéticos.

Moderada	16 – 30	⇒ Deficiência nutricional; ⇒ Combinação de defeitos genéticos.
----------	---------	---

Dentre os fatores etiológicos, o fator nutricional é o único que, tanto sozinho quanto em associação a outros fatores genéticos, pode causar os três tipos de hiperhomocisteinemia. A falta de Vitamina B6 é altamente prevalente e pode acometer muitos casos de hiperhomocisteinemia moderada.

Concentrações severamente elevadas (>100 nmol/mL) de homocisteína plasmática e urinária são encontradas em pessoas com homocisteinúria, normalmente provocada pela deficiência homozigótica de CBS, ou mutações no gene da MTHFR acompanhados por aterosclerose difusa, levando ao aparecimento, em crianças, de doença aterosclerótica coronariana, doença vascular periférica e acidente vascular cerebral. Outras manifestações clínicas da hiperhomocisteinemia grave incluem anormalidades neurológicas, retardo mental, episódios recorrentes de tromboembolismo, além de defeitos congênitos do tubo neural e do coração, abortos e outras complicações da gravidez. Porém a hiperhomocisteinemia genética é freqüentemente resultado das deficiências heterozigóticas da CBS e MTHFR e estaria associada à ocorrência de hiperhomocisteinemia moderada e

intermediária. Observou-se, ainda, que indivíduos com elevação apenas moderada apresentavam risco aumentado de doença cardiovascular, já que alteraria a produção do óxido nítrico no endotélio, um potente inibidor plaquetário e vasodilatador.

A determinação da homocisteína plasmática contribui para identificação de pacientes com elevado risco cardiovascular em populações de hipertensos, diabéticos, dislipidêmicos, tabagistas e obesos. Desse modo, sugere-se que a hiperhomocisteinemia pode ser fator preditivo de doença cardiovascular e de mortalidade precoce em pacientes com a doença instalada.

### **3. Metabolismo de Lipídios e Homocisteína**

Tanto a hiperhomocisteinemia quanto a hipercolesterolemia estão associadas com o aparecimento de doenças cardiovasculares, e alguns estudos têm demonstrado que a combinação desses dois quadros está associada com um risco cardiovascular maior do que quando apenas um deles está presente.

Algumas observações interessantes têm sido publicadas no que concerne à inter-

relação entre o metabolismo lipídico e o metabolismo da homocisteína, sendo a síntese de fosfolídeos uma das vias metabólicas que sabidamente está interligada com o metabolismo da homocisteína. Como descrito anteriormente a homocisteína é o produto de uma via metabólica importante para a transferência de radicais metil, no qual a molécula de SAM doa um radical metil formando a S-adenosilhomocisteína que por fim é transformada em homocisteína após perda do radical adenosil. A fosfatidilcolina, um dos mais importantes fosfolídeos, pode ser produzida por duas vias biossintéticas diferentes. Cerca de 30% da fosfatidilcolina advém da tripla metilação da fosfatidiletanolamina sendo essa reação uma das mais importantes consumidoras de SAM em mamíferos. Os outros 70% de fosfatidilcolina são sintetizados pela adição da colina em moléculas de diacilglicerol por uma via metabólica na qual é utilizada a colina derivada da dieta ou do metabolismo celular. A colina passa por uma seqüência de reações na qual é ligada ao nucleotídeo citidina 3 fosfato, possibilitando a sua transferência para o diacilglicerol. Essa via de síntese de fosfatidilcolina também está indiretamente ligada ao metabolismo da homocisteína uma vez que a colina serve como precursor da betaína, que pode participar da metilação da homocisteína a metionina.

Tais mecanismos de produção de fosfatidilcolina no fígado explicam como o desequilíbrio no metabolismo da homocisteína afeta a síntese de fosfatidilcolina. Os fosfolídeos são lípidos anfipáticos presentes na superfície das lipoproteínas plasmáticas, de maneira que a quando a sua síntese hepática está desregulada pode ocorrer um quadro de retenção de lípidos no fígado. Já foi estabelecido que a inibição da síntese de fosfatidilcolina dificulta a incorporação de lípidos ao VLDL e ainda diminui a secreção hepática dessas lipoproteínas. Em suma, a relação existente entre o metabolismo da homocisteína e a síntese de fosfatidilcolina explica a associação entre hiperhomocisteinemia e a diminuição da secreção de VLDL.

Experimentos em modelos animais têm demonstrado uma forte associação entre deficiências da via metabólica da homocisteína e dislipidemias, reforçando que a ligação das vias bioquímicas da homocisteína e de lípidos tem severas implicações clínicas. Foi mostrado, por exemplo, que animais alimentados com ração rica em gordura não só possuem níveis altos de colesterol no sangue como também de homocisteína, e ainda que a metionina, precursor da homocisteína, aumenta as lesões ateroscleróticas de animais alimentados com dieta rica em colesterol. Esses estudos sugerem que a ingestão de lipídios e colesterol pode influenciar os

níveis plasmáticos de homocisteína e o risco de lesões ateroscleróticas.

O estudo mais minucioso da enzima SAH-hidrolase, responsável pela conversão de S-adenosilhomocisteína em homocisteína, tem demonstrado uma relação íntima entre a atividade dessa enzima e a manutenção da homeostase lipídica na célula. A depleção dessa enzima em leveduras resulta no acúmulo de lipídeos e triglicerídeos no citoplasma, devido à inibição da conversão do fosfatidilinositol em fosfatidilcolina realizada pela enzima fosfatidilinositol-metil-transferase. Além disso, a hiperhomocisteinemia resulta numa menor atividade da fosfatidilinositol-metil-transferase, e a sua deficiência está sabidamente associada com a ocorrência de esteatose hepática e a diminuição da secreção de VLDL. Está claro que a conversão do fosfatidilinositol em fosfatidilcolina está envolvida com a dislipidemia resultante da hiperhomocisteinemia, de maneira que a baixa atividade da fosfatidilinositol-metil-transferase é, ao menos, uma de suas causas.

A síntese de colesterol também parece ser influenciada pelos níveis sanguíneos de homocisteína. Estudos em cultura de células hepáticas e em modelos animal de hiperhomocisteinemia mostraram um aumento na expressão da enzima HMGCoA-redutase, sendo que nos animais hiperhomocisteinêmicos houve

aumento na concentração plasmática de colesterol e acúmulo de lipídeos no fígado.

Muitos estudos têm relacionado hiperhomocisteinemia a distúrbios no metabolismo de HDL. Tem sido proposto que indivíduos hiperhomocisteinêmicos possuem HDL disfuncional e já foi descrito que altos níveis de homocisteína no sangue diminuem a expressão de ApoAI, uma das principais apolipoproteínas de HDL. A tiolase hepática da LCAT é uma das duas enzimas envolvidas no metabolismo de HDL, e suas atividades já se mostraram influenciadas pela hiperhomocisteinemia. Apesar de ainda não haver consenso quanto à atividade da homocisteína sobre o metabolismo de HDL, os dados coletados sugerem que a inibição de enzimas envolvidas na formação do HDL no fígado explique a redução dessa lipoproteína plasmática em indivíduos com hiperhomocisteinemia.

É fato que o metabolismo da homocisteína está intimamente relacionado às vias metabólicas de fosfolipídios e à formação de lipoproteínas plasmáticas. Logo, a hiperhomocisteinemia desregula tais processos podendo resultar em fenótipos dislipidêmicos e facilitar o aparecimento de aterosclerose. Além do que foi descrito, existem algumas outras vias metabólicas de lipídeos que podem ser influenciadas pela hiperhomocisteinemia,

resultando em dislipidemia. O fator de transcrição SREBP-1 ativa a expressão de várias enzimas chaves para os processos de biossíntese e transporte de colesterol e triglicerídeos e já foi demonstrado que a homocisteína estimula a expressão dos genes regulados por esse fator de transcrição resultando no acúmulo intracelular de colesterol. Por fim, a homocisteína pode modificar as lipoproteínas plasmáticas através de modificação química com já foi demonstrado para a oxidação, nitratação e homocisteinação de LDL.

#### **4. Aterosclerose**

Segundo dados do World Health Organization (WHO), a aterosclerose é a principal causa de morte no mundo e trata-se de uma doença caracterizada pelo espessamento da parede arterial pelos depósitos de placas de ateroma, que resultam na redução do fluxo sanguíneo. A ruptura da placa e a conseqüente trombose podem levar à obstrução súbita das artérias, causando acidente vascular cerebral ou infarto agudo do miocárdio.

Alguns fatores de risco para a doença aterosclerótica são atualmente bastante conhecidos, como idade, sexo, dislipidemia, hábito tabágico, hipertensão arterial, diabetes melito, obesidade e fatores genéticos ou história familiar de doença aterosclerótica. Na última década, alguns compostos

biológicos também foram identificados como novos fatores de risco da aterosclerose. Estes compostos incluem fatores que induzem a coagulação anormal e a redução da fibrinólise, fatores de remodelamento cardiovascular, inflamação, adesão celular e infecção. Além disso, uma relação entre aterosclerose e o nível de homocisteína no sangue foi estabelecida.

##### **4.1. Patogênese da Aterosclerose**

O evento inicial do desenvolvimento da aterosclerose é a disfunção do endotélio. O endotélio desempenha um papel ativo na regulação do fluxo sanguíneo, reações de coagulação, ativação plaquetária, adesão leucocitária, função muscular e vascular. Estes efeitos são mediados por uma variedade de moléculas das células endoteliais, que incluem o óxido nítrico (NO), prostaciclina, ativadores de plasminogênio e trombomodulina, entre outros. A disfunção endotelial, geralmente definida como um comprometimento do relaxamento dependente do endotélio dos vasos sanguíneos é uma característica de muitos fatores de risco cardiovascular. A lesão do endotélio pode levar a respostas compensatórias que alteram sua propriedade hemostática normal. Uma vez que o endotélio é lesado por um único ou por uma combinação de fatores

de risco, antecipa o desenvolvimento do processo aterosclerótico por aumentar a sua permeabilidade às lipoproteínas plasmáticas, reduzindo a produção de fatores vasodilatadores, aumentando sua adesividade aos leucócitos sanguíneos e causando um desequilíbrio local de fatores pró e antitrombóticos, estimuladores e inibidores de crescimento. Células endoteliais lesadas podem promover a migração e proliferação de células do músculo liso vascular, liberando menos NO. O NO é um potente vasodilatador que ativa a adenilato ciclase solúvel no músculo vascular, resultando em acúmulo de cGMP e relaxamento. A diminuição da biodisponibilidade de NO pode contribuir para a trombose e aterosclerose, pois uma vez derivado do endotélio o NO inibe a agregação plaquetária e a adesão de leucócitos como também, pode aumentar o recrutamento de macrófagos. O acúmulo focal de LDL no espaço subintimal da artéria juntamente à disfunção do endotélio aumentaria a oxidação do LDL por radicais livres produzidos pelas células do endotélio adjacente, células musculares lisas e macrófagos isolados. O LDL oxidado é altamente aterogênico, pois é capaz de prejudicar relaxamento dependente do endotélio e estimular as células endoteliais a secretarem citocinas aterogênicas, e grandes quantidades de LDL oxidado podem ser fagocitados por macrófagos resultando na formação de

células espumosas. O acúmulo de células espumosas na íntima produz estrias gordurosas, que é o primeiro passo para a formação da lesão aterosclerótica.

#### **4.2. Homocisteína e Aterosclerose**

Na última década, os resultados epidemiológicos, clínicos e estudos em animais revelaram que a homocisteína é um fator de risco independente para a aterosclerose. Altos níveis plasmáticos de homocisteína são freqüentemente encontrados em pacientes com doenças cardiovasculares.

Estudos recentes através de culturas de células endoteliais sugeriram que a hiperhomocisteinemia prejudica a geração de NO. 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 hiperhomocisteinemia 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.

## **5. Tratamento da hiperhomocisteinemia**

O tratamento atualmente indicado para hiperhomocisteinemia fundamenta-se na suplementação alimentar e medicamentosa das vitaminas relacionadas ao metabolismo da

homocisteína: ácido fólico, vitamina B12 e B6. O modo do tratamento varia de acordo com a causa subjacente, porém, as doses mínimas efetivas das vitaminas ainda não foram totalmente estabelecidas.

### **5.1. Ácido Fólico**

O ácido fólico, também conhecido genericamente como folato, é um membro do complexo de vitaminas B, e funciona em conjunto com a vitamina B12. É um co-fator importante na metilação da homocisteína à metionina que reduz a hiperhomocisteinemia de jejum e após sobrecarga, inclusive em portadores de mutação parcial na CBS e na MTHFR. A forma da coenzima ativada do ácido fólico (5-metiltetrahydrofolato) age como doador de grupo metil para a vitamina B12, a qual, assim metilada, transfere esse grupo metil para a homocisteína, resultando na reciclagem da homocisteína em metionina e assim reduzindo os níveis de homocisteína no plasma.

O nível sérico de folato tem relação inversa com a homocisteína tanto em indivíduos saudáveis como em doentes, e representa o único tratamento para reduzir os níveis de homocisteína em saudáveis. A menor dose efetiva e a duração do tratamento com ácido fólico ainda não foram estabelecidas, porém 0,5 g/dia indicam ser capazes de reduzir a hiperhomocisteinemia de jejum e pós-

sobrecarga. Doses diárias de 250 e 500 mg diminuem a concentração de homocisteína plasmática total em 11% e 22%. Deve-se corrigir a deficiência de vitamina B12 antes da suplementação com folato, uma vez que altas doses de ácido fólico pode exacerbar distúrbios neurológicos subjacentes.

## 5.2. Vitamina B12

A vitamina B12, sob forma de metilcobalamina, é doadora direta do grupo metil à homocisteína, atuando, no processo de remetilação desse aminoácido a metionina. Portanto a cobalamina é um cofator chave para atividade normal da MS.

A hipocobalamina induzida por enzimopatia da MS possui dois efeitos no metabolismo da homocisteína. Primeiro, os níveis de homocisteína estão diretamente aumentados com a atividade prejudicada da MS. Segundo, a diminuição da atividade da MS também prejudica o metabolismo da 5-MTHF que, por sua vez, aumenta os níveis THF. Nessa circunstância, THF é incapaz de servir de forma eficiente como um precursor do 5-MTHF, e, portanto, apesar da suplementação adequada de ácido fólico, o efeito biológico esperado deste na redução dos níveis de homocisteína não é alcançado. Por essa razão, a terapia de redução dos níveis de homocisteína, muitas vezes inclui a suplementação conjunta do ácido fólico e

cobalamina, esta combinação garante o armazenamento adequado do co-fator para a MS, promovendo assim o metabolismo normal do tetrahidrofolato e a remetilação de homocisteína em metionina.

A dosagem efetiva de metilcobalamina é de 1500-6000 mcg/dia e pode ser administrada pelas vias oral, intramuscular e endovenosa. Os níveis de homocisteína podem ser reduzidos a partir de um valor médio de 14,7-10,2 nmol/ml após o tratamento parenteral com metilcobalamina. A vitamina B12 só é eficaz para repor sua deficiência na dose de 0,4-2mg/dia. Associação com ácido fólico na dose de 0,5mg/dia leva a queda adicional de 7% nos níveis de homocisteína.

## 5.3. Vitamina B6

A piridoxina (vitamina B6) reduz a hiperhomocisteinemia apenas após sobrecarga em indivíduos com deficiência de vitamina B6 ou heterozigotos com deficiência para CBS. A reposição com piridoxina isolada não corrige a hiperhomocisteinemia de jejum, alcançando melhores resultados quando associada com folato. As doses recomendadas variam entre 3-15mg/dia, entretanto, para tratamento da hiperhomocisteinemia moderada são necessárias doses entre 10-50mg/dia. Altas doses de piridoxina devem ser empregadas para correção de deficiência

da CBS, porém se usadas por período de tempo prolongado e em doses superiores a 400mg/dia podem causar neuropatia periférica sensitiva. Aproximadamente 50% dos indivíduos homocigotos para mutação CBS respondem ao tratamento com piridoxina. Para indivíduos que não respondem ao uso de piridoxina isolada, o tratamento deve ser combinado com folato, betaína e dieta pobre em metionina (estímulo a remetilação). O Recommended Dietary Allowance (RDA)(77) recomenda a ingestão de 2-4mg/dias para adultos, porém a dose terapêutica é de 50-200mg/dia.

#### **5.4. Outros Compostos que Atuam na Redução dos Níveis de Homocisteína**

A betaína, um composto trimetilado do aminoácido glicina, é um componente essencial do ciclo metionina/homocisteína. A betaína atua como um doador de grupo metil e é freqüentemente utilizado como um suplemento nutricional para diminuir os níveis plasmáticos de homocisteína, e como um lipotrópico.

É interessante estimular o metabolismo fora da via da metionina, através do tratamento com betaína. Nos indivíduos com homocistinúria causadas por um defeito genético na CBS, caracterizada por níveis plasmáticos elevados de homocisteína (> 50 mmol /L), a suplementação de betaína causou uma

queda de homocisteína níveis de até 75%. A betaína pode reduzir o nível de homocisteína mesmo sob condições de deficiência de folato.

Os indivíduos que apresentam alterações funcionais graves da MS ou mutação termolábil da MTHFR não respondem ao tratamento com vitaminas. Nesses casos, suplemento com betaína e/ou metionina devem ser realizados juntamente com ácido fólico, um derivado do ácido fólico administrado por via intramuscular para contrariar a ação dos inibidores da di-hidrofolato redutase (cataliza a redução de ácido fólico a THF). Suplementação de metionina com doses de 75mg/kg/dia diminui a concentração de homocisteína a níveis basais após dez dias.

Outra vitamina capaz de reduzir os níveis de homocisteína é a riboflavina (vitamina B2). A ingestão de riboflavina, que pode funcionar como um co-fator da enzima MTHFR, resultará em modestas reduções na homocisteína (0, 475 mmol/L).

#### **6. Conclusão**

As alterações no metabolismo da homocisteína, como diferentes defeitos genéticos, deficiências nutricionais e outros fatores causam aumento do nível plasmático de homocisteína, ou seja, a hiperhomocisteinemia. Esse quadro tem sido relacionado como um possível fator de risco para o surgimento da aterosclerose. Nessa revisão, foram

descritos alguns mecanismos que procuram esclarecer a relação entre a hiperhomocisteinemia e o surgimento do quadro de aterosclerose bem como possíveis tratamentos para reverter esse distúrbio metabólico. Em relação ao tratamento da hiperhomocisteinemia, muitos estudos ainda devem ser realizados para o esclarecimento das doses e combinações adequadas das vitaminas, de modo que se consiga uma efetiva redução dos danos provocados por níveis elevados de homocisteína

plasmática. Mesmo assim, reconhecendo a hiperhomocisteinemia com um dos principais fatores de risco da doença cardiovascular, deve ser levada em consideração a dieta da população, pois a prevenção dessa doença com a adição à dieta de vitaminas do complexo B favorece ao indivíduo uma vida mais saudável e evita, dessa forma, as complicações decorrentes do elevado nível sérico da homocisteína, como distúrbios cardíacos, dentre outros.

## 7. Referências

Araki A, Saki Y, Ito H. Plasma homocysteine concentrations in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: effect of parenteral methylcobalamin treatment. *Atherosclerosis* 1993; 103:149 – 157.

Babior BM, Bunn FH. Megaloblastic anemias. In: Kasper, D. et al. *Principles of Internal Medicine* 2005; 16:601 – 607.

Betaine - Monograph. *Altern Med Rev* 2003; 8:193-196.

Brouwer IA, van Dusseldorp M, Thomas CM, Duran M, Hautvast. JG, Eskes TK, et al. Low-dose folic acid supplementation decreases plasma homocysteine concentrations: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:99-104.

Bydlowski SP, Magnanelli AC, Chamone DAF. Hiper-homocisteinemia e doenças vasculares. *Arq Bras Cardiol* 1998; 71:69 – 76.

Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000; 87:840 – 844.

Choy PC, Mymin D, Zhu Q, Dakshinamurti K. Atherosclerosis risk factors: the possible role of homocysteine. *Mol Cell Biochem* 2000; 207:143 – 148.

Dekou V, Whincup P, Papacosta O, Ebrahim S, Lennon L, Ueland PM, et al. The effect of the C677T and A1298C polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene on homocysteine levels in elderly men and women from the British regional heart study. *Atherosclerosis* 2001; 154:659 - 666.

Devlin AM, Singh R, Wade RE, Innis SM, Bottiglieri T, Lentz SR. Hypermethylation of Fads2 and altered hepatic fatty acid and phospholipid metabolism in mice with hyperhomocysteinemia. *J Biol Chem* 2007; 282:37082 – 37090.

Dias PM, Mezzomo T, Peteffi C, Pezzi DR. Homocisteína: um fator de risco vascular. *Rev Cient* 2001; 10:53 – 58.

Dircoletto PE, Michael A, Gimbrone JR. Vascular Endothelium. In: V. Fuster, R. Ross, E.J. Topol (eds). *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease* 1996; 1:387 – 399.

Durand P, Prost M, Loreau N, Lussier-Cacan S, Blache D. Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. *Lab Invest* 2001; 81: 645 - 672.

Farris MW, Reed DJ. High-performance liquid chromatography of thiols and disulfides: dinitrophenol derivatives. *Methods Enzymol* 1987; 143:101 – 109.

Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C, Vignini A, Nanetti L, Curatola G. Effect of homocysteinylation of low density lipoproteins on lipid peroxidation of human endothelial cells. *J Cell Biochem* 2004; 92:351 – 360.

Finkelstein JD. Methionine metabolism in mammals. *J Nutr Biochem* 1990; 1:228 – 237.  
Folic Acid - Monograph. *Altern Med Rev* 2005; 10:222-229.

Fonseca V, Guba SC, Fink LM. Hyperhomocysteinemia and endocrine system: implications for atherosclerosis and thrombosis. *Endocrine Reviews* 1999; 20:738 - 759.  
Frishman WH. Biologic markers as predictors of cardiovascular disease. *Am J Med* 1998; 104:18 – 27.

Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995; 10:111 – 113.

Gambhir DS, Gambhir JK. Clinical spectrum and diagnosis of homocysteinemia. *Indian J Heart* 2000; 52: 27 - 30.

Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromocyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989; 83:1774 – 1777.

Gebara KS, Matioli G. Relação da hiperhomocisteinemia com a doença cardiovascular e a doença de Alzheimer. *Rev Bras Nutr Clin* 2006; 21:239 – 243.

Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, et al. The European concerted action project plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1997; 277: 1775 - 1781.

Gravina-Taddei CF, Batlouni M, Sarteschi C, Baltar VT, Salvarini NA, Bertolami MC, et al. Hiper-homocisteinemia como fator de risco para doença aterosclerótica coronariana em idosos. *Arq Bras Cardiol* 2005; 85:166-173.

Grieco AJ. Homocystinuria: pathogenic mechanisms. *Am J Med Sci* 1997; 273:120 – 132.  
Griffiths HR, Aldred S, Dale C, Nakano E, Kitas GD, Grant MG, et al. Homocysteine from endothelial cells promotes LDL nitration and scavenger receptor uptake. *Free Radic Biol Med* 2006; 40: 488 – 500.

Guthikonda S, Haynes WG. Homocysteine: role and implications in atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports* 2006; 8:100 – 106.

Harrison DG. Endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Basic Res Cardiol* 1994; 87:87 – 102.

Haynes WG. Hyperhomocysteinemia, vascular function and atherosclerosis: effects of vitamins. *Cardiovasc Drugs and Ther* 2002; 16:391 – 99.

Herrmann W, Obeid R, Hübner U, Jouma M, Geisel J. Homocysteine in relation to C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol in assessment of cardiovascular risk. *Cell Mol Biol* 2004; 50:895 – 901.

Amorim, F. G., Rezende, L. C. D., Coitinho, L. B. Freitas, J. V., Scher, J. A. Dettogni, R. S.  
/ Revista Eletrônica de Farmácia Vol 8 (1), 36 - 59, 2011

Hoey L, McNulty H, Askin N, Dunne A, Ward M, Pentieva K, et al. Effect of a voluntary food fortification policy on folate, related B vitamin status, and homocysteine in healthy adults. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:1405 – 1413.

Holven KB, Aukrust P, Retterstol K, Otterdal K, Bjerkeli V, Ose L et al. The antiatherogenic function of HDL is impaired in hyperhomocysteinemic subjects. *Nutr* 2008; 138:2070 – 2075.

Hopikins PN, Williams RR. A survey of 246 suggested coronary risk factors. *Atherosclerosis* 1981; 40:1–52.

Ikeda U, Ikeda M, Minota S, Shimada K. Homocysteine increases nitric oxide synthesis in cytokine-stimulated vascular smooth muscle cells. *Circulation* 1999; 99:1230-1235.

Jacques PF, Rosenberg IH, Rogers G, Selhub J, Bowman BA, Gunter EW, Wright JD, et al. Serum total homocysteine concentrations in adolescent and adult Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:482 – 499.

Jakoby WB, Griffitho OW. Sulfur and sulfur amino acids. *Methods Enzymol* 1994; 143:366 – 76.

Kang SS. Treatment of hyperhomocyst(e)inemia: Physiological basis. *J Nutr* 1996; 126:1273-1275.

Kim YI. Folic acid fortification and supplementation--good for some but not so good for others. *Nutr Rev* 2007; 65: 504 – 511.

Lobato GR, Pereira GR. Análise dos níveis de homocisteína plasmática em pacientes com insuficiência renal crônica. *News Lab* 2004; 65:98 – 116.

Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest* 1996; 98:5 – 7.  
Lussier-Cacan S, Xhignesse M, Piolot A, Selhub J, Davignon J. Plasma total homocysteine in health subjects: sex-specific relation with biological trials. *Am J Clin Nutr* 1996; 64:587 - 593.

Amorim, F. G., Rezende, L. C. D., Coitinho, L. B. Freitas, J. V., Scher, J. A. Dettogni, R. S.  
/ Revista Eletrônica de Farmácia Vol 8 (1), 36 - 59, 2011

Lynn EG, Chung YH, Siow YL, Man RYK, and Choy PC. Homocysteine stimulates the production and secretion of cholesterol in hepatic cells. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1393: 317 – 324.

Malanovic N, Streith I, Wolinski H, Rechberger G, Kohlwein SD, Tehlivets O. S-adenosyl-L-homocysteine hydrolase, key enzyme of methylation metabolism, regulates phosphatidylcholine synthesis and triacylglycerol homeostasis in yeast: implications for homocysteine as a risk factor of atherosclerosis. *J Biol Chem* 2008; 283:23989 – 23999.

Maron BA, Loscalzo J. The treatment of hyperhomocysteinemia. *Annu Rev Med* 2009; 60: 39 – 54.

May HT, Alharethi R, Anderson JL, Muhlestein JB, Reyna SP, Bair TL, et al. Homocysteine levels are associated with increased risk of congestive heart failure in patients with and without coronary artery disease. *Cardiology* 2007; 107:178 - 184.

Mc Cully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56:111 – 128.

Medina MÀ, Urdiales JL, Amores-Sánchez MI. Roles of homocysteine in cell metabolism. *Eur J Biochem* 2001; 268:3871 – 3882.

Mikael LG, Genest Jr, Rozen R. Elevated homocysteine reduces apolipoprotein A-I expression in hyperhomocysteinemic mice and in males with coronary artery disease. *Circ Res* 2006; 98:564 – 571.

Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorders of transsulfuration: the metabolic basis of inherited disease. New York: McGraw Hill 1995; p. 1887- 1812.

Neves LB, Macedo DM, Lopes AC. Homocisteína. *J Bras Patol Med Lab* 2004; 40: 311 – 320.

Nishimaki-Mogami T, Suzuki K, Takahashi A. The role of phosphatidylethanolamine methylation in the secretion of very low density lipoproteins by cultured rat hepatocytes: rapid inhibition of phosphatidylethanolamine methylation by bezafibrate increases the density of apolipoprotein B48-containing lipoproteins. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1304:21 – 31.

Nishimaki-Mogami T, Yao Z, Fujimori K. Inhibition of phosphatidylcholine synthesis via the phosphatidylethanolamine methylation pathway impairs incorporation of bulk lipids into VLDL in cultured rat hepatocytes. *J Lipid Res* 2002; 43:1035 – 1045.

Nyard O, Vollset SE, Resfurn H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug JE, et al. Total homocysteine and cardiovascular disease. *J Intern Med* 1999; 246:425 – 454.

Outinen PA, Sood SK, Pfeifer SI, Pamidi S, Podor TJ, Li J, et al. Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress and growth arrest leads to specific changes in gene expression in human vascular endothelial cells. *Blood* 1999; 94:959 – 967.

Pirot A, Blache D, Boulet L, Fortin LJ, Dubreuil D, Marcoux C, et al. Effect of fish oil on LDL oxidation and plasma homocysteine concentrations in health. *J Lab Clin Med* 2003; 141: 41 – 49.

Quinlivan EP, Mcpartlin J, McNulty H, Ward M, Strain JJ, Weir DG et al. Importance of both folic acid and vitamin B12 in reduction of risk of vascular disease. *Lancet* 2002; 359:227 - 228.

RDA. National Research Council. Commission on life sciences, Food and Nutrition Board. Recommended Dietary Allowances. National Academy Press, 2000.

Saw SM, Yuan JM, Ong CN, Arakawa K, Lee HP, Coetzee GA, Yu MC. Genetic, dietary, and other lifestyle determinants of plasma homocysteine concentrations in middle-aged and older Chinese men and women in Singapore. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:232 – 239.

SBC - Sociedade Brasileira de Cardiologia - Diretrizes de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 2001; 77:25-35.

Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101:1899 – 1906.

Selhub J, Miller JW. The pathogenesis of homocysteinemia: interruption of the coordinate regulation by S-adenosylmethionine of the remethylation and transsulfuration of homocysteine. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:131 – 138.

Shaikh A. Nutritional supplementation in the management of hyperhomocyst(e)inemia: an update. *Indian Heart J* 2000; 52:31 - 34.

Shane B, Stokstad EL. Vitamin B12-folate interrelationships. *Annu Rev Nutr* 1985; 5:115 – 141.

Surtees R, Browron A, Leonard J. Cerebrospinal fluid and plasma total homocysteine and related metabolites in children with cystathionine betasynthase deficiency: the effect of treatment. *Pediatr Res* 1997; 42: 577 – 582.

Tehlivets O, Hasslacher M, Kohlwein SD. S-adenosyl-Lhomocysteine hydrolase in yeast: key enzyme of methylation metabolism and coordinated regulation with phospholipid synthesis. *FEBS Lett* 2000; 577:501– 506.

Thampi P, Stewart BW, Joseph L, Melnyk SB, Hennings LJ, Nagarajan S. Dietary homocysteine promotes atherosclerosis in apoE-deficient mice by inducing scavenger receptors expression. *Atherosclerosis* 2008; 197: 620 – 629.

Tsai MY, Garg U, Key NS, Hanson NQ, Suh A, Schwichtenberg K. Molecular and biochemical approaches in the identification of heterozygotes for homocystinuria. *Atherosclerosis* 1996; 122:69 – 77.

Tsai MY, Hanson NQ, Schwichtenberg K, Garg U. Amplification refractory mutation system to identify mutations in cystathionine  $\beta$ -synthase deficiency. *Clin Chem* 1995; 41:1775 – 1777.

Ueland PM, Refsum H, Stablers SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993; 39:1764 –1779.

Vannucchi H, Melo SS. Hiper-homocisteinemia e risco cardiometabólico. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53:540- 549.

Venâncio LS, Burini RC, Yoshida WB. Hiper-homocisteinemia na doença arterial periférica. *J Vasc Br* 2004; 3:31 – 37.

Amorim, F. G., Rezende, L. C. D., Coitinho, L. B. Freitas, J. V., Scher, J. A. Dettogni, R. S.  
/ Revista Eletrônica de Farmácia Vol 8 (1), 36 - 59, 2011

Vitamin B6 (pyridoxine and pyridoxal 5'-phosphate) – Monograph. Altern Med Rev 2001;  
6: 87 – 92.

Von Eckardstein MR, Malinow B, Upson J, Heinrich H, Schulte R, Schonfeld R, et al.  
Effects of age, lipoproteins and hemostatic parameter on the role of homocysteinemia as  
a cardiovascular risk factor in men. Arterioscler Thromb 1994; 14:460 - 464.

Waite KA, Calibio NR, Vance DE. Choline deficiency-induced liver damage is reversible in  
Pemt mice. J Nutr 2002; 132:68 – 71.

Wang H, Jiang X, Yang F, Gaubatz JW, Ma L, Magera MJ, et al. Hyperhomocysteinemia  
accelerates atherosclerosis in cystathionine betasynthase and apolipoprotein E double  
knock-out mice with and without dietary perturbation. Blood 2003; 101: 3901 – 3907.

Ward M, McNulty H, McPartlin J, Strain JJ, Weir DG, Scott JM. Effect of supplemental  
methionine on plasma homocysteine concentrations in healthy men: a preliminary study.  
Int J Vitam Nutr Res 2001; 1:82 - 86.

Welche GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. N Eng J Med 1998;  
338:1042 – 1050.

Werstuck GH, Lentz SR, Dayal S, Hossain GS, Sood SK, Shi YY, et al.  
Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress causes dysregulation of the  
cholesterol and triglyceride biosynthetic pathways. J Clin Invest 2001; 107:1263 – 1273.

WHO. World Health Organization. The World Health Report 2000. Geneva, 1999.  
Disponível em: [http:// www.who.int/whr2001/2001/archives/2000/en/index.htm](http://www.who.int/whr2001/2001/archives/2000/en/index.htm).  
Acessado em 19 de fevereiro de 2009.

Wilcken DE, Wilcken B, Dudman NPA. Homocystinuria – the effects of betaine in the  
treatment of patients not responsive to pyridoxine. N Engl J Med 1983; 309: 448 – 453.

Woo CW, Siow YL, Pierce GN, Choy PC, Minuk GY, Mymin D, et al..  
Hyperhomocysteinemia induces hepatic cholesterol biosynthesis and lipid accumulation  
via activation of transcription factors. Am J Physiol Endocrinol Metab 2005; 288:1002 –  
1010.

Amorim, F. G., Rezende, L. C. D., Coitinho, L. B. Freitas, J. V., Scher, J. A. Dettogni, R. S.  
/ Revista Eletrônica de Farmácia Vol 8 (1), 36 - 59, 2011

Zulli A, Hare DL, Buxton BF, Black MJ. High dietary methionine plus cholesterol exacerbates atherosclerosis formation in the left main coronary artery of rabbits. *Atherosclerosis* 2004; 176: 83 – 89.