



HOMOCISTEÍNA E O RISCO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Fernanda Aparecida de Oliveira¹, Gabriela Almeida Marques¹, Juliana Brovini Leite²
e Yuri Carvalho Lyra³

RESUMO

Introdução: Elevados níveis de homocisteína (He) plasmática têm sido associados a uma taxa de mortalidade cardiovascular aumentada, independente de fatores de risco tradicionais. **Objetivo:** O objetivo dessa revisão sistemática foi reunir resultados de pesquisas clínicas que examinaram a relação entre hiperhomocisteinemia (Hhe) com o risco de doenças cardiovasculares (DCV) em adultos. **Materiais e Métodos:** Foi realizada uma busca eletrônica nas seguintes bases de dados: *MEDLINE*, *LILACS* e *PubMed*. Utilizou-se os seguintes descritores para pesquisa: “homocisteína” (ou seu sinônimo “2-amino-4-mercaptobutírico”) combinado com “marcador” (ou “biomarcador”), “cardíaco” (ou “cardiovascular”) e “risco”. Os critérios de inclusão foram artigos originais, publicados entre 2006 e 2016, nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa. **Resultados:** Foram identificados 41 artigos no processo inicial de busca. A análise prévia foi realizada por meio da leitura dos resumos. Dos 41 artigos identificados, 32 foram descartados por não respeitarem os critérios de inclusão. Selecionou-se assim, 9 estudos, os quais foram obtidos na íntegra e, após a leitura dos mesmos, todos foram incluídos na mostra final do presente artigo. Verificou-se que os artigos analisados demonstraram correlação positiva entre os níveis plasmáticos de He e a incidência de DCV. Não foi possível afirmar que a associação entre os níveis elevados de He e DCV é causal. **Conclusão:** Os resultados desta revisão sugerem que novos estudos sejam realizados para esclarecer se a Hhe é uma causa ou consequência de doença cardiovascular. Além disso, são necessárias mais pesquisas sobre a problemática proposta no Brasil, uma vez que o país apresenta elevados índices de morbimortalidade cardiovascular.

Palavras-chave: Homocisteína, hiperhomocisteinemia, marcador, biomarcador cardíaco, cardiovascular e risco.

¹Aluna do Programa de Pós-Graduação Lato Sensu em Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – SUPREMA

²Farmacêutica bioquímica, Mestre em ciências da saúde, Doutora em saúde. IBSEL

³Biomédico, Mestre em Ciências Biomédicas. Instituto Brasileiro de Saúde Euclides Leite (IBSEL)

HOMOCYSTEINE AND THE RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASES: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Introduction: High levels of plasma homocysteine (Hc) have been associated with an increased cardiovascular mortality rate independent of traditional risk factors. **Objective:** The objective of this systematic review was to gather results from clinical research that examined the relationship between hyperhomocysteinemia (Hcy) and the risk of Cardiovascular diseases (CVD) in adults. **Materials and Methods:** An electronic search was performed on the following databases: MEDLINE, LILACS and PubMed. The following search descriptors were used: "homocysteine" (or its synonym "2-amino-4-mercaptobutyric") combined with "marker" "Biomarker"), "cardiac" (or "cardiovascular") and "risk". Inclusion criteria were original articles published between 2006 and 2016 in English, Spanish and Portuguese languages. We identified 41 articles in the initial search process. The previous analysis was carried out by reading the abstracts. **Results:** Of the 41 articles identified, 32 were discarded because they did not meet the inclusion criteria. We selected 9 studies, which were obtained in their entirety and, after reading them, were all included in the final sample of this article. It was found that the articles analyzed showed a positive correlation between plasma levels of He and the incidence of CVD. It was not possible to state that the association between elevated levels of He and CVD is causal. **Conclusion:** The results of this review suggest that further studies are undertaken to clarify whether Hcy is a cause or consequence of cardiovascular disease. In addition, further research is needed on the problem proposed in Brazil, since the country has high rates of cardiovascular morbidity and mortality.

Keywords: Homocysteine, hyperhomocysteinemia, marker, cardiac biomarker, and cardiovascular risk.

INTRODUÇÃO

Segundo dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), as doenças do aparelho circulatório (DAC) foram responsáveis por 28,2% do total de óbitos registrados em 2012. Desses óbitos por DAC, 31,1% ocorreram por doenças isquêmicas do coração, 30,1% por doenças cerebrovasculares e 13,6% por doenças hipertensivas. Tais dados fazem com que a mortalidade por estas doenças seja considerada como um dos mais importantes problemas de saúde pública atuais. (VILLELA et al., 2016).

Dentre os fatores de risco clássicos para doenças cardiovasculares (DCV) relatados na literatura estão: hipertensão arterial sistêmica (HAS), idade avançada, sexo masculino, dislipidemia, *Diabetes mellitus* (DM), sedentarismo, obesidade, tabagismo, histórico familiar de DCV (RAMOS, 2014). Acredita-se que grande parte dos casos de DCV possam ser explicados por esses fatores (AMORIM et al., 2014)

Entretanto, é importante ressaltar que de 30 a 35% dos indivíduos com DCV apresentam normocolesterolemia e que mais de 40% dos pacientes com doença primária da artéria coronária, cerebrovascular ou vascular periférica têm concentrações plasmáticas de homocisteína (He) elevadas (VANNUCCHI et al., 2009)

A He é um aminoácido sulfurado produzido como produto intermediário do metabolismo da metionina, que por sua vez é um dos componentes das proteínas animais. Seu metabolismo ocorre por meio de duas vias: via da desmetilação e via da transulfuração (RAMOS, 2014). Na desmetilação ocorre o catabolismo da metionina por remoção do grupo metil, com formação de S-adenosilmetionina, S-adenosilhomocisteína e He (figura 1). Em situações de jejum ou dieta pobre em proteínas, a remetilação é favorecida, e a He recebe um grupo metil da 5-metil-tetra-folato (principal forma do folato no plasma) para formar metionina (NEVES et al., 2004; LEAL, 2013)

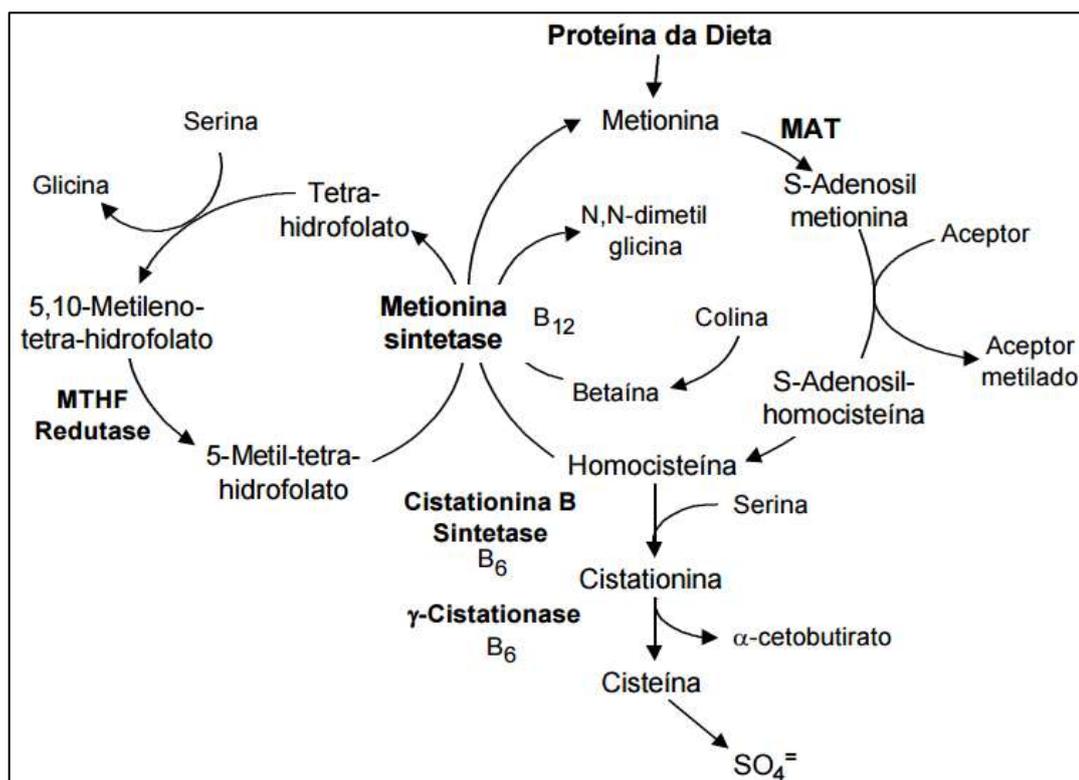
Quando há excesso de metionina (dieta rica em proteínas animais), a He é conduzida para via da transulfuração. Nesta via a He é convertida em cistationina e em seguida em cisteína. Essa reação é catalisada pela enzima cistationa β -sintetase, que tem como cofator piridoxina (vitamina B6). Posteriormente, a cisteína é metabolizada em sulfatos para serem eliminados na urina (RAMOS, 2014).

Valores aumentados de He em humanos podem ocorrer devido a mutações genéticas associadas às alterações nas enzimas que atuam nas vias metabólicas do folato e da He, alterando assim a via metabólica normal. Além disso, deficiência das vitaminas do complexo B, como ácido fólico, vitaminas B6 e B12, constitui importante fator de risco para aumento de suas concentrações (COSTA, 2013; LEAL, 2013).

A hiperhomocisteinemia (Hhe) favorece o processo de aterosclerose e trombose por mecanismos que ainda não estão esclarecidos. Concentrações elevadas de He inibem os mecanismos anticoagulantes do endotélio vascular e aumentam a formação de radicais livres favorecendo eventos vasculares (VANNUCCHI et al., 2009).

Com base no exposto, sabe-se que elevados níveis de He plasmática têm sido associados a uma taxa de mortalidade cardiovascular aumentada, independente de fatores de risco tradicionais (RAMOS, 2014). Dessa forma, o presente artigo tem como objetivo analisar, por meio de uma revisão sistemática, resultados de pesquisas clínicas que examinaram a relação entre Hhe com o risco de DCV em adultos.

Figura 1. Vias metabólicas da Homocisteína.



Fonte: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X1998000700013

MATERIAIS E MÉTODOS

Estratégias de Pesquisa

Foi realizada uma revisão sistemática por meio de pesquisa eletrônica da literatura utilizando as bases de dados *MEDLINE*, *LILACS* e *PubMed*. Utilizou-se os seguintes descritores para pesquisa: “homocisteína” (ou seu sinônimo “2-amino-4-mercaptobutírico”) combinado com “marcador” (ou “biomarcador”), “cardíaco” (ou “cardiovascular”) e “risco”. Os critérios de inclusão foram artigos originais, publicados entre 2006 a 2016, nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa, que correlacionaram

à presença de Hhe com risco de DCV. Os critérios de exclusão foram teses e/ou dissertações, metanálises, revisões sistemáticas, revisões de especialistas, relatos de caso, série de casos, cartas ao editor e publicações em congressos. Os artigos originais selecionados foram analisados de modo a confirmar se os mesmos preenchiam os critérios descritos acima. Por fim, com o objetivo de localizar artigos que não tivessem sido encontrados na pesquisa inicial, utilizaram-se as listas de referências bibliográficas dos artigos selecionados.

Os critérios de inclusão e exclusão foram aplicados em cada item exposto no quadro 1.

Quadro 1. Critérios de inclusão, exclusão e os principais resultados:

Critérios de Inclusão	
Delineamento	<ul style="list-style-type: none"> • Artigos originais que avaliassem a relação entre hiperhomocisteinemia e risco cardiovascular em adultos.
Pacientes	<ul style="list-style-type: none"> • Adultos com média de idade superior a 18 anos.
Idioma	<ul style="list-style-type: none"> • Português, Inglês e Espanhol.
Critérios de Exclusão	
Delineamento	<ul style="list-style-type: none"> • Artigos originais que avaliassem a relação entre hiperhomocisteinemia e o risco cardiovascular em crianças e adolescentes, teses e/ou dissertações, metanálises, revisões sistemáticas, revisões de especialistas, relatos de caso, série de casos, cartas ao editor e publicações em congressos.
Pacientes	<ul style="list-style-type: none"> • Crianças e adolescentes.
Principais desfechos clínico-epidemiológicos	
<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar relação entre hiperhomocisteinemia e o risco de doença cardiovascular. 	

RESULTADOS

Foram identificados 41 artigos no processo inicial de busca, após a exclusão dos repetidos. A análise prévia foi realizada por meio da leitura dos resumos. Dos 41 artigos identificados, 32 foram descartados por não respeitarem os critérios de inclusão. Dessa forma, apenas 9 artigos fizeram parte do escopo desta revisão. Uma síntese dos estudos selecionados para revisão é apresentada no quadro 2.

Quadro 2. Síntese dos estudos selecionados para revisão.

Estudo	Amostra	Método Diagnóstico	Resultado	Conclusão
CUMMINGS et al. (2006)	Adultos com 17 anos ou mais foram entrevistados e examinados por raça/etnia (2024 indivíduos eram hispânicos, 2414 não brancos hispânicos, 1129 negros não hispânicos e outros 166).	Detalhes sobre os métodos específicos utilizados nos procedimentos laboratoriais estão disponíveis na NHANES (www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm).	Indivíduos do sexo masculino apresentaram níveis mais elevados de He. Os indivíduos com He sérica elevada, isoladamente ou em conjunto com proteína c reativa (PCR), foram significativamente mais propensos a ter história de insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio, doença vascular cerebral e qualquer outra DCV.	A combinação de PCR e a He podem fornecer novas informações importantes para a avaliação do risco cardiovascular.
HAJER et al. (2007)	Estudo foi realizado com 2169 pacientes que manifestaram doença vascular e que foram acompanhados por um período médio de 2,8 anos.	Amostras de sangue foram colhidas após 6 horas de jejum. Para detecção dos níveis plasmáticos de He foi utilizada cromatografia líquida de alta eficiência com fluorescência.	Os participantes foram divididos em dois grupos: com síndrome metabólica (SM) e sem SM. Os pacientes com SM apresentaram maiores níveis de He em comparação com pacientes sem SM.	Pacientes sem SM com níveis de He no tercil mais alto tiveram um risco aumentado para novos eventos cardiovasculares quando comparados com pacientes sem SM com níveis de He no menor tercil (<i>hazards ratio</i> = 1,9). Em pacientes com SM, níveis elevados de He plasmática não aumentaram o risco para novos eventos cardiovasculares.

EL-GENDI et al. (2008)	O estudo foi realizado com 72 pacientes que apresentavam fatores de risco cardiovascular (22 diabéticos, 15 hipertensos, 20 fumantes e 15 obesos). Participaram também 18 controles saudáveis. A idade média foi de $50,8 \pm 6,5$ anos.	A amostra de sangue foi colhida em jejum, e o soro foi separado em alíquotas que foram congeladas a -70°C até o momento da análise. Não está descrito o método utilizado para dosagem da He.	Os valores médios para He foram significativamente mais elevados em todos os grupos estudados em comparação com os controles. Observaram uma relação positiva entre espessamento médio-intimal (EMI) das artérias carótidas e os níveis plasmáticos de He.	Marcadores de risco não tradicionais como He apresentaram-se elevados em grupos com risco cardiovascular. A He pode ser considerada um fator de risco emergente útil na previsão de futuros eventos cardíacos.
MAURER et al. (2010)	O estudo foi realizado com 161 pacientes com insuficiência cardíaca crônica (ICC), dentre eles 35 mulheres e 126 homens, com idade média de 54 ± 14 anos.	A dosagem de He foi realizada em amostras de plasma colhido com EDTA, utilizando o método de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC).	Pacientes com níveis de He elevada ($>20 \mu\text{mol/L}$) apresentaram mais eventos cardíacos quando comparados com pacientes com níveis de He mais baixos ($<20 \mu\text{mol/L}$).	Em pacientes com ICC, a He mostrou ser um importante marcador de risco cardiovascular. He $\geq 20 \mu\text{mol/L}$ é associado a um alto risco de descompensação ou morte (<i>odds ratio</i> = 2,57).
REDÉEN et al. (2010)	O estudo foi realizado com 438 participantes (207 mulheres e 231 homens, idade média de 59,4 anos) sem história de distúrbio cardiovascular ou demência.	As amostras de sangue foram recolhidas num estado de jejum e foram armazenadas a -80°C . A dosagem de He foi realizada pelo método de quimiluminescência utilizando o equipamento Immulite® 1000.	As concentrações de He foram menores nas mulheres do que nos homens. He foi encontrada elevada entre os participantes que desenvolveram DCV ($14,4 (4,6-37,3) \mu\text{mol/L}$) em comparação com aqueles sem tais doenças ($12,1 (2,9- 48,3) \mu\text{mol/L}$) ($p=0,001$).	Concentrações de He na circulação dependiam do sexo, idade, níveis de vitamina B12, ácido fólico e presença do polimorfismo MTHFR 677T. Encontrou-se uma correlação positiva entre níveis de He e incidência de DCV.
CAO et al. (2014)	Participaram do estudo 1.497 indivíduos com média de idade 62,4 anos (intervalo 45-96 anos).	As amostras de sangue colhidas em jejum foram centrifugadas e armazenadas a -80°C até os ensaios serem realizados. A dosagem de He foi realizada por cromatografia de	Observou-se que em idosos quanto mais elevados os níveis de He, maior a probabilidade de verificar níveis de troponina T detectáveis. Em indivíduos com 65 anos ou mais, a	Os níveis séricos de He estão associados aos níveis de troponina T em idosos, indicando uma relação entre He e lesão subclínica do miocárdio.

		alta eficiência com detecção fluorométrica.	associação entre os níveis de troponina T e He foi reforçada.	
CATENA et al. (2015)	Participaram do estudo 562 pacientes, entre eles 301 homens e 261 mulheres com idade média de 56 ± 13 anos, sendo que todos apresentavam hipertensão leve a moderada.	Dosagem de He foi realizada em amostras de plasma colhidas em tubos de contendo citrato após uma noite de jejum. O método utilizado para dosagem foi nefelometria.	Pacientes com síndrome metabólica apresentaram maiores níveis de He. Níveis crescentes de He foram associados a uma prevalência crescente de síndrome metabólica, doença cardíaca coronariana e doenças cerebrovasculares.	He plasmática elevada está associada à síndrome metabólica em hipertensos. A prevalência de eventos aumenta com os níveis plasmáticos de He, sugerindo uma contribuição de homocisteína para doenças cardíacas coronarianas e doenças cerebrovasculares.
MAO et al. (2016)	Participaram desta pesquisa 9311 pacientes chineses (idade média: $79,50 \pm 13,26$ anos) com DM tipo 2 (N = 839), hipertensão (N = 490), ou DCV (N = 7925).	O nível de He em jejum foi medido utilizando o método cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa para análise quantitativa.	Marcadores em pacientes com doenças cardiovasculares: a He foi negativamente correlacionada com ácido fólico e vitaminas D2, D3 e B12. Um aumento no ácido fólico foi correlacionado com diminuições na He e creatinina que tendem a aliviar a esclerose vascular, enquanto que um aumento na vitamina B12 correlacionou-se com uma diminuição apenas He.	Dados deste estudo sugerem que os níveis séricos de He, ácido fólico e vitamina D são importantes fatores de risco para DCV. A He pode danificar diretamente os vasos sanguíneos, por isso pode ser considerado um fator de risco significativo para DCV.
SRECKOVIC et al. (2016)	O estudo incluiu 76 pacientes com sobrepeso e obesidade, com idade entre 30 e 75 anos, classificados em dois grupos: com síndrome metabólica (SM)	Amostras de sangue foram colhidas após jejum de 12 horas. Não está descrito o método utilizado para dosagem da He.	Os pacientes com SM apresentaram aumento do peso corporal, índice de massa corporal, pressão arterial, glicemia, teste de resistência à insulina, triglicérides, proteína C reativa,	Uma correlação entre He, hipertensão e dislipidemia mostraram que a He poderia ser usada como marcador potencial

	(n = 35) e sem SM (n = 41).		microalbuminúria, homocisteína e diminuição do HDL.	para progressão da aterosclerose.
--	-----------------------------	--	---	-----------------------------------

DISCUSSÃO

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a hiperhomocisteinemia (Hhe) é um relevante fator de risco para desenvolvimento de DCV (LEAL, 2013)

A Hhe pode ocorrer devido a mutações genéticas associadas às alterações nas enzimas que atuam nas vias metabólicas do folato e da He (COSTA, 2013) Somente um dos artigos selecionados correlacionou presença do polimorfismo 677T da enzima metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) com os níveis de He. Redéen e colaboradores em 2010 verificou que a presença do polimorfismo é um fator determinante dos níveis de He, ou seja, pessoas com tal alteração genética apresentam níveis aumentados de He. Prengler e colaboradores em 2001 obtiveram resultados semelhantes, pois concluíram que em adultos o genótipo MTHFR 677T está associado com Hhe e DCV.

Além das alterações genéticas, deficiência das vitaminas do complexo B, como ácido fólico (ou folato), vitaminas B6 e B12 podem aumentar os níveis de He⁷. Dois estudos selecionados (REDÉEN et al., 2010; MAO et al., 2016) encontraram essa correlação negativa entre níveis de folato e vitamina B12 com He, em que a diminuição nos níveis de ácido fólico e B12 podem levar a um aumento nos níveis de He. Leal e colaboradores em 2013 também encontrou uma relação inversamente proporcional entre os níveis de He e vitaminas do complexo B, e afirmou que a dosagem dessas vitaminas poderia ser utilizada como importante marcador de Hhe.

Os artigos dessa revisão apontaram níveis plasmáticos de He mais elevados em pacientes com síndrome metabólica (HAJER et al., 2017; CATENA et al., 2017; SRECKOVIC et al., 2016). Catena e colaboradores em 2015, avaliaram pacientes com hipertensão leve ou moderada e diagnosticaram a presença de síndrome metabólica (SM) utilizando os critérios da *American Heart Association*. Os pacientes com SM apresentaram maiores níveis de He plasmática quando comparados com os pacientes sem SM. Além disso, constataram que em pacientes hipertensos a He elevada está associada com maior prevalência de doenças cérebro-cardiovasculares.

Hajer e colaboradores em 2007 em um estudo de coorte, também constataram que pacientes com SM apresentaram os níveis de He mais elevados. E observaram que pacientes sem SM com níveis de He no tercil mais alto tiveram um risco aumentado para novos eventos cardiovasculares quando comparados com pacientes sem SM com níveis de He no menor tercil (*hazards ratio* = 1,9). Entretanto, nos pacientes com SM, os altos níveis de He plasmática não aumentaram significativamente o risco para novos eventos cardiovasculares, uma vez que nesses pacientes o risco cardiovascular é, comprovadamente, muito elevado (CARVALHO; RABELO et al., 2009).

Outro estudo dessa revisão verificou que níveis elevados de He também podem aumentar o risco para eventos cardiovasculares em pacientes com insuficiência cardíaca crônica (ICC). Maurer e colaboradores em 2010 verificaram que níveis de He ≥ 20 $\mu\text{mol/L}$ em pacientes com ICC estão associados a um alto risco de descompensação ou morte (*odds ratio* = 2,57). Gibelin e colaboradores em 2006 observaram resultados semelhantes, uma vez que pacientes com Hhe apresentaram risco relativo de morte 4,23 vezes maior, e dessa forma sugeriram que a He é um forte fator preditor de mortalidade em pacientes com ICC.

Apenas um dos trabalhos selecionados (EL-GENDI et al., 2008) avaliou o desenvolvimento da doença aterosclerótica através da medida do espessamento médio-intimal (EMI) das artérias carótidas e femorais. Esse estudo avaliou pacientes diabéticos, hipertensos, fumantes e obesos em comparação com um grupo controle. El-Gendi e colaboradores em 2010 verificaram que os níveis de He eram mais elevados nos pacientes quando comparados com controles saudáveis. Além disso, constataram uma relação positiva entre EMI das artérias carótidas e os níveis plasmáticos de He. Sreckovic e colaboradores em 2016 também concluíram que a He poderia ser utilizada como marcador potencial de progressão da aterosclerose. Dessa forma, é possível inferir que níveis elevados de He podem danificar o endotélio vascular, favorecendo o processo de aterosclerose, importante no desenvolvimento de DCV (VANNUCCHI; MELO, 2004; MAO et al., 2016; SRECKOVIC et al., 2016; MATOS et al., 2016).

Diferentemente dos estudos citados anteriormente, Redéen e colaboradores em 2010 selecionaram participantes que inicialmente não apresentavam nenhuma doença. Após intervalo de seguimento de aproximadamente 10 anos, 101 dos 438

participantes foram diagnosticados com DCV. Nesses participantes os níveis de He estavam mais elevados em comparação com os níveis de He dos participantes que não desenvolveram a doença. Através de análises estatísticas, encontraram uma correlação positiva entre níveis de He e incidência de DCV.

Como demonstrado, os resultados dessa revisão sistemática sugerem que existe uma associação entre os níveis plasmáticos de He e a incidência de DCV. Nenhum dos artigos avaliados considerou que níveis elevados de He são a causa de DCV. Os achados desse estudo parecem estar de acordo com outras revisões encontradas na literatura.

Um estudo envolvendo 27 trabalhos concluiu que, quando os valores de He eram maiores que 10 $\mu\text{mol/L}$, incrementos de 5 $\mu\text{mol/L}$ nos valores de He circulante associavam-se a um aumento de 80% no risco para DCV em mulheres e 60% em homens (VANNUCCHI; MELO et al., 2009). Faeh e colaboradores em 2006 concordaram que a He está associada com risco de DCV, doenças cerebrovasculares e trombozes venosas. Entretanto, acreditam que não é possível afirmar que a associação entre os níveis elevados de He e DCV é causal.

Moura e colaboradores em 2011 analisaram 22 trabalhos e verificaram que alguns artigos fizeram uma associação entre Hhe e risco cardiovascular e colocaram a Hhe como um fator de risco importante para a doença vascular. No entanto, alguns autores destacaram que não existem estudos conclusivos que demonstrem a Hhe como preditor independente de risco cardiovascular, enquanto que para outros autores, níveis aumentados de He podem ser uma consequência de um evento vascular prévio e não um fator de risco.

É importante ressaltar que os resultados dessa revisão devem ser interpretados com cautela devido às limitações apresentadas por esse estudo. Como limitações, destacamos o número restrito de bases de dados com acesso livre e a inclusão apenas de artigos completos *online*, implicando em um número pequeno de artigos analisados.

CONCLUSÃO

Os artigos avaliados mostraram-se bastante homogêneos, enfatizando a relação entre os níveis elevados de He com desenvolvimento de DCV, principalmente

em pacientes com ICC, hipertensos, diabéticos, fumantes e obesos. Toda via, níveis elevados de He não foram associados com a causa do desenvolvimento de DCV.

Os resultados desta revisão sugerem que novos estudos sejam realizados para esclarecer se a Hhe é uma causa ou consequência de doença cardiovascular. Além disso, são necessárias mais pesquisas sobre a problemática proposta no Brasil, uma vez que o país apresenta elevados índices de morbimortalidade cardiovascular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMORIM, K. S.; LOPES, A. S.; PEREIRA, I. A. Impacto do exercício físico nos níveis de homocisteína, um fator de risco para aterosclerose: revisão sistemática. **Rev Bras Ativ Fís Saúde**. v. 16, p. 70-75, 2011.

CAO, R et al. Homocysteine is associated with plasma high-sensitivity cardiac troponin T levels in a community-dwelling population. **Clin Interv Aging**. v. 9, p. 79–84, 2014.

CARVALHO, E. M. G.; RABELO, J. N. Identificação, prevenção e tratamento dos fatores de riscos associados à síndrome metabólica em pacientes atendidos no programa integrado de atividade física, esporte e lazer paratodos os servidores da ufv campus florestal: estudo piloto –piafel-ep. **FAPAM**. V. 1, n. 1, p. 355-366, 2009.

CATENA, C. et al. Elevated homocysteine levels are associated with the metabolic syndrome and cardiovascular events in hypertensive patients. **Am J Hypertens**. V. 28, n. 7, p. 943-950, 2015.

COSTA, P. R. F. **Influência de concentrações séricas de homocisteína e cisteína sobre o perfil lipídico e antropométrico de crianças e adolescentes: um estudo prospectivo** [tese]. Salvador: Universidade Federal da Bahia – UFBA; 2013.

CUMMINGS, D. M. et al. Combining serum biomarkers: the association of C-reactive protein, insulin sensitivity, and homocysteine with cardiovascular disease history in the general US population. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**. v. 13, p. 180–185, 2006.

EL-GENDI, S. S. et al. The value of lipoprotein (a), homocysteine, and Doppler of carotid and femoral arteries in assessment of atherosclerosis in asymptomatic cardiovascular risk patients. **J Cardiol**. v. 53, p. 202–211, 2008.

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

GIBELIN, P. et al. Prognostic value of homocysteinemia in patients with congestive heart failure. **Clin Chem Lab Med**. v. 44, n. 7, p. 813-816, 2006.

HAJER, G. R. et al. Levels of homocysteine are increased in metabolic syndrome patients but are not associated with an increased cardiovascular risk, in contrast to patients without the metabolic syndrome. **Heart**, v. 93, p. 216-220, 2007.

LEAL, A. A. F. **Homocisteína e fatores de risco cardiovascular em crianças e adolescentes** [dissertação]. Campina Grande: Universidade Estadual da Paraíba - UEPB; 2013.

MAO, X et al. Folic acid and vitamins d and b12 correlate with homocysteine in chinese patients with type-2 diabetes mellitus, hypertension, or cardiovascular disease. **Medicine**. v. 95, n. 6, e2652, 2016.

MAURER, M. et al. Plasma homocysteine and cardiovascular risk in heart failure with and without cardiorenal syndrome. **Int J Cardiol**. v. 141, p. 32–38, 2010.

MOURA, M. S. B. et al. Hiper-homocisteinemia como fator de risco cardiovascular. **ConSientiae Saúde**. v. 10, p. 181–185, 2011.

NEVES, B. N.; MACEDO, D. M.; LOPES, A. C. Homocisteína. **J Bras Patol Med Lab**. V. 40, n. 5, p. 311-320. 2004.

PRENGLER, M. et al. Homozygous thermolabile variant of the methylenetetrahydrofolate reductase gene: a potential risk factor for hyperhomocysteinemia, CVD and stroke in childhood. **Rev Med Child Neurol**. v. 43, p. 220-225, 2001.

RAMOS, N. M. N. **Estudo comparativo dos indicadores de risco cardiovascular em crianças e adolescentes com excesso de peso** [monografia]. Campina Grande: Universidade Estadual da Paraíba - UEPB; 2014.

REDÉEN, S. et al. Homocysteine levels in chronic gastritis and other conditions: relations to incident cardiovascular disease and dementia. **Dig Dis Sci.** v. 55, p. 351–358, 2010.

SRECKOVIC, B. et al. Homocysteine is a marker for metabolic syndrome and atherosclerosis. **Diabetes Metab Syndr.**, v. 11, n. 3, p. 179-182, 2016.

VANNUCCHI, H.; MELO, S. S. Hiper-homocisteinemia e risco cardiometabólico. **Arq Bras Endocrinol Metab.** v. 53, n. 5, p. 540-549, 2009.

VILLELA, P. B.; KLEIN, C. H.; OLIVEIRA, G. M. M. Evolução da mortalidade por doenças cerebrovasculares e hipertensivas no Brasil entre 1980 e 2012. **Arq Bras Cardiol.** v. 107, n. 1, p. 26-32, 2016.