

Avaliação dos níveis de hiper-homocisteinemia, vitamina E, selênio, cobre, ceruloplasmina e ferritina em pacientes com diagnóstico de acidente vascular cerebral isquêmico

Primeira submissão em 21/12/05
Última submissão em 27/09/06
Aceito para publicação em 13/12/06
Publicado em 20/02/07

Assesment of homocysteine, vitamin E, selenium, copper, ceruloplasmin and ferritin levels in patients with ischemic stroke diagnosis

Lillian Harboe-Gonçalves¹, Luiz Sérgio Vaz², Marcelo Buzzi³

unitermos	resumo
Homocisteína	<p>Objetivo: Avaliar níveis sanguíneos de hiper-homocisteinemia, vitamina E, selênio, cobre, ceruloplasmina e ferritina em pacientes com diagnóstico de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI). Casuística, materiais e métodos: Estudo transversal analítico de 104 pacientes diagnosticados com AVCI e 98 controles. Dosagem de homocisteína e vitamina E feita por cromatografia líquida de alta performance. O selênio foi dosado por tecnologia de espectrometria de massa por plasma indutivamente acoplado; o cobre o foi por colorimetria; a ceruloplasmina, por nefelometria; e a ferritina, por imunensaio enzimático conjugado à fluorescência (Elfa). Análise estatística feita com testes t de Student e análise de variância. Resultados: Encontrada hiper-homocisteinemia em 43% dos pacientes e 13% dos controles. Os valores obtidos nas dosagens de vitamina E, cobre, ceruloplasmina e ferritina foram significativamente maiores no grupo paciente do que no grupo controle. Quanto ao selênio, a diferença entre os dois grupos não foi significativa. Discussão: Níveis de hiper-homocisteinemia foram maiores que os encontrados na literatura, podendo ser consequência da genética ou dos hábitos alimentares da população. Os resultados encontrados para vitamina E, selênio, cobre, ceruloplasmina e ferritina coincidem com os de alguns trabalhos publicados, mas o modelo deste estudo não avalia se os níveis de vitamina E e selênio foram alterados pelo AVCI ou por mudanças nos hábitos dos pacientes. A ferritina e a ceruloplasmina podem ser marcadores de AVCI, e não fator causal da sua patogênese. Conclusão: A hiper-homocisteinemia é mais prevalente nos pacientes diagnosticados com AVCI. Os níveis de vitamina E, cobre, ceruloplasmina e ferritina mais elevados encontrados nos pacientes não podem ser atribuídos à ocorrência de AVCI.</p>
Vitamina E	
Selênio	
Cobre	
Ceruloplasmina	
Acidente vascular cerebral	

abstract

Objective: To assess blood levels of hyperhomocysteinaemia, vitamin E, selenium, copper, ceruloplasmin and ferritin in patients with diagnosis of ischemic stroke (IS). Methods: 104 patients with the diagnosis of IS and 98 healthy controls had blood homocysteine, vitamin E, selenium, copper, ceruloplasmin and ferritin analyzed. Homocysteine and vitamin E were analyzed by high performance liquid chromatography, selenium by inductively coupled plasma – mass spectrometry, copper by colorimetry, ceruloplasmin by nefelometry and ferritin by enzyme linked fluorescent assay. Statistics was performed with Student's t test and analysis of variance. Results: Frequency of hyperhomocysteinaemia was 43% for patients and 13% for controls. Concentrations of vitamin E, copper, ceruloplasmin and ferritin were significantly higher in patients. Differences in selenium levels were not statistically significant. Discussion: Hyperhomocysteinaemia levels were higher than those found in literature, possibly due to population's genetics or its nutritional habits. As to vitamin E, selenium, copper, ceruloplasmin and ferritin, our results match some published papers but this study's model cannot establish whether vitamin E and selenium levels were changed by IS or by new habits acquired by the patients. Ferritin and ceruloplasmin can be a marker for IS instead of causative agent of its pathogenesis. Conclusion: Hyperhomocysteinaemia is more prevalent in patients with IS diagnosis. Higher levels of vitamin E, copper, ceruloplasmin and ferritin found in patients cannot be imputed to IS.

key words

Homocysteine
Vitamin E
Selenium
Copper
Ceruloplasmin
Ischemic stroke

1. Mestre em Ciências da Reabilitação; farmacêutica do Hospital Sarah (Belo Horizonte).

2. Mestre em Métodos Quantitativos; estatístico do Hospital Sarah (Belo Horizonte).

3. Doutor em Metabolismo e Bioquímica de Lipídios; responsável por pesquisa e desenvolvimento no Laboratório de Bioquímica Analítica do Hospital Sarah (Brasília). Estudo desenvolvido na Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, unidade de Brasília.

Introdução

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma patologia de grande importância para a saúde pública por ser uma das principais causas de mortalidade e invalidez nos países industrializados. A maioria das doenças cerebrovasculares pode ser atribuída à hipertensão e à aterosclerose, sendo essa a principal responsável pelos acidentes vasculares cerebrais isquêmicos (AVCI)⁽¹⁾. McCully, em 1969, relatou evidências de associação entre aterosclerose e concentrações elevadas de homocisteína plasmática⁽²²⁾.

O mecanismo pelo qual a hiper-homocisteinemia atua como fator de risco para doenças cerebrovasculares ainda não está totalmente esclarecido, mas as pesquisas apontam para diversos fatores, entre os quais podemos citar a promoção de disfunção endotelial⁽¹⁰⁾ e a peroxidação lipídica⁽¹³⁾.

Estudos sobre esses dois fatores originaram a teoria do estresse oxidativo da homocisteína na disfunção vascular, segundo a qual o grupo sulfidril da homocisteína sofre auto-oxidação ao reagir cataliticamente com íons cúprico e férrico, gerando H_2O_2 e radicais superóxido ($O_2^{\cdot-}$)⁽¹⁷⁾. Acredita-se que essas moléculas sejam responsáveis pela citotoxicidade da homocisteína. Uma consequência da formação de radicais $O_2^{\cdot-}$ e também de OH^{\cdot} é a peroxidação lipídica que ocorre na superfície das células endoteliais e dentro das partículas de lipoproteínas do plasma⁽¹³⁾. As lipoproteínas de baixa densidade (LDLs) nativas, não-oxidadas, são fracamente aterogênicas, mas sua forma oxidada (fortemente aterogênica) é imediatamente assimilada por monócitos; a LDL oxidada, na presença de plaquetas, pode promover a geração de tromboxanos (TxA_2) e, assim, ativar a trombogênese⁽³¹⁾.

Estudo feito em pacientes com hipercolesterolemia encontrou moléculas de LDL contendo homocisteína presa por ligações peptídicas aos grupamentos amino da proteína apoB. Isso sugere que aglomerados de LDL transportam homocisteína na corrente sanguínea para as células espumosas das placas ateromatosas, onde o aminoácido modifica os processos oxidativos e de síntese das células das paredes das artérias, promovendo aterosclerose⁽²¹⁾.

Os processos de oxidação da homocisteína que causam dano ao endotélio têm sido estudados sob vários aspectos, entre eles o que se refere aos elementos antioxidantes, como vitamina E e selênio, e pró-oxidantes, como ferro e cobre.

A vitamina E é o principal antioxidante lipossolúvel presente no plasma e nos tecidos. Análises estruturais mostraram que as formas de suas moléculas incluem quatro tocoferóis (α , β , γ , δ) e quatro tocotrienóis (α , β , γ , δ).

O α -tocoferol é a forma mais abundante e tem a maior atividade biológica. Como principal antioxidante presente na partícula LDL, ele rompe ligações e bloqueia a reação em cadeia da peroxidação lipídica ao sequestrar radicais peróxila intermediários. Diminuição nos níveis de vitamina E pode indicar aumento da exposição ao estresse oxidativo. A atividade antioxidante da vitamina E tem levado muitos pesquisadores a estudar sua capacidade de prevenir doenças crônicas, principalmente as que se acreditam terem um componente de estresse oxidativo, como doenças cardiovasculares (DCV), aterosclerose e câncer⁽³⁶⁾.

A função biológica mais importante do selênio é a formação de glutatona peroxidase, o principal antioxidante endógeno natural que neutraliza peróxidos lipídicos e hidroperóxidos⁽³¹⁾. Baixos níveis de selênio foram associados à ocorrência de aterosclerose e hiper-homocisteinemia⁽¹²⁾. Em estudo de observação de aproximadamente mil homens, com idades entre 55 e 74 anos, baixos níveis de selênio sérico foram associados a DCV e AVC⁽³⁸⁾. O selênio pode reduzir a atividade pró-oxidante do cobre de várias formas: interferindo em sua absorção, ligando-se ao cobre livre ou reagindo com ele para formar um composto quimicamente inativo⁽²⁸⁾.

Estudos *in vitro* feitos por Starkebaum e Harlan, em 1986, mostraram a ação do cobre e da ceruloplasmina catalisando a oxidação da homocisteína, o que leva à formação de H_2O_2 . A base dessa reação é a afinidade do grupamento tiol da homocisteína pelo cobre, levando à auto-oxidação⁽³³⁾. Além disso, o cobre interage com H_2O_2 , catalisando a formação de radicais OH^{\cdot} altamente tóxicos por meio de uma reação do tipo Fenton, indicando estresse oxidativo⁽¹⁴⁾. As principais funções das metaloproteínas cúpricas envolvem reações de oxirredução com oxigênio molecular. A proteína mais importante é a ceruloplasmina, que possui seis átomos de cobre por molécula e contém mais de 95% do total de cobre do plasma⁽²⁰⁾.

O ferro catalisa a produção de radicais livres através da reação de Fenton, induzindo a peroxidação lipídica. Para exercer sua ação catalítica, o íon férrico precisa ser liberado da proteína que o carrega e reduzido para a forma ferrosa. A maior parte do ferro corporal está contida na hemoglobina, na mioglobina, na transferrina e na ferritina. Radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$) é capaz de reduzir o Fe^{+3} , ligado à ferritina, a Fe^{+2} , que então é liberado e se torna disponível para catalisar uma reação de oxidação autopropagativa^(9, 23). Estudos de Salonen *et al.* (1992) forneceram as primeiras evidências em humanos de que a sobrecarga de ferro, medida como concentrações elevadas de ferritina, é fator de risco para

doença coronariana isquêmica⁽²⁷⁾. Hirano *et al.* (1994) verificaram que a incubação de homocisteína com íons férricos resulta em peroxidação lipídica semelhante à causada por homocisteína e íons cúpricos⁽¹³⁾.

Considerando que a ocorrência de aterosclerose pode estar relacionada a níveis alterados de homocisteína e a processos oxidativos, levando à instalação de AVCI, o estudo das concentrações sanguíneas desse aminoácido e de elementos envolvidos nos processos oxidativos, como vitamina E, selênio, cobre e ferro, pode sugerir medidas a serem tomadas para evitar a ocorrência de AVCI.

Objetivo

Avaliar os níveis sanguíneos de hiper-homocisteinemia, vitamina E, selênio, cobre, ceruloplasmina e ferritina em pacientes com diagnóstico de AVCI.

Casuística, materiais e métodos

Foi escolhida uma amostra intencional de 104 pacientes e 98 controles, de ambos os sexos e com idade variada, sobre a qual foi feito um estudo de observação e analítico.

Os pacientes foram escolhidos entre as pessoas atendidas na Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação que tiveram diagnóstico de AVCI estabelecido por métodos clínicos e de imagem (ressonância nuclear magnética [RNM] e/ou tomografia computadorizada (TC) e/ou *doppler* de carótida ou transcranial). Não foram incluídos aqueles que tiveram hemorragia cerebral subaracnóidea ou intraparenquimatosa, trombose venosa cerebral, sorologia positiva para doença de Chagas, diagnóstico ou suspeita de neoplasia e suplementação dietética com vitaminas do complexo B, ácido fólico, vitamina E, ferro e/ou selênio no período de três meses anteriores à inclusão do paciente no estudo.

O grupo-controle foi composto por voluntários sadios sem consanguinidade com outros participantes do estudo, diagnóstico prévio de AVC, DCV, trombose e/ou neoplasia e que não tivessem ingerido suplementos dietéticos com vitaminas do complexo B, ácido fólico, vitamina E, ferro, e/ou selênio nos três meses que antecederam a coleta da amostra sanguínea usada para análise.

O desenho do estudo foi direcionado para análise da variável homocisteína, tendo sido encontrada, na literatura, *odds ratio* (OR) no valor de 5,75 para a ocorrência de AVCI na presença de hiper-homocisteinemia⁽³⁷⁾. Foi utilizado o *software* EPI-Info versão 6.04 (*b to c upgrade*), usando Epita-

ble, aceitando alfa de 5% e potência de 80% para o cálculo do tamanho mínimo da amostra. O valor encontrado foi de 59 integrantes para cada grupo.

O projeto do estudo foi submetido ao comitê de ética da unidade de Brasília da Rede Sarah, que autorizou sua realização. Seguiram-se as orientações da Declaração de Helsinque II e as normas do Ministério da Saúde (MS) do Brasil.

Foram feitas dosagens laboratoriais de homocisteína, vitamina E, selênio, cobre, ceruloplasmina e ferritina em amostras sanguíneas colhidas pela manhã após jejum de 8 horas (plasma de ácido etilenodiaminotetracético [EDTA] para homocisteína, plasma heparinizado para vitamina E, soro para selênio, cobre, ceruloplasmina e ferritina). Homocisteína e vitamina E foram dosadas por cromatografia a líquido de alta *performance* (HPLC). As dosagens de selênio foram feitas usando tecnologia de espectrometria de massa por plasma indutivamente acoplado (ICP-MS). O cobre foi dosado por colorimetria, a ceruloplasmina, por nefelometria, e a ferritina por Elfa.

Consideraram-se hiper-homocisteinemia os resultados maiores que 15 $\mu\text{mol l}^{-1}$ (valor julgado limite superior da normalidade)⁽³⁰⁾.

Os testes *t* de Student e a análise de variância foram feitos no Statview for Windows versão 5.0.1.

Resultados

No grupo paciente, 45 pessoas apresentaram resultados de homocisteína acima de 15 $\mu\text{mol l}^{-1}$ e, no grupo controle, foram 13 participantes. Isso significa frequência de 43% de hiper-homocisteinemia entre os pacientes com AVCI e de 13% entre os controles. Os valores obtidos nas dosagens de vitamina E, cobre, ceruloplasmina e ferritina foram significativamente maiores no grupo paciente do que no grupo controle (**Tabela**). Quanto ao selênio, a diferença entre os dois grupos não foi significativa (Tabela), mas quando reduzimos a assimetria dos dados nos dois grupos, observamos uma probabilidade de significância próxima a 0,05.

Discussão

Homocisteína

Considerando que a hiper-homocisteinemia apresenta fortes indícios de ser fator de risco para DCV, surge a questão do padrão de risco: seria contínuo, de natureza metabólica, ou teria origem genética, com respostas do tipo “sim” e

Tabela 1

Valores de média, desvio padrão e probabilidade de significância (p) por grupo e variável de interesse

Variável de interesse	Grupo paciente (n = 104)	Grupo controle (n = 98)	p
Vitamina E ($\mu\text{g ml}^{-1}$)	12,3 \pm 4,7	11,1 \pm 4,9	0,039
Selênio ($\mu\text{g l}^{-1}$)	101,7 \pm 30,7	107,1 \pm 28,7	0,099*
Cobre ($\mu\text{g ml}^{-1}$)	133,3 \pm 31,8	120,9 \pm 29	0,002
Ceruloplasmina (mg ml^{-1})	32,3 \pm 7,2	28,3 \pm 6,8	0,001
Ferritina (ng ml^{-1})	298,1 \pm 321,7	145,2 \pm 161,6	< 0,001

Valores dos grupos: média \pm desvio padrão; *não-significativo segundo o teste unilateral t de Student para amostras não-pareadas ($\alpha = 0,05$).

“não”? No primeiro caso haveria uma elevação progressiva do risco com o aumento da homocisteína e, no segundo, um valor crítico abaixo do qual o risco seria baixo e acima do qual seria elevado. A metanálise de Boushey, publicada em 1995, estudando mais de 4 mil pacientes, mostrou padrão de risco relativo para aterosclerose de vasos periféricos, cerebrovasculares e cardiovasculares, tal que um aumento de $5 \mu\text{mol l}^{-1}$ na concentração de homocisteína ocasionou um aumento de 80% no risco para mulheres e 60% para homens⁽⁵⁾. Perry *et al.* estudaram 107 homens britânicos com média de idade de 54 anos e fizeram o primeiro estudo prospectivo que verificou forte associação independente entre homocisteína e AVC, tendo encontrado risco com aumento gradativo, sem ponto de corte⁽²⁵⁾.

Nosso estudo encontrou valores de frequência de hiper-homocisteinemia de 43% no grupo paciente e de 13% no grupo controle. Estudos feitos em outros países revelam que 5% a 7% da população em geral apresentam níveis de homocisteína acima de $15 \mu\text{mol l}^{-1}$ ⁽³⁰⁾. Em estudos de associação entre homocisteína e AVC, Evers *et al.* encontraram prevalência de hiper-homocisteinemia de 20% em pacientes e de 5% em controles⁽¹¹⁾; Vila *et al.* acharam 20% em pacientes e 2% em controles⁽³⁷⁾; Bostom *et al.*, 25% em pacientes⁽⁴⁾ e Brattström *et al.* encontraram valores de 40% para pacientes e 6% para controles⁽⁷⁾.

Nossos valores de hiper-homocisteinemia foram maiores que os encontrados na literatura, podendo ser uma consequência da seleção dos pacientes estudados e também da genética e dos hábitos alimentares de nossa população. O polimorfismo MTHFR (metileno-tetraidrofolato redutase) C677T, que é bastante prevalente, está associado a hiper-homocisteinemia nas situações em que os níveis de ácido fólico estão baixos⁽⁶⁾. Isso associa a hiper-homocisteinemia aos hábitos que aumentam também os riscos de AVCI e resultam na diminuição dos níveis de folato e vitaminas

do complexo B, como tabagismo e dieta pobre em frutas e vegetais.

Nos últimos anos foram desenvolvidos diversos estudos prospectivos, na forma de ensaios clínicos randomizados de grande porte, para estudar o efeito da suplementação dietética com ácido fólico, vitamina B₆ e vitamina B₁₂ na redução dos níveis sanguíneos de homocisteína e conseqüente diminuição da ocorrência de infartos agudos do miocárdio (IAM) e AVC. Três desses estudos terminaram recentemente e tiveram seus resultados publicados: Vitamin Stroke Prevention (Visp)⁽³⁵⁾, Heart Outcomes Prevention Evaluation 2 (Hope-2)⁽³⁴⁾ e Norwegian Vitamin Trial (Norvit)⁽³⁾. Os três estudos concluíram que a redução nos níveis sanguíneos de homocisteína não foi acompanhada por diminuição no risco de ocorrência de IAM ou AVC, e que por isso não há benefício clínico proveniente do uso de suplementação dietética com ácido fólico, vitamina B₆ e vitamina B₁₂ na prevenção de IAM e AVC.

Ao analisar estes resultados, Loscalzo (2006) diz que a terapia vitamínica testada nos estudos possa ter efeitos adversos que superem os benefícios da diminuição dos níveis de homocisteína e sugere alternativas para a diminuição desses níveis, como intensificação da sua excreção urinária ou da sua conversão em cisteína no fígado⁽¹⁸⁾.

Selênio e vitamina E

Os resultados obtidos para o selênio seguiram a mesma tendência do trabalho de Chang *et al.*, que, estudando pacientes com AVC, não constataram diferença entre os níveis de selênio dos grupos paciente e controle, porém, em relação à vitamina E, houve diferença, pois eles encontraram valores menores de vitamina E no grupo de pacientes⁽⁸⁾. Mansoor *et al.*, que estudaram níveis de vitamina E em 65 pacientes com doença vascular periférica e 65 controles,

observaram valores mais altos de vitamina E no grupo de pacientes⁽¹⁹⁾, como aconteceu em nosso estudo.

A maioria dos estudos sobre vitamina E e selênio está relacionada ao seu uso como suplementação dietética para determinar seu efeito protetor. Entre eles podemos citar os de Blot *et al.*, que fizeram dois estudos randomizados de intervenção nutricional e verificaram que houve redução de 55% na mortalidade por doença cerebrovascular, a qual pode ser atribuída à ingestão de vitamina E e selênio⁽²⁾. O modelo do nosso estudo não permite avaliar se os níveis desses dois nutrientes foram alterados pelo AVCI, sendo possível que, após sua ocorrência, os pacientes tenham adotado hábitos mais saudáveis e acrescentado alimentos ricos em vitamina E e selênio à dieta.

Com relação ao selênio, os resultados encontrados na literatura são conflitantes. Salonen *et al.*, estudando doenças cardíacas na Finlândia, observaram valores de selênio ligeiramente menores em pacientes do que em controles, com aumento de 2% a 3% na morbidade em pacientes com valores de selênio sérico abaixo de 45 µg l⁻¹⁽²⁹⁾. Virtamo *et al.* (Finlândia) encontraram correlação inversa entre os níveis de selênio sérico e AVC, mas não acharam associação entre selênio e DCV⁽³⁸⁾. Kok *et al.* (Países Baixos) não acharam correlação entre selênio e mortalidade por DCV e doença cerebrovascular⁽¹⁶⁾. No Physicians Health Study (Estados Unidos) não foi observada diferença significativa nos níveis de selênio entre o grupo de participantes que tiveram infarto do miocárdio e o grupo formado por número igual de controles saudáveis, emparelhados por idade e hábitos de tabagismo⁽³²⁾.

Esses resultados conflitantes podem estar relacionados, em parte, às diferenças nos níveis médios de selênio sérico de populações de países diferentes. A ingestão de selênio é o fator que mais influencia seu nível sérico, e sua principal fonte é a água ingerida. Na Finlândia e em outros países de solo pobre em selênio, níveis menores de selênio sérico foram associados a morbidades⁽²⁹⁾, o que não foi observado em países em que a população tem assimilação intermediária de selênio, como os Países Baixos⁽¹⁶⁾. Nos Estados Unidos, as pesquisas não encontraram correlação entre níveis de selênio sérico e morbidades⁽³²⁾. Nesse país, os níveis de selênio sérico da população são mais altos, o que pode ser explicado pela suplementação dietética comumente adotada pela população, e que pode também elevar os níveis séricos de outros antioxidantes, como a vitamina E, reforçando a ação do selênio como antioxidante. Não foram encontrados dados sobre esse assunto referentes à população brasileira.

A análise dos resultados de dosagens de selênio deve ser feita com cuidado, pois uma única dosagem de selênio reflete a assimilação desse micronutriente dentro de um intervalo de tempo relativamente pequeno, que pode ser de semanas a poucos meses⁽³⁸⁾. Se a ingestão de selênio varia pouco no tempo, o nível sérico desse elemento é estável, mas se houver mudanças, poderá haver variação dos resultados obtidos em momentos diferentes. Além disso, níveis séricos de elementos-traço são indicadores fracos do *status* intracelular desses elementos, porque ele é determinado por diversos mecanismos independentes, que são parcialmente conhecidos. O desenho de futuros estudos deveria incluir indicadores do *status* crônico de selênio como sua dosagem em eritrócitos, trombócitos e/ou unhas do pé.

Cobre e ceruloplasmina

Com relação ao cobre, este estudo foi baseado nas dosagens de cobre sérico e ceruloplasmina. Ambos apresentaram valores mais altos no grupo paciente do que no controle. Mansoor *et al.* encontraram forte correlação positiva entre homocisteína e cobre em pacientes com doença vascular periférica⁽¹⁹⁾. Salonen *et al.*, ao estudarem a progressão da aterosclerose de carótida, encontraram evidências de efeito sinérgico na aterogênese da concentração aumentada de cobre e lipoproteínas de baixa densidade e concentração diminuída de selênio⁽²⁸⁾. Oster *et al.* verificaram que pacientes com cardiomiopatia dilatada apresentaram concentrações de cobre elevadas quando comparados aos controles⁽²⁴⁾. Manttari *et al.*, avaliando dados do Helsinki Heart Study, observaram que os níveis de ceruloplasmina foram maiores em homens de meia-idade dislipidêmicos do que em controles, com aumento contínuo e gradativo do risco de DCV relacionado ao aumento do nível de ceruloplasmina⁽²⁰⁾. Reunanen *et al.* encontraram forte associação entre aumento do cobre sérico e elevação da mortalidade por DCV e AVC⁽²⁶⁾. Não é provável que os resultados, mostrando risco aumentado de morte em pessoas com altas concentrações de cobre, sejam influenciados por desequilíbrio alimentar. Possivelmente são manifestações secundárias, não-específicas, de processos inflamatórios no organismo que poderiam ser confirmadas por estudos ecológicos de correlação.

Ferritina

Ferritina e ceruloplasmina são proteínas de fase aguda. A ferritina pode ser mais um marcador de DCV e AVC do que fator causal da patogênese da doença⁽²⁰⁾. Infecções, inflamações e infartos do miocárdio podem causar elevações transitórias dessa proteína. Existem evidências de que a ferritina está rela-

cionada à resposta antioxidante endógena que se segue a uma lesão tecidual, que consiste na quelação do ferro livre liberado no plasma como resultado da degradação da heme⁽¹⁵⁾.

O número de artigos publicados que encontraram associação entre ferro e DCV e/ou AVC é menor que o daqueles que não encontraram. Usando ferritina como o indicador de status de ferro corporal, três estudos observaram associação positiva: o de Salonen *et al.* (1992)⁽²⁷⁾, o de Kiechl *et al.* (1994) e o de Salonen *et al.* (1995) *apud* Meyers⁽²³⁾; enquanto nove encontraram associação negativa ou ausente: os de Manttari *et al.* (1994)⁽²⁰⁾, Magnusson *et al.* (1994), Van der Schouw *et al.* (1992), Aronow *et al.* (1993), Stampfer *et al.* (1993), Regnstrom *et al.* (1994), Solymoss *et al.* (1994), Moore *et al.* (1995) e Rauramaa R *et al.* (1994) *apud* Meyers⁽²³⁾. Existem no mínimo três explicações possíveis para estudos que demonstraram uma associação entre várias medidas de status de ferro e DCV e/ou AVC. Primeiro, o denominador comum pode ser o consumo de carne através de absorção aumentada de ferro hemático e/ou aumento do consumo de gorduras. Uma segunda possibilidade é que processos inflamatórios ou imunomediados possam alterar a síntese, o catabolismo ou a distribuição da ferritina. Assim, níveis elevados de ferritina associados a DCV e/ou a AVC poderiam ser um epifenômeno – uma consequência dos processos inflamatórios da aterosclerose. A última possibilidade é que realmente haja uma associação direta entre os níveis de ferro corporal e o risco de DCV e/ ou AVC.

Para testar a hipótese de ação pró e antioxidante dos elementos, os estudos também deveriam dosar outros nutrientes, como zinco e manganês. A deficiência de zinco está associada com um aumento de cobre e ferro devido a relações antagônicas entre esses metais. Elementos-traço têm potencial para induzir aterogênese. Em estudos *in vitro* é fácil isolar um único nutriente e estudar seu efeito numa doença. No entanto *in vivo* é preciso enfrentar a realidade e as consequências das interações entre nutrientes. É necessário passar do conceito de efeitos de um único nutriente para uma perspectiva global de equilíbrio. As doenças (AVC, DCV) podem não ser causadas por excesso ou deficiência de um único elemento, mas induzidas por uma combinação de deficiências e excessos de numerosos agentes potencialmente protetores ou aterogênicos.

Conclusão

A hiper-homocisteinemia é mais prevalente em pacientes com diagnóstico de AVCI do que em controles. Os níveis de vitamina E, cobre, ceruloplasmina e ferritina foram mais altos no grupo paciente do que no grupo controle, porém esses resultados não podem ser atribuídos à ocorrência de AVCI. A análise de selênio apresentou valores mais baixos para os pacientes quando comparados aos controles, mas a diferença não foi estatisticamente significativa.

Referências

1. ADAMS, R. D.; VICTOR, M. Doenças cerebrovasculares. In: ADAMS, R. D.; VICTOR, M. *Neurologia*. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1996. cap. 34, p. 481-6.
2. BLOT, W. J. *et al.* The Linxian trials: mortality rates by vitamin-mineral intervention group. *Am J Clin Nutr*, v. 62, suppl. 6, p. 1424S-6S, 1995.
3. BONAA, K. H. *et al.* Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, v. 354, p. 1578-88, 2006.
4. BOSTOM, A. G. *et al.* Nonfasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: the Framingham Study. *Ann Intern Med*, v. 131, n. 5, p. 352-5, 1999.
5. BOUSHEY, C. J. *et al.* A quantitative assesment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*, v. 274, n. 13, p. 1049-57, 1995.
6. BRATTSTRÖM, L. *et al.* Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: the result of a meta-analysis. *Circulation*, v. 98, n. 23, p. 2520-6, 1998.
7. BRATTSTRÖM, L. *et al.* Hyperhomocysteinaemia in stroke: prevalence, cause and relationship to type of stroke and stroke risk factors. *Eur J Clin Invest*, v. 22, n. 3, p. 214-21, 1992.
8. CHANG, C.Y. *et al.* Plasma levels of antioxidant vitamins, selenium, total sulfhydryl groups and oxidative products in ischemic-stroke patients as compared to matched controls in Taiwan. *Free Radic Res*, v. 28, n. 1, p. 15-24, 1998. Published erratum in *Free Rad Res*, v. 28, n. 2, following 239, 1998.
9. COOK, J. D. *et al.* Serum ferritin as a measure of iron stores in normal subjects. *Am J Clin Nutr*, v. 27, n. 7, p. 681-7, 1974.
10. EBERHARDT, R. T. *et al.* Endothelial dysfunction in a murine model of mild hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest*, v. 106, n. 4, p. 483-91, 2000.
11. EVERS, S. *et al.* Features, symptoms and neurophysiological findings in stroke associated with hyperhomocysteinemia. *Arch Neurol*, v. 54, n. 10, p. 1276-82, 1997.

12. GONZÁLEZ, S. et al. Serum selenium is associated with plasma homocysteine concentrations in elderly humans. *J Nutr*, v. 134, n. 7, p. 1736-40, 2004.
13. HIRANO, K. et al. Homocysteine induces iron-catalyzed lipid peroxidation of low density lipoprotein that is prevented by alpha-tocopherol. *Free Radic Res*, v. 21, n. 5, p. 267-76, 1994.
14. HULTBERG, B. et al. Protein binding of homocysteine and other thiols in HeLa cell cultures after addition of homocysteine and copper ions. *Clin Chim Acta*, v. 269, n. 2, p. 175-84, 1998.
15. IRIBARREN, C. et al. Lack of association between ferritin level and measures of LDL oxidation: the ARIC Study. *Atherosclerosis*, v. 139, n. 1, p. 189-95, 1998.
16. KOK, F. J. et al. Serum selenium, vitamin antioxidants and cardiovascular mortality: a 9-year follow-up study in the Netherlands. *Am J Clin Nutr*, v. 45, n. 2, p. 462-8, 1987.
17. LOSCALZO, J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest*, v. 98, n. 1, p. 5-7, 1996.
18. LOSCALZO, J. Homocysteine trials: clear outcomes for complex reasons. *N Engl J Med*, v. 354, p. 1629-32, 2006.
19. MANSOOR, M. A. et al. Correlation between plasma total homocysteine and copper in patients with peripheral vascular disease. *Clin Chem*, v. 46, n. 3, p. 385-91, 2000.
20. MANTTARI, M. et al. Serum ferritin and ceruloplasmin as coronary risk factors. *Eur Heart J*, v. 15, n. 12, p. 1599-603, 1994.
21. McCULLY, K.S. Homocysteine and vascular disease. *Nat Med*, v. 2, n. 4, p. 386-9, 1996.
22. McCULLY, K. S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol*, v. 56, n. 1, p. 111-28, 1969.
23. MEYERS, D. G. The iron hypothesis: does iron cause atherosclerosis? *Clin Cardiol*, v. 19, n. 12, p. 925-9, 1996.
24. OSTER, O. Trace element concentrations (Cu, Zn, Fe) in sera from patients with dilated cardiomyopathy. *Clin Chim Acta*, v. 214, n. 2, p. 209-18, 1993.
25. PERRY, I. J. et al. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British man. *Lancet*, v. 346, n. 8987, p. 1395-8, 1995.
26. REUNANEM, A. et al. Serum calcium, magnesium, copper and zinc and risk of cardiovascular death. *Eur J Clin Nutr*, v. 50, n. 7, p. 430-7, 1996.
27. SALONEN, J.T. et al. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern finnish men. *Circulation*, v. 86, n. 3, p. 803-11, 1992.
28. SALONEN, J.T. et al. Interactions of serum copper, selenium and low density lipoprotein cholesterol in atherogenesis. *BMJ*, v. 302, n. 6779, p. 756-60, 1991.
29. SALONEN, J.T. et al. Association between cardiovascular death and myocardial infarction and serum selenium in a matched-pair longitudinal study. *Lancet*, v. 2, n. 8291, p. 175-9, 1982.
30. SEPÚLVEDA-SÁNCHEZ, J.M. et al. Homocisteína y enfermedad cerebrovascular. *Rev Neurol*, v. 38, n. 4, p. 347-58, 2004.
31. SINATRA, S. T.; DeMARCO, J. Free radicals, oxidative stress, oxidized low density lipoprotein (LDL) and the heart: antioxidants and other strategies to limit cardiovascular damage. *Conn Med*, v. 59, n. 10, p. 579-88, 1995.
32. STAMPFER, M. J. et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA*, v. 268, n. 7, p. 877-81, 1992.
33. STARKEBAUM, G.; HARLAN, J. M. Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. *J Clin Invest*, v. 77, n. 4, p. 1370-6, 1986.
34. THE HEART OUTCOMES PREVENTION EVALUATION (HOPE) 2 INVESTIGATORS. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med*, v. 354, p. 1567-77, 2006.
35. TOOLE, J. F. et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death. The Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) Randomized Controlled Trial. *JAMA*, v. 291, n. 5, p. 565-75, 2004.
36. UPSTON, J. M. et al. Tocopherol-mediated peroxidation of lipoproteins: implications for vitamin E as potential antiatherogenic supplement. *FASEB J*, v. 13, n. 9, p. 977-94, 1999.
37. VILA, N. et al. Concentraciones plasmáticas de la homocisteína en pacientes con infarto cerebral isquémico. *Med Clin (Barc)*, v. 110, n. 16, p. 605-8, 1998.
38. VIRTAMO, J. et al. Serum selenium and the risk of coronary heart disease and stroke. *Am J Epidemiol*, v. 122, n. 2, p. 276-82, 1985.

Endereço para correspondência

Lillian Harboe Gonçalves
Rua Dom Joaquim Silvério, 448/403 – Coração Eucarístico
CEP 30535-620 – Belo Horizonte-MG
e-mail: lillianharboe@sarah.br