

Luciene de Souza Venâncio

**Indicadores nutricionais e níveis de homocisteína em pacientes com doença
arterial periférica**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Cirurgia e Ortopedia-Área de concentração: Bases Gerais da Cirurgia e Cirurgia Experimental, da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista-UNESP, para obtenção do título de Mestre

Orientador: Prof. Adjunto Winston Bonetti Yoshida

Colaborador: Prof. Titular Roberto Carlos Burini

BOTUCATU – SP

2002

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ELZA NUMATA

Venâncio, Luciene de Souza

Indicadores nutricionais e níveis de homocisteína em pacientes com doença arterial periférica / Luciene de Souza Venâncio. – 2002.

Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2002.

Orientador: Winston Bonetti Yoshida

1. Doenças vasculares periféricas – Aspectos nutricionais

CDD 616.3

Palavras-chave: Doença arterial periférica; Homocisteína; Estado nutricional

“Não devemos considerar acontecimentos felizes só os fatos de grande importância: os menores em aparência são muitas vezes mais influentes em nosso destino. O homem esquece facilmente o bem e lembra mais aquilo que o aflige. Se registrássemos diariamente os benefícios que recebemos sem os ter pedido, ficaríamos muitas vezes admirados de haver recebido tanto e humilhados pela nossa ingratidão.”

Allan Kardec

Esta dissertação é dedicada:

Aos meus pais, **Maria Inês e Iedo**, meus maiores exemplos de vida, coragem, inteligência e integridade. Obrigada por me darem as condições necessárias ao meu estudo, pelo apoio eterno e incondicional e por me amarem.

Aos meus irmãos, **Fabiane e Iedo**, pelo apoio, confiança e incentivo carinhoso, e por se orgulharem das minhas conquistas.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao Professor Adjunto **Winston Bonetti Yoshida**,

Pelo estímulo à realização deste trabalho e por todo incentivo dispensado durante esta jornada. Pela orientação sempre criteriosa, motivadora, competente e abnegada, e pelos conselhos sempre sábios. Ter sido orientada pelo professor Winston, mas que uma satisfação, para mim, é um orgulho.

Ao Professor Titular **Roberto Carlos Burini**,

Pela oportunidade e confiança depositada para realizar este trabalho e por ser o responsável pela introdução à minha formação científica. A você sou muito grata.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A **Deus**, por me abençoar com a vida, e por tudo o que Ele fez, tornando possível a minha caminhada até aqui.

Aos meus grandes, queridos, e eternos amigos, **Any, Erasmo, Karina, Letícia, Naime, Raquel e Sílvia**, pela preciosa amizade, carinho, cuidado, companheirismo e momentos inesquecíveis e felizes. Vocês moram no meu coração.

Ao **Marco Aurélio**, companheiro em todos os momentos, que tantas vezes deu forças e sempre incentivou a realização deste trabalho.

Aos meus **familiares**, e aos velhos e novos **amigos**, que mesmo distantes, me incentivaram em mais uma etapa de vida.

AGRADECIMENTOS

Ao **Professor Titular Francisco Humberto de Abreu Maffei**, exemplo a ser seguido como pessoa, médico e pesquisador. Agradeço imensamente o respeito, a oportunidade e a confiança que sempre demonstrou, e por ter me conduzido ao caminho da pesquisa.

A **Professora Doutora Aparecida Yooko Ota Angeleli**, pela preciosa amizade, por sua colaboração constante durante a elaboração deste trabalho. A sua experiência profissional e de vida tornou-me uma pessoa mais humana, mais competente e responsável.

Aos **Professores da Disciplina de Cirurgia Vascular** Dr. Sidnei Lastória, Dr. Hamilton de Almeida Rollo, Dra. Regina Moura, Dra. Mariângela Gianini, pelo fundamental apoio, amizade, carinho, respeito e colaboração nestes anos de convivência. A todos sou muito grata.

Aos **Residentes da Cirurgia Vascular** da UNESP pelo valioso apoio e colaboração na execução deste trabalho.

Aos **queridos pacientes** que aceitaram participar deste estudo, por colaborarem com a ciência e pela confiança depositada. Vocês fazem parte da minha vida.

A **UNESP**, ao **Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu** e ao **CeMeNutri**, por me oferecerem condições na realização deste trabalho.

Ao **Curso de Pós-graduação em Cirurgia**, no Programa de Bases Gerais da Cirurgia e Cirurgia Experimental, por acreditar e apoiar este trabalho.

Aos **Funcionários da Seção de Pós-graduação**, pela responsabilidade, carinho e sobre tudo, pela paciência e competência com que sempre me atenderam.

A **Simone B. Corvino Camargo, Lenice do Amaral e demais funcionários** do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), pelo auxílio e atenção nos momentos oportunos.

Aos **Funcionários e ex-funcionários do CeMeNutri**, Nelson, Sueli e Camila, pela amizade e coleta do sangue dos pacientes.

A **Equipe de Enfermagem** da Enfermaria de Cirurgia Vascular, pela convivência agradável e por serem sempre afetuosos, atenciosos e prestativos comigo, além de serem muito competentes.

A todos os amigos do **CeMeNutri**, pela amizade, incentivo e apoio.

Ao **Professor Doutor Adalberto Crocci**, pela convivência e pela criteriosa e paciente ajuda na realização dos testes estatísticos.

Aos **Bibliotecários da UNESP**, pelo companheirismo, auxílio e atenção em todos os momentos solicitados.

As **nutricionistas e aos funcionários** do Serviço de Nutrição do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), pelo apoio e amizade.

Aos **técnicos** e **funcionários** dos laboratórios de **Análises Clínicas** e do **Hemocentro** pela atenção dispensada e realização dos exames necessários .

A **Carlos Eduardo P. Borgatto** pela diagramação da dissertação, pela atenção e paciência sempre dispensadas.

A **biomédica** Maria Dorotéa Borges dos Santos, pela realização da dosagem da homocisteína.

A **FAPESP** que forneceu suporte financeiro para a realização deste trabalho.

Sumário

Lista de Tabelas.....	iii
Lista de Figuras.....	vi
Lista de Abreviaturas.....	ix
INTRODUÇÃO.....	1
OBJETIVOS.....	14
CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	16
Casuística.....	18
Métodos.....	20
Análise estatística.....	29
RESULTADOS.....	31
Dados demográficos.....	32
Avaliação Clínica.....	34
Avaliação do estado nutricional.....	38
Avaliação laboratorial.....	43
Avaliação da homocisteína total plasmática de jejum.....	45
Comparação entre homocisteína e estado clínico e nutricional nos pacientes com DAP.....	49
DISCUSSÃO.....	71
Casuística e métodos.....	72
Resultados.....	80
Considerações finais.....	115
CONCLUSÕES.....	116
RESUMO.....	118
SUMMARY.....	121
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	124
APÊNDICE.....	141

Lista de Tabelas

Tabela 1. Dados demográficos dos pacientes com DAP (n=40).....	33
Tabela 2. Avaliação clínica dos pacientes com DAP (n=40).....	35
Tabela 3. Índice de pressão tornozelo-braço (IPTB) dos pacientes com DAP (n=38).....	37
Tabela 4. Medicções utilizadas pelos pacientes com DAP (n=40).....	38
Tabela 5. Diagnóstico nutricional de acordo com o IMC dos pacientes com DAP (n=40)	39
Tabela 6. Avaliação antropométrica do estado nutricional dos pacientes com DAP (n=40)	40
Tabela 7. Avaliação antropométrica do estado nutricional dos pacientes com DAP (n=40)	41
Tabela 8. Consumo alimentar de macronutrientes pelo método do recordatório de 24 horas dos pacientes com DAP (n=40).....	42
Tabela 9. Consumo alimentar de vitaminas e metionina (+ cistina) pelo método do recordatório de 24 horas nos pacientes com DAP (n=40)	43
Tabela 10. Avaliação laboratorial dos pacientes com DAP (n=40).....	44
Tabela 11. Concentrações plasmáticas de homocisteína segundo o sexo em pacientes com DAP.....	46
Tabela 12. Hiperhomocisteinemia quanto à forma, nos pacientes com DAP.....	47
Tabela 13. Concentrações plasmáticas de homocisteína e faixa etária dos pacientes com DAP (n=40).....	48
Tabela 14. Concentrações plasmáticas de homocisteína e sexo dos pacientes com DAP.....	49
Tabela 15. Concentrações plasmáticas de homocisteína e faixa etária dos pacientes com DAP.....	50
Tabela 16. Concentrações plasmáticas de homocisteína e gravidade da DAP.....	51
Tabela 17. Concentrações plasmáticas de homocisteína e diagnóstico nutricional dos pacientes com DAP.....	52
Tabela 18. Concentrações plasmáticas de homocisteína e gordura corporal dos pacientes com DAP.....	53
Tabela 19. Concentrações plasmáticas de homocisteína e circunferência muscular do braço dos pacientes com DAP.....	54
Tabela 20. Concentrações plasmáticas de homocisteína e circunferência da cintura dos pacientes com DAP do sexo masculino.....	56
Tabela 21. Concentrações plasmáticas de homocisteína e circunferência da cintura dos pacientes com DAP do sexo feminino.....	57
Tabela 22. Concentrações plasmáticas de homocisteína e ingestão de proteína dos pacientes com DAP.....	58
Tabela 23. Concentrações plasmáticas de homocisteína e ingestão de metionina (+ cistina) dos pacientes com DAP.....	59

Tabela 24. Concentrações plasmáticas de homocisteína e ingestão de vitamina B ₆ dos pacientes com DAP.....	60
Tabela 25. Concentrações plasmáticas de homocisteína e ingestão de vitamina B ₁₂ dos pacientes com DAP.....	61
Tabela 26. Concentrações plasmáticas de homocisteína e ingestão de folato dos pacientes com DAP.....	62
Tabela 27. Concentrações plasmáticas de homocisteína e ingestão insuficiente das vitaminas B ₆ , B ₁₂ e folato dos pacientes com DAP.....	63
Tabela 28. Concentrações plasmáticas de homocisteína e glicose dos pacientes com DAP.....	64
Tabela 29. Concentrações plasmáticas de homocisteína e creatinina dos pacientes com DAP.....	65
Tabela 30. Concentrações plasmáticas de homocisteína e triacilglicerol dos pacientes com DAP.....	66
Tabela 31. Concentrações plasmáticas de homocisteína e colesterol total dos pacientes com DAP.....	67
Tabela 32. Concentrações plasmáticas de homocisteína e LDL-colesterol dos pacientes com DAP.....	68
Tabela 33. Concentrações plasmáticas de homocisteína e HDL-colesterol dos pacientes com DAP.....	70

Lista de Figuras

Figura 1. Distribuição dos pacientes com DAP de acordo com a faixa etária (anos)	33
Figura 2. Distribuição dos pacientes de acordo com o tipo de DAP entre os sexos.....	36
Figura 3. Distribuição dos pacientes com DAP de acordo com o diagnóstico nutricional.....	39
Figura 4. Distribuição dos indivíduos segundo as concentrações plasmáticas de homocisteína e sexo nos pacientes com DAP.....	46
Figura 5. Distribuição dos pacientes com DAP quanto à forma de hiperhomocisteinemia.....	47
Figura 6. Distribuição dos pacientes com DAP segundo as concentrações plasmáticas de homocisteína e faixa etária.....	48
Figura 7. Concentrações plasmáticas de homocisteína e sexo dos pacientes DAP.....	50
Figura 8. Concentrações plasmáticas de homocisteína e faixa etária dos pacientes com DAP.....	51
Figura 9. Concentrações plasmáticas de homocisteína e gravidade da DAP.....	52
Figura 10. Concentrações plasmáticas de homocisteína e diagnóstico nutricional dos pacientes com DAP.....	53
Figura 11. Concentrações plasmáticas de homocisteína e gordura corporal dos pacientes com DAP.....	54
Figura 12. Concentrações plasmáticas de homocisteína e circunferência muscular do braço (CMB) dos pacientes com DAP.....	55
Figura 13. Concentrações plasmáticas de homocisteína e circunferência da cintura (CC) dos pacientes com DAP do sexo masculino.....	56
Figura 14. Concentrações plasmáticas de homocisteína e circunferência da cintura (CC) dos pacientes com DAP do sexo feminino.....	57
Figura 15. Concentrações plasmáticas de homocisteína e ingestão de proteína dos pacientes com DAP.....	58
Figura 16. Concentrações plasmáticas de homocisteína e ingestão de metionina (+ cistina) dos pacientes com DAP.....	59
Figura 17. Concentrações plasmáticas de homocisteína e ingestão de vitamina B ₆ dos pacientes com DAP.....	60
Figura 18. Concentrações plasmáticas de homocisteína e ingestão de vitamina B ₁₂ dos pacientes com DAP.....	61
Figura 19. Concentrações plasmáticas de homocisteína e ingestão de folato dos pacientes com DAP.....	62
Figura 20. Concentrações plasmáticas de homocisteína e ingestão insuficiente das vitaminas B ₆ , B ₁₂ e folato dos pacientes com DAP.....	64
Figura 21. Concentrações plasmáticas de homocisteína e glicose dos pacientes com DAP.....	65
Figura 22. Concentrações plasmáticas de homocisteína e creatinina dos pacientes com DAP.....	66

Figura 23. Concentrações plasmáticas de homocisteína e triacilglicerol dos pacientes com DAP.....	67
Figura 24. Concentrações plasmáticas de homocisteína e colesterol total dos pacientes com DAP.....	68
Figura 25. Concentrações plasmáticas de homocisteína e LDL-colesterol dos pacientes com DAP.....	69
Figura 26. Concentrações plasmáticas de homocisteína e HDL-colesterol dos pacientes com DAP.....	70

γ GT	-	γ -glutamil transferase
ALT	-	Alamina amino transferase
AST	-	Aspartato amino transferase
AVC	-	Acidente vascular cerebral
CB	-	Circunferência braquial
CBS	-	Cistationina β sintase
CC	-	Circunferência da cintura
CMB	-	Circunferência muscular do braço
DAP	-	Doença arterial periférica
DCB	-	Dobra cutânea bicipal
DCSE	-	Dobra cutânea subescapular
DCSI	-	Dobra cutânea suprailíaca
DCT	-	Dobra cutânea tricipital
EDTA	-	Etilenodiaminotetracético
HAS	-	Hipertensão arterial sistêmica
HPLC	-	High Performance Liquid Chromatography
IAM	-	Infarto agudo do miocárdio
IMC	-	Índice de massa corporal
IPTB	-	Índice de pressão tornozelo/braço
MTHFR	-	Metilenotetrahidrofolato redutase
N ⁵ MTHF	-	N ⁵ metiltetrahidrofolato
TVP	-	Trombose venosa profunda

A aterosclerose é hoje a principal causa de morte em nosso país e no mundo, sendo responsável por 28,1% dos óbitos entre os brasileiros em 1998 (BRASIL, 2000) e 30,3% na população mundial em 1999 (WHO, 2000).

As lesões ateroscleróticas são responsáveis por 95% das coronariopatias, 85% das claudicações intermitentes dos membros inferiores e 75% dos acidentes vasculares cerebrais. De modo geral, na fase de claudicação intermitente, cerca de 60% dos indivíduos apresentam comprometimento simultâneo e importante dos setores coronariano e cerebrovascular, e aproximadamente 40% dos pacientes com doença vascular coronariana ou cerebral apresentam doença arterial periférica (TASC-TransAtlantic Inter-society Consensus, 2000).

A doença arterial periférica (DAP) que atinge a aorta, seus ramos e artérias dos membros, apresenta uma prevalência alta, afetando aproximadamente 29% de norte-americanos, e está associada a aumento da morbi-mortalidade por doenças cardiovasculares e cerebrovasculares (HIRSCH *et al.*, 2001). Em nosso meio, não se conhecem dados epidemiológicos referentes à sua incidência, mas estima-se que não deva ser diferente de outros países (LASTÓRIA & MAFFEI, 2002). Acredita-se que sua prevalência na população em geral seja subestimada pelo fato do processo aterosclerótico permanecer subclínico e assintomático por longo tempo (HIRSCH *et al.*, 2001).

Apesar de amplamente estudada em diversos aspectos, a aterosclerose não tem ainda sua etiopatogenia perfeitamente estabelecida, sendo considerada como doença multifatorial. A partir de estudos epidemiológicos, foram estabelecidas correlações entre a presença determinadas situações e a presença de aterosclerose. Essas situações constituem os chamados fatores de risco, que influenciam a evolução natural da aterosclerose, aumentando sua incidência e acelerando sua progressão (NCEP - National Cholesterol Education Program – ATP - Adult Treatment Panel III, 2001).

Alguns fatores de risco para a doença aterosclerótica são atualmente bastante conhecidos, como a idade, sexo, dislipidemia, hábito tabágico, hipertensão arterial, diabetes melito, obesidade e fatores genéticos ou história familiar de doença aterosclerótica (NCEP-ATP-III, 2001).

Entretanto, esses fatores de risco muitas vezes não são encontrados em pacientes portadores de DAP. Por isso, as recentes pesquisas buscam detectar novos indicadores de risco que possam estar envolvidos na gênese da aterosclerose. Dentre esses novos fatores, a homocisteína tem sido tema de várias publicações na literatura internacional.

A homocisteína foi descoberta por Vincent Du Vigneaud em 1932, que publicou um trabalho pioneiro sobre a importância desse aminoácido na bioquímica e na nutrição. Estudos posteriores em crianças com homocisteinúria mostraram associação entre a elevação da homocisteína sanguínea e fenômenos ateroscleróticos e tromboembólicos como infarto agudo do miocárdio, acidente

vascular cerebral, e morte precoce (MALINOW, 1994). Recentemente, a elevação moderada da homocisteína no sangue foi associada à doença vascular prematura em adultos (MALINOW, 1994).

A homocisteína é um aminoácido sulfurado, que apresenta um grupo sulfidril (SH) em sua estrutura. Este aminoácido não é um constituinte da dieta e não é formador de proteínas, mas é produzido exclusivamente como um produto intermediário do metabolismo intracelular da metionina alimentar (NYGARD *et al.*, 1999).

O metabolismo da homocisteína está situado entre duas vias metabólicas: a da remetilação e a da transulfuração (Figura 1). Na remetilação, a homocisteína adquire um grupo metil da N⁵ metiltetrahydrofolato (N⁵MTHF) ou da betaina para formar a metionina. A formação da N⁵MTHF é dependente da enzima metileno-tetrahydrofolato redutase (MTHFR). A reação com a N⁵MTHF ocorre em todos os tecidos e é dependente da vitamina B₁₂. Na via de transulfuração, que ocorre principalmente no fígado e nos rins, a enzima cistationina β sintase (CBS) liga a homocisteína com a serina para formar a cistationina por meio de uma reação irreversível, dependente de piridoxal fosfato (vitamina B₆), formando ao final a cisteína. Em condições metabólicas normais, há um rigoroso balanço entre a formação e a eliminação de homocisteína (SELHUB, 1999).

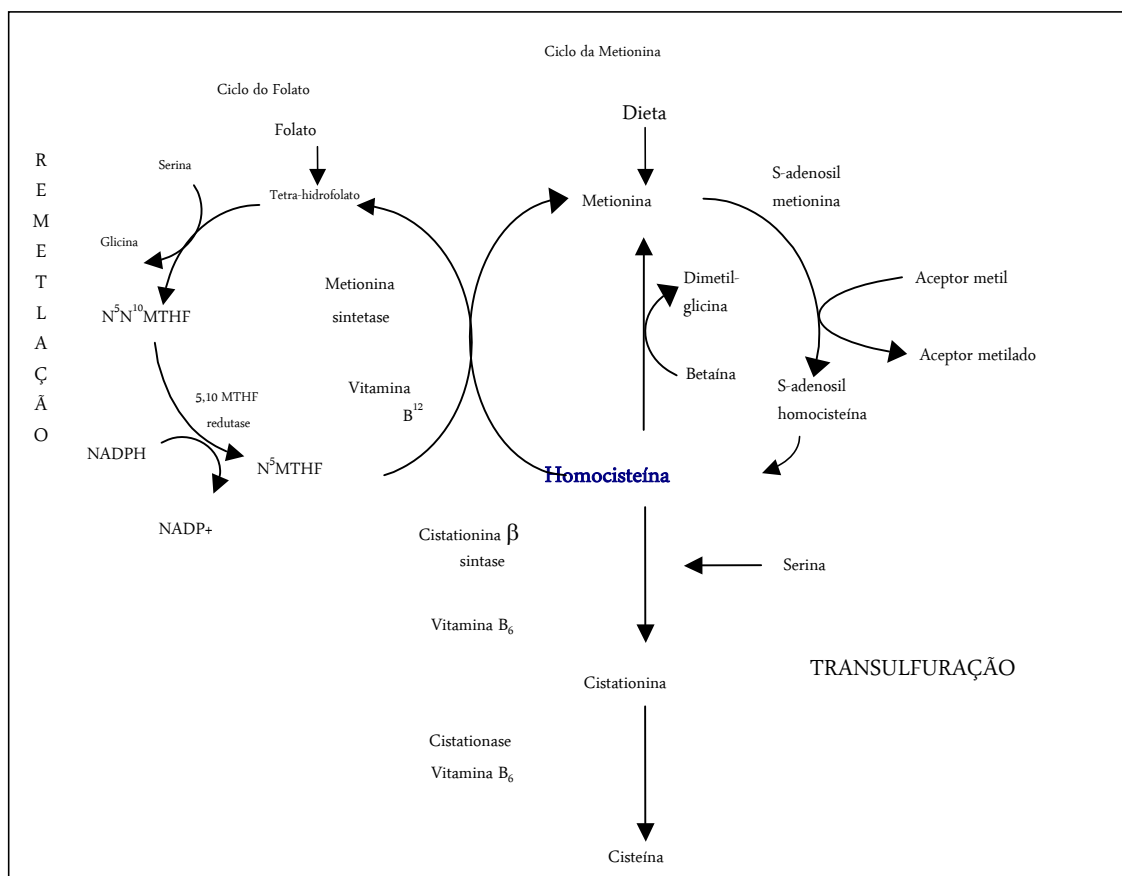


Figura 1. Representação esquemática das vias metabólicas da homocisteína. (Modificado de Rassoul *et al.*, 2000)

Nos tecidos animais, a homocisteína pode estar presente na forma reduzida, ou seja, com um grupo sulfidríla livre, embora em pequena quantidade. A maior parte ocorre no estado oxidado, sob a forma de homocistina (um dissulfeto da homocisteína), dissulfeto misto homocisteína-cisteína e homocisteína ligada a proteínas (principalmente albumina) por ligações dissulfeto. Todas essas espécies de homocisteína são chamadas conjuntamente de homocisteína total ou homocisteína plasmática (NYGARD *et al.*, 1999) (Figura 2).

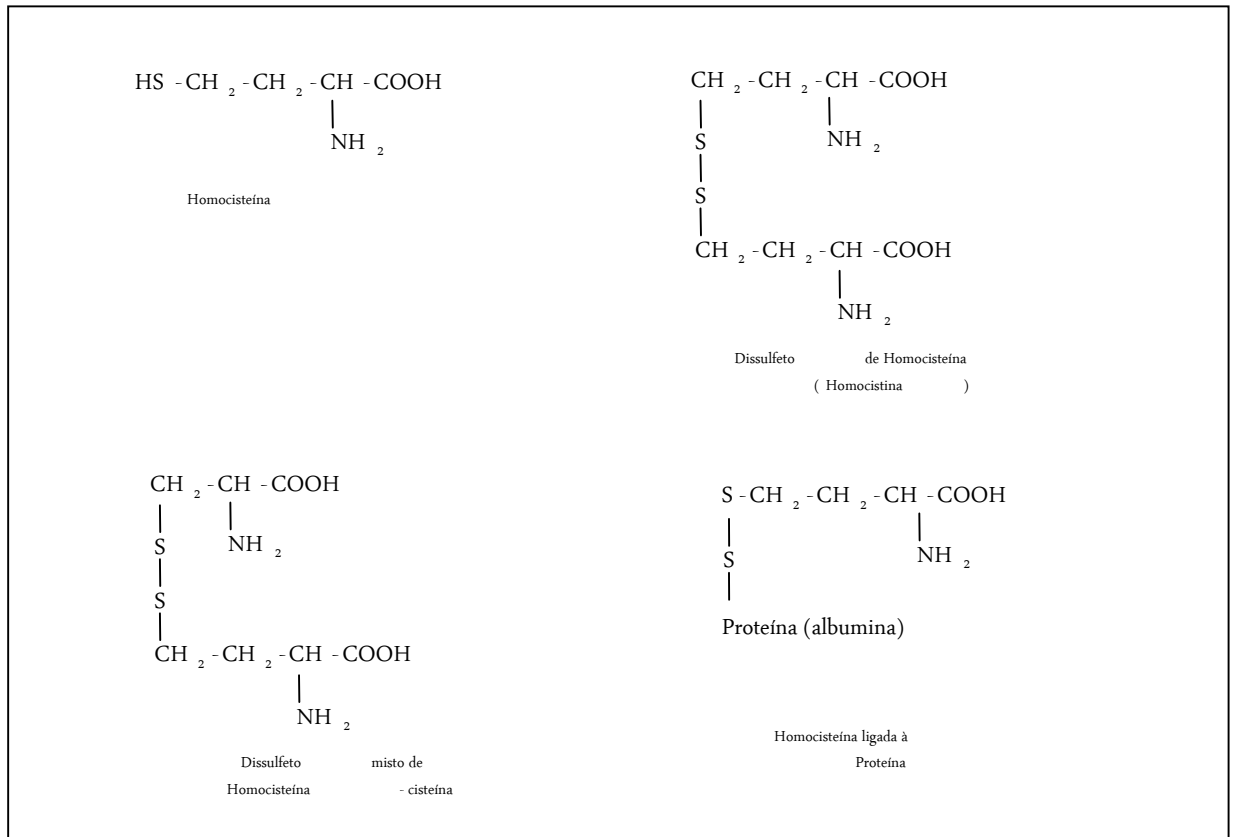


Figura 2. Espécies moleculares de homocisteína. (Segundo Malinow, 1994).

A concentração normal de homocisteína no plasma é de aproximadamente $10 \mu\text{mol/L}$, com variação entre 5 a $15 \mu\text{mol/L}$ (UELAND *et al.*, 1993), e acima destes valores caracteriza-se a hiperhomocisteinemia (MALINOW *et al.*, 1989). KANG *et al.* (1992) classificaram arbitrariamente a hiperhomocisteinemia nas formas grave, para concentrações maiores que $100 \mu\text{mol/L}$, intermediária para concentrações entre 31 e $100 \mu\text{mol/L}$ e moderada para concentrações entre 15 e $30 \mu\text{mol/L}$.

Inúmeras pesquisas epidemiológicas têm demonstrado que a elevação das concentrações sanguíneas de homocisteína possa ser um fator de risco independente para doença vascular coronariana (STAMPFER *et al.*, 1992; PANCHARUNITI *et al.*, 1994; ARNESEN *et al.*, 1995), cerebral (BRATTSTRÖM *et al.*, 1992; VERHOEF *et al.*, 1994) ou periférica (MALINOW *et al.*, 1989; KANG

et al., 1992; FERMO *et al.*, 1995; CALDWELL *et al.*, 1998), bem como para a trombose venosa (den HEIJER *et al.*, 1996). A hiperhomocisteinemia foi detectada em 28 a 30% dos pacientes com DAP (BOERS *et al.*, 1985; CLARKE *et al.*, 1991).

Alguns autores publicaram trabalhos caso-controle em que os níveis médios de homocisteína em pacientes com diversas manifestações de DAP mostraram-se significativamente superiores aos encontrados nos controles, como na claudicação intermitente (MÖLGAARD *et al.*, 1992), nas lesões íleo-femorais (MALINOW *et al.*, 1989), na Síndrome de Leriche (BRATTSTRÖM *et al.*, 1990), na estenose de carótida (MALINOW *et al.*, 1993; SELHUB *et al.*, 1995; SELHUB *et al.*, 1996) e no aneurisma de aorta abdominal (CALDWELL *et al.*, 1998; BRUNELLI *et al.*, 2000).

Apesar da grande quantidade de dados epidemiológicos a favor da relação entre hiperhomocisteinemia e aumento do risco para doenças vasculares (acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, doença arterial periférica e trombose venosa), os mecanismos pelos quais a hiperhomocisteinemia contribui para a aterogênese e trombogênese são apenas parcialmente compreendidos.

Estudos mostram que a agressão ao endotélio é um dos mecanismos pelo qual a homocisteína leva à lesão vascular. Trabalhos pioneiros *in vivo* realizados por HARKER *et al.* em 1974 e 1976, com primatas não humanos (babuíños), mostraram que a injeção intravenosa de homocisteína provocou a lesão endotelial (caracterizada pela descamação endotelial), proliferação de células musculares lisas e espessamento da camada íntima vascular, associada à reduzida meia vida plaquetária, com a rápida formação das lesões vasculares, similares às lesões ateroscleróticas precoces em humanos.

Estudos recentes, realizados em humanos e em animais, sugeriram que a hiperhomocisteinemia moderada alteraria a produção de óxido nítrico no endotélio, um potente inibidor plaquetário e vasodilatador. A homocisteína teria o efeito de diminuir a biodisponibilidade do óxido nítrico, de maneira dose-dependente, alterando sua síntese por inibição do óxido nítrico sintetase endotelial, o que provocaria eventos vasculares agudos, particularmente em indivíduos com outros fatores de risco (IKEDA *et al.*, 1999).

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 provocariam toxicidade vascular, proliferação de células musculares lisas, oxidação da fração LDL-colesterol, e estariam também ligados à formação de células espumosas e das estrias gordurosas, características de lesões ateroscleróticas (LOSCALZO, 1996).

Outros efeitos da homocisteína no endotélio vascular seriam as alterações das propriedades antitrombóticas. Estudos *in vitro* em células expostas a homocisteína demonstraram um aumento da atividade dos fatores de coagulação XII e V, redução da

ativação da proteína C, inibição do ativador de plasminogênio tecidual, redução da biodisponibilidade do óxido nítrico e prostaciclina, inibição da agregação plaquetária, aumento da atividade do fator de von Willebrand, inibição da expressão da trombosmodulina, indução da expressão do fator tecidual e supressão da expressão do heparan sulfato na parede vascular (WELCH & LOSCALZO, 1998). Todas essas alterações gerariam um ambiente trombogênico vascular com a ativação da cascata de coagulação e modificação do tônus vascular.

A variabilidade de ações da homocisteína apontada por estes estudos demonstra que ainda não há uma hipótese explicativa para os efeitos aterotrombogênicos da homocisteína .

As causas mais comuns de hiperhomocisteinemia na população em geral, estão relacionadas aos defeitos genéticos na codificação de enzimas ou, à deficiência de vitaminas que estão envolvidas no metabolismo da homocisteína. Dependendo da via metabólica defeituosa, a concentração de homocisteína pode variar. Um dano na via de remetilização, pode causar um aumento substancial na concentração de homocisteína plasmática de jejum, por deficiência de folato ou B₁₂, ou por defeito na codificação do gene da enzima MTHFR. Por outro lado, um dano na via de transulfuração, pode causar um leve aumento da homocisteína plasmática devido a um defeito na codificação genética da enzima CBS ou deficiência de vitamina B₆ (SELHUB, 1999).

A hiperhomocisteinemia genética é freqüentemente resultado da deficiência heterozigótica da CBS e MTHFR, que apresentam prevalências de 1 a 0,5% na população em geral, respectivamente (KANG, 1996), e estariam associados à ocorrência de hiperhomocisteinemia moderada e intermediária (MALINOW, 1994). A hiperhomocisteinemia grave é causada pela presença da homozigose para a deficiência da CBS, com incidência estimada em 1:335.000 mil nascimentos na população em geral. Neste caso, os pacientes apresentam quadro clínico caracterizado por homocisteinúria, doença vascular arterial e venosa prematura, retardo mental e anormalidades esqueléticas (REES & RODGERS, 1993). A deficiência homozigótica da enzima MTHFR (variante termolábil), presente em mais de 5% da população em geral e em 14 a 17% dos pacientes com doenças vasculares (KANG, 1996), pode resultar em hiperhomocisteinemia grave, e caracteriza-se pela presença de doença arterial prematura e tromboembolismo venoso, disfunção neurológica, retardo psicomotor e convulsões (REES & RODGERS, 1993).

A heterozigose para a enzima CBS foi verificada em 30% dos pacientes com DAP sintomática prematura estudados por BOERS *et al.* (1985), sendo que 28% destes pacientes apresentavam aumento dos níveis plasmáticos de homocisteína. A homozigose para a enzima MTHFR, foi verificada em 16,7% dos pacientes com DAP, os quais tinham níveis de homocisteína moderadamente aumentados (VERHOEFF *et al.*, 1998).

No Brasil, foi verificado que apenas 4% de 296 indivíduos eram homozigotos para a variante termolábil da enzima MTHFR, mas nenhuma correlação com os níveis plasmáticos de homocisteína foi estudada (ARRUDA *et al.*, 1997).

Algumas situações patológicas podem cursar com alto nível de homocisteína circulante. Em pacientes com redução da função renal, a homocisteína está inversamente relacionada à creatinina sérica, e os níveis de homocisteína são consistentemente elevados em pacientes sob hemodiálise (KANG *et al.*, 1983). Em algumas doenças crônicas como a psoríase grave, doenças hepáticas, anemia, alguns tipos de câncer e doença de Alzheimer foi também observado hiperhomocisteinemia (UELAND & REFSUM, 1989). Medicamentos que interagem com o metabolismo do folato, como os corticóides, ciclosporinas, anticonvulsivantes e diuréticos, ou com o da vitamina B₁₂, como o óxido nítrico, também podem resultar em hiperhomocisteinemia moderada ou intermediária (MALINOW, 1994).

Alguns outros fatores têm sido relacionados com o aumento na concentração plasmática da homocisteína. Sabe-se que os níveis de homocisteína encontrados em homens e mulheres menopausadas são, em geral, mais elevados que nas mulheres não menopausadas (BOERS *et al.*, 1983; RIDKER *et al.*, 1999), e ocorre aumento progressivo da homocisteína com a idade em ambos os sexos (BOUSHEY *et al.*, 1995; NYGARD *et al.*, 1995; GRAHAM *et al.*, 1997; SELHUB *et al.*, 1999; FUKAGAWA *et al.*, 2000). A diminuição da produção ou na atividade enzimática do metabolismo da homocisteína, declínio fisiológico na função renal, diminuição da biodisponibilidade de vitaminas como folato, B₆ e B₁₂, bem como a redução dos níveis de estrógeno em mulheres menopausadas, podem explicar este fenômeno (ZACARIAS-CASTILLO *et al.*, 2001).

Outro aspecto a ser considerado quanto à elevação da concentração de homocisteína é a influência de fatores relacionados ao estilo de vida. O hábito tabágico, a inatividade física, o consumo excessivo e crônico de bebida alcoólica e café, e a presença de fatores de risco conhecidos para doença vascular arterial, incluindo hipertensão arterial, nível elevado de colesterol total e LDL-c, nível reduzido de HDL-c e obesidade, podem estar associados ao aumento da homocisteína em adultos (NYGARD *et al.*, 1995; NYGARD *et al.*, 1998; JACQUES *et al.*, 2001). Em condições de resistência insulínica, como no diabetes tipo 1 e 2, a associação com hiperhomocisteinemia ainda é controversa (MALINOW, 1994).

Dentre as causas não genéticas de hiperhomocisteinemia, o estado nutricional parece ser o parâmetro mais importante na regulação da concentração da homocisteína. Merecem destaque as alterações nutricionais relacionadas à deficiências das vitaminas B₁₂, B₆ e folato, que são cofatores no metabolismo da homocisteína (KANG *et al.*, 1988). Essas deficiências são altamente prevalentes e podem acometer muitos casos de hiperhomocisteinemia moderada. A concentração plasmática de homocisteína está inversamente relacionada aos níveis sanguíneos de folato, vitamina B₆ e B₁₂ (SELHUB *et al.*, 1999) e à ingestão dessas vitaminas (SELHUB *et al.*, 1993; BOUSHEY *et al.*, 1995; GRAHAM *et al.*, 1997). Por ocasião do 20º exame do estudo epidemiológico de Framingham, cerca de 30% dos 1.160 idosos avaliados (67-96 anos) apresentavam aumento moderado de homocisteína (> 14 µmol/L), e dois terços ou 67% desses casos de hiperhomocisteinemia foram atribuídos à concentrações plasmáticas e hábitos dietéticos inadequados em relação a uma ou mais vitaminas do complexo B (SELHUB *et al.*, 1993).

Alguns aminoácidos também parecem ser fatores importantes no controle do metabolismo da homocisteína. Ingestão excessiva (aguda ou crônica) de metionina e proteína podem aumentar a síntese de homocisteína e aumentar sua concentração plasmática em níveis moderados (GUTTORMSEN *et al.*, 1994).

Considerando o exposto acima, presume-se que a prevalência de hiperhomocisteinemia deva ser alta em pacientes com DAP e possa constituir-se em fator de risco para o aparecimento de doenças vasculares. Este estudo se justifica por propor tal investigação em um grupo de indivíduos com DAP atendidos no Serviço de Cirurgia Vascular desta instituição. Sendo a homocisteína uma substância cujo metabolismo é influenciado principalmente por fatores nutricionais, sugere-se a necessidade de se estudar e compreender o papel destes fatores em um grupo de indivíduos com DAP.

Objetivos

Objetivos Gerais

Tendo em vista que a DAP é uma enfermidade prevalente, em que a aterosclerose é uma das principais causadoras, o presente trabalho foi realizado com a finalidade de estudar a frequência de hiperhomocisteinemia em pacientes com DAP atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP) e verificar a existência de associação entre concentrações plasmáticas de homocisteína e indicadores relacionados ao estado nutricional (antropométrico, dietético e laboratorial) nesse grupo de pacientes.

Objetivos Específicos

- ❖ Verificar a existência de associação entre as concentrações plasmáticas de homocisteína e a gravidade da DAP;
- ❖ Verificar a existência de associação entre as concentrações plasmáticas de homocisteína e indicadores antropométricos do estado nutricional de indivíduos portadores de DAP;
- ❖ Verificar a existência de associação entre as concentrações plasmáticas de homocisteína e o consumo alimentar das vitaminas B₁₂, B₆, folato e aminoácido metionina (+ cistina) em indivíduos portadores de DAP;
- ❖ Verificar a existência de associação entre as concentrações plasmáticas de homocisteína e dados laboratoriais bioquímicos em indivíduos portadores de DAP;

Casuística e Métodos

Este estudo foi conduzido por equipe multiprofissional e todos os indivíduos que participaram foram informados em detalhes sobre os procedimentos a que seriam submetidos e assinaram documento de anuência de sua participação e concordância da realização do mesmo (Apêndice A), conforme Resolução n^o196/96 sobre “Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho de Saúde do Ministério da Saúde”. O projeto para este estudo foi submetido à apreciação do Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), com parecer favorável para sua realização.

Consistiu em estudo transversal (*cross-sectional*) realizado na Enfermaria e Ambulatório de Claudicação da Disciplina de Cirurgia Vascular Periférica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), que envolveu quarenta (40) indivíduos com doença arterial periférica.

Com base na estimativa do volume de atendimento médico mensal no ambulatório de claudicação (16 a 20 indivíduos), e no período médio de permanência hospitalar ($20,63 \pm 10,47$ dias), foi calculado o tamanho amostral, tendo sido estabelecido o número mínimo de 40 indivíduos. O levantamento de todos os dados foi realizado sempre pela mesma pesquisadora.

CASUÍSTICA

Para atender aos objetivos propostos, foram avaliados quarenta (40) indivíduos com DAP sintomáticos, dos quais 11 encontravam-se hospitalizados e 29 foram atendidos no Ambulatório de Claudicação, do Serviço de Cirurgia Vascular Periférica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP). Os indivíduos atendidos no ambulatório foram convocados por meio de envio postal de carta para comparecimento em data e hora estipuladas. Dos 41 indivíduos convocados ambulatorialmente, 29 compareceram e aceitaram participar do estudo. As informações a respeito da avaliação clínica dos mesmos, relativas aos últimos 30 dias, foram obtidas do prontuário médico.

Tratava-se de 24 homens e 16 mulheres com idade variando entre 22 e 78 anos ($60,25 \pm 11,48$ anos). O diagnóstico de DAP foi realizado mediante a história clínica, exame físico e índice de pressão tornozelo/braço (IPTB).

Critérios de Inclusão

Foram incluídos indivíduos:

- ❖ Com idade superior a 18 anos;
- ❖ Portadores de doença arterial periférica, objetivamente confirmada;
- ❖ Concordantes em participar do estudo, assinando um termo de consentimento livre e esclarecido.

Critérios de Exclusão

Foram excluídos indivíduos:

- ❖ Não concordantes em participar do estudo;
- ❖ Com dificuldade e/ou impossibilidade de deslocamento ao hospital;
- ❖ Com cirurgia importante planejada durante o período do estudo;
- ❖ Portadores de amputações prévias;
- ❖ Com enfermidade hepática conhecida clinicamente importante e/ou elevação persistente dos níveis sanguíneos de aspartato amino transferase (AST), alanina amino transferase (ALT) e γ -glutamil transferase (γ GT);
- ❖ Com enfermidade renal conhecida clinicamente importante e/ou elevação persistente dos níveis sanguíneos de creatinina e uréia;
- ❖ Em gestação;
- ❖ Com diagnóstico de câncer ou outras enfermidades com proliferação celular;
- ❖ Recebendo alimentação artificial, via parenteral ou enteral.

Os dados investigativos destes indivíduos foram registrados em um protocolo, conforme modelo anexado (Apêndice B).

MÉTODOS

Para a caracterização dos participantes do estudo, foram obtidas informações sobre sexo, idade, raça, ocupação e procedência.

Avaliação Clínica

A avaliação clínica dos indivíduos com DAP, foi realizada pela equipe médica do Serviço de Cirurgia Vascular para diagnóstico do tipo de DAP. Por meio de exame clínico dirigido ao sistema vascular, os pulsos de cada artéria periférica foram pontuados entre 0 e 4, conforme a sua amplitude (MAFFEI *et al.*, 2002).

Classificaram-se os indivíduos com DAP, pela sintomatologia, nos graus 0 a III segundo RUTHERFORD (1995) (Quadro 1).

Grau	Categoria	Quadro Clínico
0	0	Assintomático
I	1	Claudicação leve
	2	Claudicação moderada
	3	Claudicação severa
II	4	Dor em repouso
III	5	Perda tecidual pequena
	6	Perda tecidual grande

Quadro 1. Classificação clínica da isquemia de membros.
(Maffei *et al.*,2002)

Com Doppler ultrassom (Imbracrios-Direcional-DD 702-portátil) e aparelho de pressão de mercúrio (Oftec), foi determinado o índice de pressão tornozelo-braço (IPTB) obtido da relação entre a maior pressão sistólica da artéria-alvo (tibial, poplíteia, pediosa) e a maior pressão sistólica da artéria braquial, que avalia a repercussão hemodinâmica produzida pelo processo isquêmico (VAN BELLEN, 2002). Assim, foram considerados indivíduos com comprometimento isquêmico, aqueles com IPTB de cada membro igual ou inferior a 0,90 (TASC, 2000).

Buscou-se ainda investigar o hábito tabágico e doenças associadas com comprovação clínica e laboratorial documentadas nos prontuários, tais como doenças do aparelho circulatório, respiratório e doenças endócrinas.

Os medicamentos utilizados pelos pacientes foram registrados no protocolo e foram agrupados de acordo com a ação farmacológica que exercem no organismo.

Avaliação do Estado Nutricional

A avaliação nutricional dos indivíduos com DAP, foi realizada mediante protocolo específico que envolveu aspectos antropométricos, dietéticos e bioquímico-hematimétricos.

Avaliação Antropométrica

A avaliação antropométrica constou das determinações de peso corporal, estatura, cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC), dobras cutâneas triceptal, bicipital, subescapular e suprailíaca, gordura corporal (%), circunferência braquial, circunferência da cintura (CC) e cálculo da circunferência muscular do braço (CMB):

- ❖ **Peso corporal-(Kg)** - obtido em balança antropométrica de plataforma (Filizola, S.P.) com precisão de 0,1 Kg, com o doente descalço e o mínimo de vestimenta, no período da manhã. A balança foi calibrada a cada medida (WAITZBERG & FERRINI, 2000).
- ❖ **Estatura-(m)** - medida em balança antropométrica de plataforma (Filizola, S.P.) com precisão de meio centímetro (0,5 cm), estando o doente descalço, de pés juntos, a cabeça ereta em plano vertical, e o esquadro móvel pousado suavemente sobre ela (WAITZBERG & FERRINI, 2000).
- ❖ **Índice de Massa Corporal (IMC-Kg/m²)** - calculado a partir das medidas do peso e estatura pela fórmula: $IMC = \text{peso} / \text{estatura}^2$ (CRONK & ROCHE, 1982).
- ❖ **Dobras cutâneas-(mm)** - determinadas mediante uso de adipômetro apropriado (LANGE SKINFOLD CALIPER –Beta Technology inc. – Cambridge – MA) de pressão constante de 10g/mm³ na superfície de contato. Foram tomadas três medidas, utilizando-se o valor médio entre os dois valores mais próximos (BLACKBURN & HARVEY, 1982).
 - Dobra cutânea triceptal (DCT) e Dobra cutânea bicipital (DCB): obtidas no ponto médio do braço não dominante, em extensão, no ponto equidistante entre o acrômio e o olécrano, respectivamente sobre o tríceps e bíceps, fazendo-se o pregueamento da pele e do tecido subcutâneo paralelamente ao eixo longitudinal do braço (FRISANCHO, 1981).
 - Dobra cutânea subescapular (DCSE): medida a 1 cm abaixo do ângulo inferior da escápula, do mesmo lado da medida da DCT, observadas as linhas de forças naturais da pele (CRONK & ROCHE, 1982).
 - Dobra cutânea suprailíaca (DCSI): obtida 1 cm acima da crista ilíaca ântero-superior, no prolongamento da linha axilar média, do mesmo lado da medida da DCT, paralelamente ao eixo sagital do abdome (WAITZBERG & FERRINI, 2000).
- ❖ **Gordura Corporal (%)** - calculada pela soma algébrica das quatro dobras cutâneas. O cálculo da gordura corporal (%G), determinado pela somatória das 4 dobras cutâneas, foi efetuado pelo método de DURNIN & WOMERSLEY (1974), adotando-se, como intervalos de normalidade, os valores entre 15 e 18% de gordura corporal para o sexo masculino e 20 e 25% para o sexo feminino. A obtenção dessas medidas reflete a estimativa da quantidade de gordura subcutânea total.

- ❖ **Circunferência Braquial (CB - cm)** - medida no mesmo local de onde se obteve a DCT, com auxílio de fita métrica, de celulose, inextensível, estando o braço em posição de repouso (FRISANCHO, 1981).
- ❖ **Circunferência Muscular do Braço (CMB - cm)** - calculada pela fórmula: $CMB = CB - (DCT \times 0,314)$, de acordo com o proposto por Frisancho, 1981 e pode ser considerada indicativa da massa muscular.
- ❖ **Circunferência da Cintura (CC - cm)** – com o auxílio de fita métrica, e o paciente em posição ereta, com abdome relaxado e no plano vertical, a medida foi feita na menor circunferência entre as costelas e a crista ilíaca. Como valores de referência, utilizou-se o proposto pela NCEP-ATP III (2001), que estabelece, como risco para doenças vasculares, valores superiores a 102 cm para homens e 88 cm para mulheres.

O diagnóstico nutricional dos participantes do estudo foi realizado mediante os valores de IMC, conforme proposição da World Health Organization - WHO, 1998 (Quadro 2).

Diagnóstico Nutricional	IMC (Kg/m ²)
Magreza grave	< 16
Magreza moderada	16 – 16,9
Magreza leve	17 – 18,4
Eutrofia	18,5 – 24,9
Sobrepeso	25 – 29,9
Obesidade Grau I	30 – 34,9
Obesidade Grau II	35 – 39,9
Obesidade Grau III	≥ 40

Quadro 2: Classificação nutricional segundo o IMC. (WHO, 1998).

Avaliação do Consumo Alimentar

Para avaliação do consumo alimentar, foi aplicado individualmente o método retrospectivo do recordatório de 24 horas sempre pela mesma pesquisadora.

O método teve por objetivo obter informações quantitativas do consumo alimentar em curto prazo, de forma que foram registrados todos os alimentos e bebidas ingeridas durante período de 24 horas (dia anterior, desde o desjejum até a ceia). Registrou-se ainda a hora, local e a quantificação em medidas caseiras (colheres, xícaras, copos, pratos, etc).

A fim de aumentar a confiabilidade das medidas caseiras relatadas pelos entrevistados foi utilizado, como material de apoio, o manual de registro fotográfico para inquéritos dietéticos (ZABOTTO *et al.*, 1996).

De posse dos dados do recordatório de 24 horas, as medidas caseiras foram convertidas em g ou ml para o cálculo das calorias totais, carboidratos, proteínas, lipídios, metionina (+ cistina), folato, vitamina B₁₂ e vitamina B₆ através do Programa de Apoio à Nutrição – Versão 2.5 – do Centro de Informática em Saúde Pública da Escola Paulista de Medicina.

Os valores obtidos de consumo da vitamina B₁₂, B₆, folato e calorias, foram comparados posteriormente, com as cotas dietéticas diárias preconizadas pela Food and Nutrition Board (FNB), as RDA's (Recommended Dietary Allowances), de acordo com a faixa etária; as necessidades diárias de metionina (+ cistina) de acordo com a FAO/WHO (World Health Organization); e as variáveis percentuais protéicas, lipídicas e de carboidratos conforme a NCEP – ATP III (2001) (Quadro 3).

Nutriente	Necessidade diária recomendada (unidade)		Referência
	Homens	Mulheres	
<i>Micronutrientes</i>			
Folato	200 µg	180 µg	RDA, 1989
Vitamina B ₁₂	2 µg	2 µg	RDA, 1989
Vitamina B ₆	2 mg	1,6 mg	RDA, 1989
Metionina + cistina	13 mg/Kg de peso corporal		FAO/WHO, 1985
<i>Macronutrientes</i>			
Energia	2300 calorias	1900 calorias	RDA, 1989
Carboidrato	50 a 60% do total calórico		NCEP-ATP III, 2001
Proteína	15% do total calórico		NCEP-ATP III, 2001
Lípido	25 a 35% do total calórico		NCEP-ATP III, 2001

Quadro 3: Necessidades dietéticas diárias recomendadas.

Avaliação Laboratorial

Para as avaliações hematimétricas e bioquímicas sanguíneas nos indivíduos com DAP, foi realizada a colheita de sangue (8 ml) em veia periférica, com punção única, no sistema fechado a vácuo (Vacutainer®) pela manhã, após período de repouso e jejum de oito a doze horas.

Avaliação Hematimétrica

Foi determinada pela realização de hemograma completo, compreendendo hemoglobina, hematócrito e contagem linfocitária total (CLT) por método automático em aparelho CELL-DYN modelo 3.500-R (Abbott). Estas determinações foram

obtidas no Laboratório de Hematologia da Divisão Hemocentro do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP).

Os valores dos exames hematimétricos obtidos foram comparados aos padrões de normalidade adotados pelo laboratório.

Avaliação Bioquímica

Foram dosados os níveis séricos de glicose, colesterol total, triacilglicerol, HDL-colesterol e albumina pelo método enzimático colorimétrico automatizado em aparelho RA-XT (Technicon®-EUA). A fração LDL-colesterol foi calculada segundo a fórmula de FRIEDEWALD *et al.* (1972): LDL-colesterol = Colesterol Total – (triacilglicerol/5 + HDL-colesterol), para valores de triacilglicerol até 400 mg/dL.

Para avaliação da função hepática, verificou-se os níveis séricos de aspartato amino transferase (AST), alanina amino transferase (ALT) e γ -glutamil transferase (γ GT), por método cinético ultravioleta, automatizado em aparelho RA-XT (Technicon®-EUA). Para avaliação da filtração glomerular, uréia e creatinina, foi utilizado o método de química seca automatizado em aparelho VITROS-750 XRC (Johnson & Johnson-Clinical Diagnostics-EUA).

Os valores dos exames de colesterol total, triacilglicerol, HDL-colesterol e LDL-colesterol, foram comparados aos descritos pela NCEP-ATP III (2001). Os outros exames bioquímicos obtidos foram comparados aos padrões de normalidade adotados pelo laboratório.

As dosagens laboratoriais foram realizadas no Laboratório de Bioquímica do Setor de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP).

Avaliação da Homocisteína Total Plasmática de Jejum

Após 10 a 12 horas de jejum noturno, foi realizada a colheita de sangue em veia periférica em tubo de 3 ml contendo etilenodiaminotetracético (EDTA) para dosagem de homocisteína total plasmática. O plasma foi identificado e após centrifugação refrigerada (4°C) as amostras foram congeladas a -70°C até a realização das dosagens. As análises das concentrações de homocisteína total foram realizadas no Centro de Metabolismo e Nutrição (CeMeNutri) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP) por Cromatografia Líquida de Alta Precisão (High Performance Liquid Chromatography-HPLC) da Shimadzu (LC-10AD) através de derivatização pré-coluna com SBD-F (ácido 7-fluorobenzo 2-oxa-1,3-

diazol-4 sulfônico) e posterior detecção por fluorescência (UV-VIS-Shimadzu CTO-10A – monitor Shimadzu RF-535), segundo padronização proposta por ARAKI & SAKO (1987) modificada por UBBINK *et al.* (1991).

A técnica para análise das concentrações de homocisteína em HPLC adotada pelo CeMeNutri, passou por um processo de preparação que envolveu 3 etapas: redução, precipitação das proteínas e derivatização. A etapa de redução consistiu em adicionar 300 µL de plasma em 30 µL de tri-n-butilfosfina em dimetilformamida (10%) para incubação a 4 °C por 30 minutos. Esse procedimento permitiu a redução e a liberação dos tióis ligados às proteínas.

A precipitação das proteínas foi obtida pelo acréscimo de 300 µL de ácido tricloroacético 10% (contendo 1 mmol/L de EDTA) e posterior centrifugação.

A derivatização consistiu em retirar 100 µL de sobrenadante da centrifugação e adicionado 20 µL de hidróxido de sódio (1,55 mol/L), 250 µL de tampão borato (0,125 mol/L – pH 9,5 – contendo 4 mmol/L EDTA) e 100 µL de ácido 7-fluorobenzo 2-oxa-1,3-diazol-4 sulfônico (SBD-F) (1mg/ml dissolvido em tampão borato) e incubado a 60 °C por 1 hora. Subseqüentemente uma alíquota de 20 µL foi injetada no HPLC, em coluna LC-18 (150 mm x 4,6 mm I.D.) no cromatógrafo.

A fase móvel foi composta por tampão fosfato (0,1 mol/L – pH 2,1) contendo 4% de acetonitrila, sob fluxo de 2mL/minuto, com detector de fluorescência ajustado para excitação a 385 nm e emissão a 515 nm .

Os padrões foram preparados com tampão borato 0,1 M (pH 9,5) contendo 2 mmol/L de EDTA.

Os níveis normais de homocisteína total foram definidos entre 5 e 15µmol/L, conforme UELAND *et al.* (1993).

Análise Estatística

Foram empregadas provas estatísticas para análise das variáveis quanto à simetria. Aquelas com distribuição simétrica, foram calculados os valores médios e os desvios padrão. As variáveis com distribuição assimétrica, os valores foram expressos por mediana e intervalos interquartis.

Para a análise dos resultados de comparação entre os pacientes quanto à idade, sexo e concentração de homocisteína, foi aplicada a prova não paramétrica de Mann Whitney para duas amostras independentes.

Para realizar a análise estatística, foi necessário classificar os 40 pacientes, de acordo com as concentrações plasmáticas de homocisteína: aqueles com valores plasmáticos $\leq 15 \mu\text{mol/L}$ foram classificados como normohomocisteinêmicos, e $>15 \mu\text{mol/L}$ hiperhomocisteinêmicos. Foram aplicadas as seguintes provas:

- ✦ Prova não paramétrica de Qui-quadrado para tabelas 2 x 2 ou Teste Exato de Fisher (casos com frequências esperadas baixas) com a finalidade de comparar os grupos com normohomocisteinemia e hiperhomocisteinemia quanto às frequências relacionadas à idade, sexo, gravidade da DAP, variáveis antropométricas da composição corporal, dados laboratoriais bioquímicos e de consumo alimentar.

Para todas as análises estatísticas as diferenças foram consideradas quando $p \leq 0,05$, onde p é a probabilidade de erroneamente concluir pela significância (CURI, 1998).

Empregou-se, para as análises, o pacote estatístico Sigma Stat for Windows, versão 2.0, da Jandel Statistical Software.

Resultados

Foi feito um estudo transversal (*cross-sectional*) com indivíduos portadores de DAP objetivamente confirmada, atendidos na Enfermaria de Cirurgia Vascular e no Ambulatório de Claudicação da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), que de acordo com o mencionado no item Casuística e Métodos, foi estabelecido o tamanho amostral correspondente a 40 pacientes.

Dados Demográficos

A Tabela 1 mostra os dados demográficos dos pacientes portadores de DAP. Vinte e quatro (60%) pacientes eram do sexo masculino e 16 (40%) do sexo feminino. A idade variou entre 22 e 76 anos, com mediana de 61 anos. A Figura 1 mostra a distribuição dos pacientes de acordo com as faixas etárias. A maioria dos pacientes (55%) apresentava mais de 60 anos de idade.

A população foi constituída predominantemente de indivíduos da raça branca (92,5%), profissionalmente inativos (60%) e procedentes de outras cidades (67,5%) próximas ao local do estudo.

Tabela 1. Dados demográficos dos pacientes com DAP (n=40)

VARIÁVEIS	RESULTADOS	
	n	%
SEXO		
Masculino	24	60
Feminino	16	40
IDADE (anos)		
Mediana	61	-
Percentis 25 e 75	51 - 70	
RAÇA		
Branca	37	92,5
Não branca	3	7,5
OCUPAÇÃO		
Aposentados	24	60
Ativos	16	40
PROCEDÊNCIA		
Botucatu	13	32,5
Outras cidades	27	67,5

DAP = Doença arterial periférica.

n= total de pacientes.

%= porcentagem absoluta (em relação ao número total de pacientes).

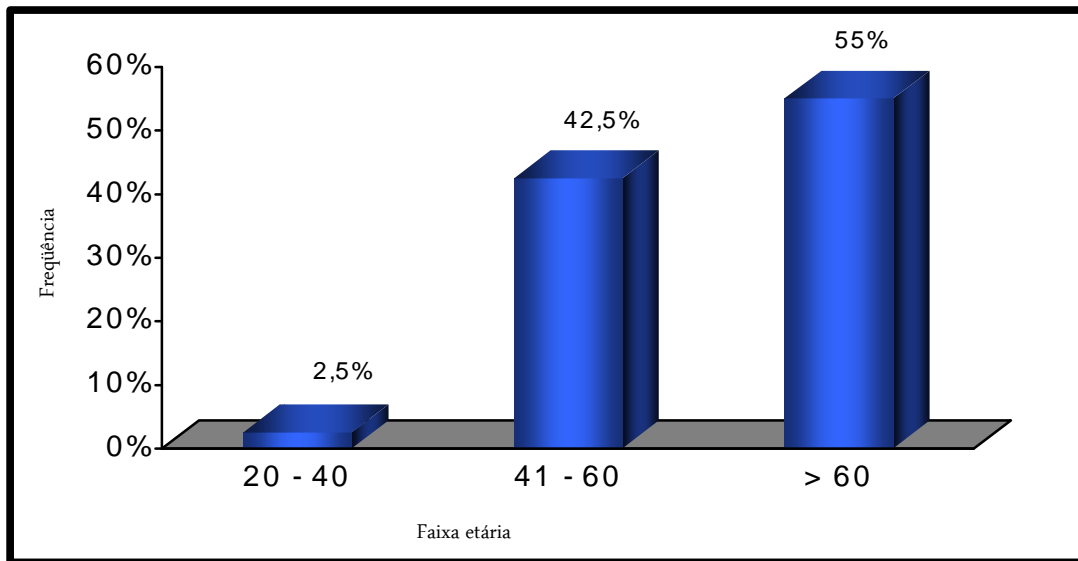


Figura 1. Distribuição dos pacientes com DAP de acordo com a faixa etária (anos)

Avaliação Clínica

Os dados da Tabela 2 indicam o tipo de DAP diagnosticada nos pacientes. Notou-se maior frequência (75%) de indivíduos com isquemia crônica de membros (ICM) em relação a outras manifestações de doenças arteriais como síndrome de Leriche (17,5%), oclusão de arterial aguda (2,5%), aneurisma de aorta abdominal (2,5%) e aneurisma de artéria femoral (2,5%). A frequência do tipo de DAP foi semelhante entre os sexos; a ICM foi observada em 75% entre homens e mulheres, e outras DAP 24,5% no sexo masculino e 24,75% no sexo feminino (Figura 2).

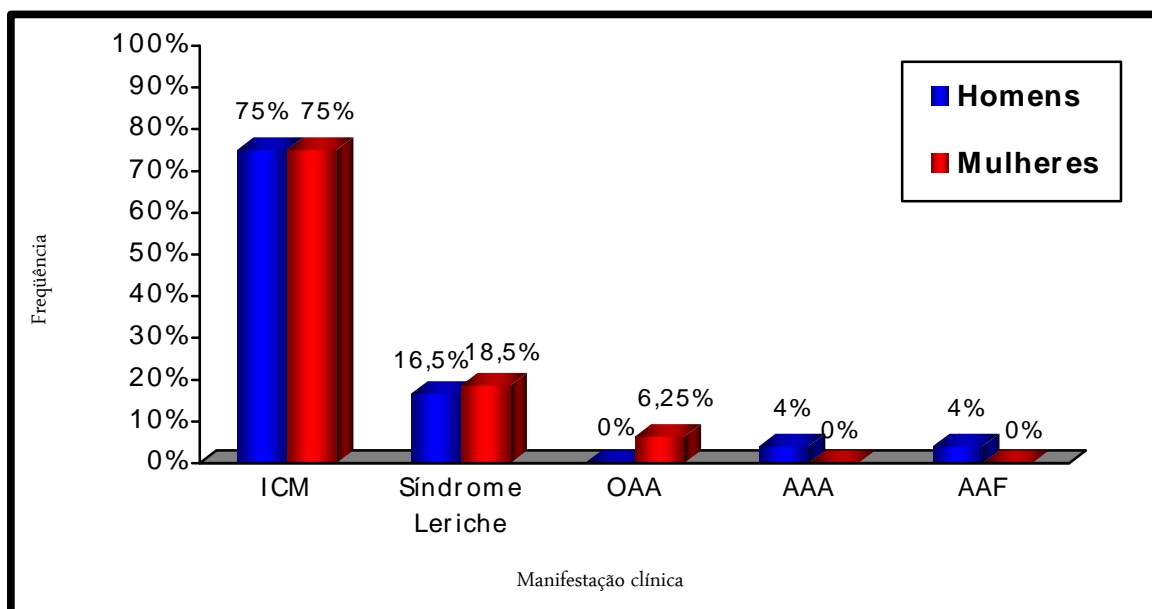
Tabela 2. Avaliação clínica dos pacientes com DAP (n=40)

VARIÁVEIS	RESULTADOS	
	n	%
TIPO DE DAP		
Isquemia crônica de membros	30	75
Síndrome de Leriche	7	17,5
Oclusão arterial aguda	1	2,5
Aneurisma de aorta abdominal	1	2,5
Aneurisma de artéria poplítea	1	2,5
CLAUDICAÇÃO		
Leve	20	50
Grave	18	45
GRAU DE ISQUEMIA		
I	25	67,5
II	3	8,0
III	9	24,5
DOENÇAS ASSOCIADAS		
Sem doenças associadas	4	10
Doenças do aparelho circulatório		
HAS	26	65
IAM/Angina/Insuficiência coronariana	14	35
AVC	2	5
Impotência sexual	2	5
TVP	1	2,5
Outras	5	12,5
Doenças endócrinas		
Diabetes melito tipo 2	8	20
Doenças do aparelho respiratório		
Asma	1	2,5

DAP = Doença arterial periférica; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; IAM: Infarto agudo do miocárdio; AVC: Acidente vascular cerebral; TVP: Trombose venosa profunda.

n= total de pacientes.

%= porcentagem absoluta (em relação ao número total de pacientes).



ICM= Isquemia crônica de membros; OAA= oclusão arterial aguda; AAA= aneurisma aorta abdominal; AAF= aneurisma artéria femoral

Figura 2. Distribuição dos pacientes de acordo com o tipo de DAP entre os sexos

Vinte pacientes (50%) apresentavam claudicação leve e dezoito (45%) claudicação grave. Quanto ao grau de isquemia mais freqüente nessa população, prevaleceu o grau I, acometendo 25 indivíduos, ou 67,5% da população com DAP; em seqüência tem-se os graus III (24,5%) e II (8,0%).

Nos indivíduos com DAP as doenças do aparelho circulatório como a hipertensão arterial sistêmica, e endócrinas como o diabetes melito tipo 2, foram as mais freqüentes (Tabela 2). Encontrou-se uma freqüência de 90% de indivíduos que referiram hábito tabágico atual e/ou pregresso.

A Tabela 3 demonstra os IPTB's nas diferentes artérias dos membros inferiores e superiores dos indivíduos com DAP, cujos valores são sugestivos da presença da enfermidade arterial periférica.

Tabela 3. Índice de pressão tornozelo-braço (IPTB) dos pacientes com DAP (n=38)

<i>ÍNDICES DE PRESSÃO TORNOZELO-BRAÇO</i>	<i>Valores obtidos</i>
Membro inferior direito	
Tibial posterior	0,60 (0,47 – 0,80)
Tibial anterior	0,55 (0,50 – 0,60)
Pediosa	0,60 (0,41 – 0,77)
Fibular	0,40 (0,30 – 0,50)
Membro superior direito	
Radial	0,93 (0,92 – 0,94)
Ulnar	0,95 (0,91 – 1,0)
Membro inferior esquerdo	
Tibial posterior	0,60 (0,50 – 0,82)
Tibial anterior	0,50 (0,27 – 0,52)
Pediosa	0,57 (0,41 – 0,79)
Fibular	0,30 (0,20 – 0,40)
Membro superior esquerdo	
Radial	0,95 (0,90 – 1,0)
Ulnar	1,0 (1,0 – 1,0)

DAP = Doença arterial periférica.

n= total de pacientes.

Os valores são apresentados na forma de medianas e percentis 25 e 75.

Apenas 4 indivíduos (10%) não utilizavam qualquer tipo de medicamento contra 36 (90%) que faziam uso, principalmente de antihipertensivos, antiinflamatórios e diuréticos (Tabela 4).

Tabela 4. Medicções utilizadas pelos pacientes com DAP (n=40)

VARIÁVEIS	RESULTADOS	
	n	%
MEDICAÇÕES PRESCRITAS		
Sem medicação	4	10
Antihipertensivos	26	65
Antiinflamatórios	20	50
Diuréticos	19	47,5
Dilatadores coronarianos	7	17,5
Antidiabéticos	4	10
Anticoagulantes	4	10
Outros	2	5

DAP = Doença arterial periférica.

n= total de pacientes.

%= porcentagem absoluta (em relação ao número total de pacientes).

Avaliação do Estado Nutricional

A Tabela 5 e a Figura 3 mostram os dados dos pacientes quanto ao diagnóstico nutricional. A eutrofia foi diagnosticada em 42,5% dos indivíduos da amostra estudada. Houve predomínio de excesso de peso entre os pacientes. O sobrepeso foi diagnosticado em 32,5% e a obesidade de grau I em 20%. A magreza leve foi encontrada em apenas 2 pacientes. Quando distribuídos conforme o sexo, a eutrofia foi mais freqüente entre os homens (54%), e o sobrepeso e a obesidade entre as mulheres (62,5%).

Tabela 5. Diagnóstico nutricional de acordo com o IMC dos pacientes com DAP
(n=40)

VARIÁVEIS	RESULTADOS	
	n	%
Magreza leve [17 – 18,4]	2	5
Eutrofia [18,5 – 24,9]	17	42,5
Sobrepeso [25 – 29,9]	13	32,5
Obesidade grau I [30 – 34,9]	8	20

DAP = Doença arterial periférica.

n= total de pacientes.

%= porcentagem absoluta (em relação ao número total de pacientes).

[] = Valores de IMC (kg/m^2) para cada classificação do estado nutricional.

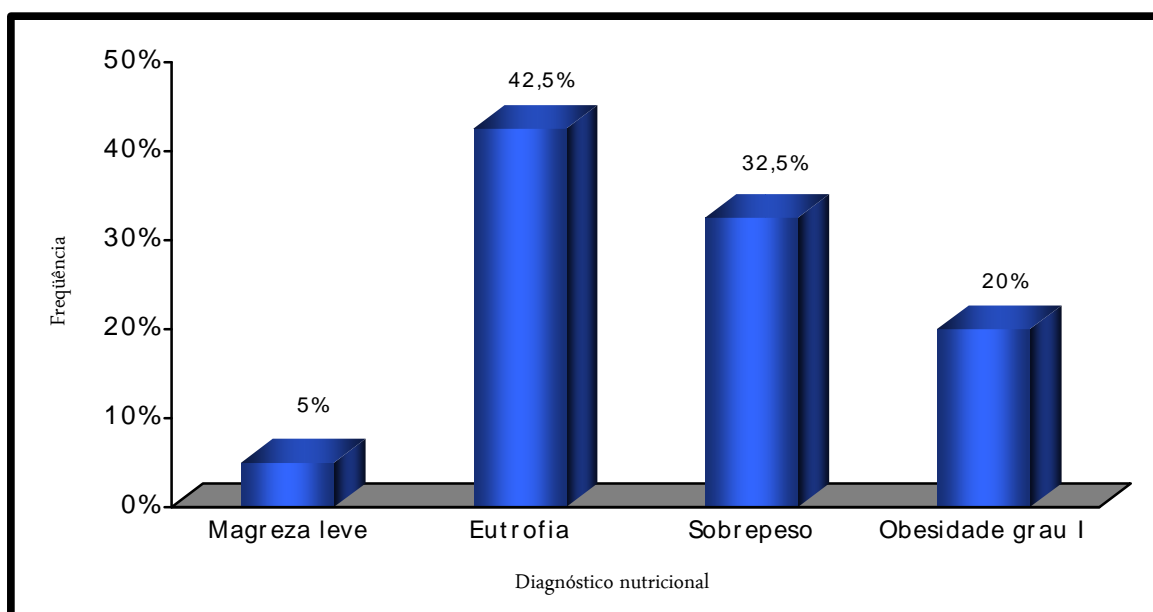


Figura 3. Distribuição dos pacientes com DAP de acordo com o diagnóstico nutricional

A mediana do IMC de toda amostra foi de $25,2 \text{ Kg}/\text{m}^2$, valor situado na faixa de 25 a $29,9 \text{ Kg}/\text{m}^2$, portanto dentro da classificação de sobrepeso (Tabela 6).

A maior parte dos homens e das mulheres, apresentou CMB abaixo dos valores de normalidade (Tabela 7), muito embora a CMB apresentou valor mediano normal (Tabela 6).

A mediana da gordura corporal, apresentou valores acima da normalidade (Tabela 6). Tanto os homens quanto às mulheres, apresentaram valores de gordura corporal, superiores aos adequados (Tabela 7).

A grande maioria dos homens, apresentou valores de CC adequados, ou seja, abaixo de 102 cm. Nas mulheres, houve predominância (75%) de CC acima dos valores considerados adequados (≥ 88 cm) (Tabela 7).

Tabela 6. Avaliação antropométrica do estado nutricional dos pacientes com DAP
(n=40)

VARIÁVEIS	RESULTADOS
IMC (Kg/m^2)	25,2 (22,9 – 28,9)
CMB (cm)	24,2 (22,2 – 26,5)
Gordura corporal (%)	31,7 (27,1 – 38,9)
CC (cm)	93 (89,0 – 100,0)

DAP = Doença arterial periférica.

n= total de pacientes.

IMC= Índice de massa corporal; CMB= Circunferência muscular do braço; CC= Circunferência da cintura.

Os valores são apresentados na forma de medianas e percentis 25 e 75.

Tabela 7. Avaliação antropométrica do estado nutricional dos pacientes com DAP
(n=40)

VARIÁVEIS	RESULTADOS			
	Homens		Mulheres	
	n	%	n	%
CMB acima do normal	7	29	6	37,5
CMB abaixo do normal	17	71	10	62,5
GC acima do normal	24	100	16	100
GC abaixo do normal	-	-	-	-
CC acima do normal	4	16,5	12	75
CC abaixo do normal	20	83,5	4	25

DAP = Doença arterial periférica.

n= total de pacientes.

CMB= Circunferência muscular do braço; GC=Gordura Corporal; CC= Circunferência da cintura.

%= porcentagem absoluta (em relação ao número total de pacientes do sexo masculino e feminino).

Em geral, os indicadores antropométricos do estado nutricional, mostraram maior frequência de indivíduos com sobrepeso e obesidade, com aumento na adiposidade corpórea e redução de massa muscular.

A Tabela 8 exibe dados do consumo energético e de macronutrientes dos pacientes com DAP. A ingestão energética segundo a RDA (1989), foi deficiente. O valor percentual do consumo de carboidrato foi adequado. A ingestão de proteína mostrou-se acima da recomendação. Por outro lado, ingestão insuficiente de lipídio foi observada.

Tabela 8. Consumo alimentar de macronutrientes pelo método do recordatório de 24 horas dos pacientes com DAP (n=40)

VARIÁVEIS	RESULTADOS
Energia (calorias)	1440,0 (1010,8 – 1777,7)
Carboidrato (%)	58,6 (48,5 – 64,5)
Proteína (%)	18,6 (16,1 – 22,5)
Lípideo (%)	22 (16,6 – 33,1)

DAP = Doença arterial periférica.

n= total de pacientes.

Os valores são apresentados na forma de medianas e percentis 25 e 75.

Em resumo, a dieta dos indivíduos com DAP pode ser classificada como uma dieta normoglicídica, hiperprotéica e hipolipídica.

Os dados quanto à ingestão da vitamina B₆, B₁₂, folato e do aminoácido metionina (+cistina) estão na Tabela 9. O consumo das vitaminas B₆, B₁₂ e folato foi deficiente em valores medianos nos pacientes avaliados. Considerando a recomendação de consumo do aminoácido metionina (+ cistina), observou-se em valores medianos um consumo elevado deste aminoácido.

Tabela 9. Consumo alimentar de vitaminas e metionina (+ cistina) pelo método do recordatório de 24 horas nos pacientes com DAP (n=40)

VARIÁVEIS	RESULTADOS
Vitamina B6 (mg)	1,17 (0,64 – 1,42)
Vitamina B12 (µg)	1,66 (0,95 – 3,12)
Folato (µg)	108,60 (74,67 – 152,71)
Metionina (+ Cistina) (mg/Kg de peso corporal)	28,51 (16,40 – 35,45)

DAP = Doença arterial periférica.

n= total de pacientes.

Os valores são apresentados na forma de medianas e percentis 25 e 75.

Avaliação Laboratorial

Na Tabela 10, encontram-se registrados os dados concernentes aos dados hematimétricos e bioquímicos sanguíneos, com os respectivos valores de normalidade adotados, assim como os valores de mediana e os valores correspondentes aos percentis 25 e 75 e o valor de P nos testes estatísticos.

Os valores da mediana das variáveis hematimétricas analisadas, estavam normais nos pacientes avaliados. Porém, concentrações diminuídas de hemoglobina foram observadas em 3 e, de hematócrito, em 7 indivíduos.

Tabela 10. Avaliação laboratorial dos pacientes com DAP (n=40)

VARIÁVEIS	RESULTADOS		
	Valores obtidos	Acima do normal [†]	Abaixo do normal [†]
Variáveis hematimétricas			
Hemoglobina (g/dL)	14,5	—	3
[12,2-18,1]	(13,2 – 15,6)		
Hematócrito (%)	42,7	—	7
[37,7-53,7]	(38,9 – 45,2)		
CLT (células/mm ³)	2110	—	—
[600-3400]	(1775 – 2495)		
Variáveis bioquímicas			
	Valores obtidos	Acima do normal[†]	Abaixo do normal[†]
Triacilglicerol (mg%)	155,5	21	—
[< 150]	(98,5 – 225,5)		
Colesterol total (mg%)	214	24	—
[< 200]	(185 – 262)		
HDL-colesterol (mg/dL)	37,5	—	23
[> 40]	(30,5 – 46)		
LDL-colesterol (mg%)	139,5	36	—
[< 100]	(117 – 179)		
Glicose (mg%)	105,5	15	—
[70-110]	(92,5 – 120)		
Albumina (g%)	4	—	2
[3,5-4,5]	(3,8 – 4,1)		
Uréia (mg%)	34,5	9	—
[15-40]	(27 – 39,5)		
Creatinina (mg%)	1	4	—
[0,6-1,4]	(0,9 – 1,3)		
AST (mUI/ml)	12	7	—
[4-20]	(9 – 16,5)		
ALT (mUI/ml)	11	8	—
[2-18]	(7 – 17)		
γ GT (U/L)	44	9	—
[12-73]	(28 – 62)		

DAP = Doença arterial periférica; CLT=Contagem linfocitária total; HDL=High density lipoprotein; LDL=Low density lipoprotein;

AST=Aspartato amino transferase; ALT=Alanina amino transferase; γ GT=gama glutamil transferase.

[]= Valores de normalidade pelo Hemocentro, Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu e NCEP-ATP III (2001).

n= total de pacientes.

Os valores são apresentados na forma de medianas e percentis 25 e 75.

[†] Número de pacientes que se encontravam acima ou abaixo dos valores considerados normais.

Quanto às variáveis bioquímicas, os valores da mediana de colesterol total, LDL-colesterol e triacilglicerol estavam aumentados em relação aos valores de normalidade: 24 pacientes (60%) apresentaram resultados acima do normal para colesterol total, 36 (94,8%) para LDL-colesterol e 21 (52,5%) para triacilglicerol. O valor da mediana de HDL-colesterol, estava diminuído em relação ao valor normal, em 24 pacientes (60%), os quais apresentaram valores menores que 40 mg/dL.

Os resultados da glicose sanguínea, bem como dos demais exames bioquímicos realizados, estavam dentro da normalidade nos indivíduos com DAP. Em 15 pacientes (37,5%) a glicemia encontrava-se acima de 110 mg%. Não foram observadas alterações compatíveis com doenças hepáticas e renais, muito embora 9 pacientes (22,5%) apresentassem elevação discreta de uréia, 4 (10%) de creatinina, 7 (17,5%) de AST, 8 (20%) de ALT e 9 (22,5%) de γ GT.

Avaliação da Homocisteína Total Plasmática de Jejum

As concentrações plasmáticas de homocisteína nos pacientes com DAP apresentaram-se acima dos valores considerados normais de 15 $\mu\text{mol/L}$ (16,7 $\mu\text{mol/L}$), conforme mostram a Tabela 11 e a Figura 4.

A análise estatística mostrou, que os homens estudados apresentaram tendência a valores mais elevados de homocisteína, comparados aos valores de homocisteína nas mulheres (Tabela 11 e Figura 4).

Tabela 11. Concentrações plasmáticas de homocisteína segundo o sexo em pacientes com DAP

HOMOCISTEÍNA ($\mu\text{mol/L}$)	HOMENS n= 24	MULHERES n= 16	Teste Estatístico P
	18 (14,9 – 22,4)	13,9 (12,7 – 19)	0,071
Total	16,7 (13,3 – 20)		

DAP = Doença arterial periférica.

Teste estatístico= Prova de Mann-Whitney

n= total de pacientes.

Os valores são apresentados na forma de medianas e percentis 25 e 75.

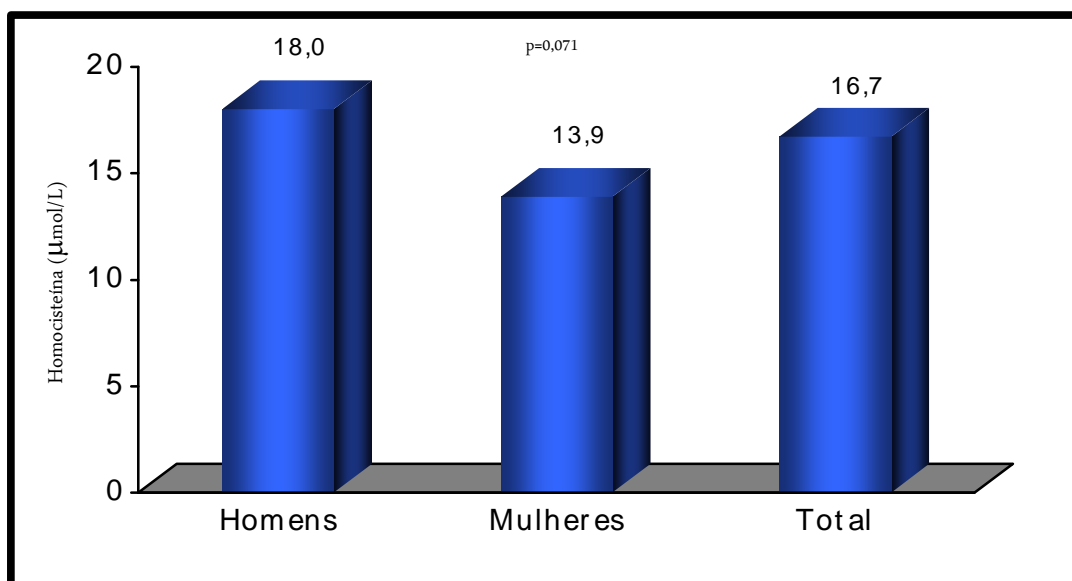


Figura 4. Distribuição dos indivíduos segundo as concentrações plasmáticas de homocisteína e sexo nos pacientes com DAP

Considerando-se a classificação da hiperhomocisteinemia quanto à sua forma, 20 indivíduos (50%) apresentaram hiperhomocisteinemia moderada, definida como valores plasmáticos até 30 µmol/L. Quatro (10%) pacientes apresentaram hiperhomocisteinemia intermediária (de 31 a 100 µmol/L) (Tabela 12 e Figura 5). Portanto, quanto à distribuição de indivíduos com hiperhomocisteinemia, observou-se predominância da forma moderada.

Tabela 12. Hiperhomocisteinemia quanto à forma, nos pacientes com DAP

HOMOCISTEÍNA (µmol/L)	RESULTADOS	
	n	%
5 – 15 (normal)	16	40
15 – 30 (moderada)	20	50
31 – 100 (intermediária)	4	10
Total	40	100

DAP = Doença arterial periférica.

n= total de pacientes.

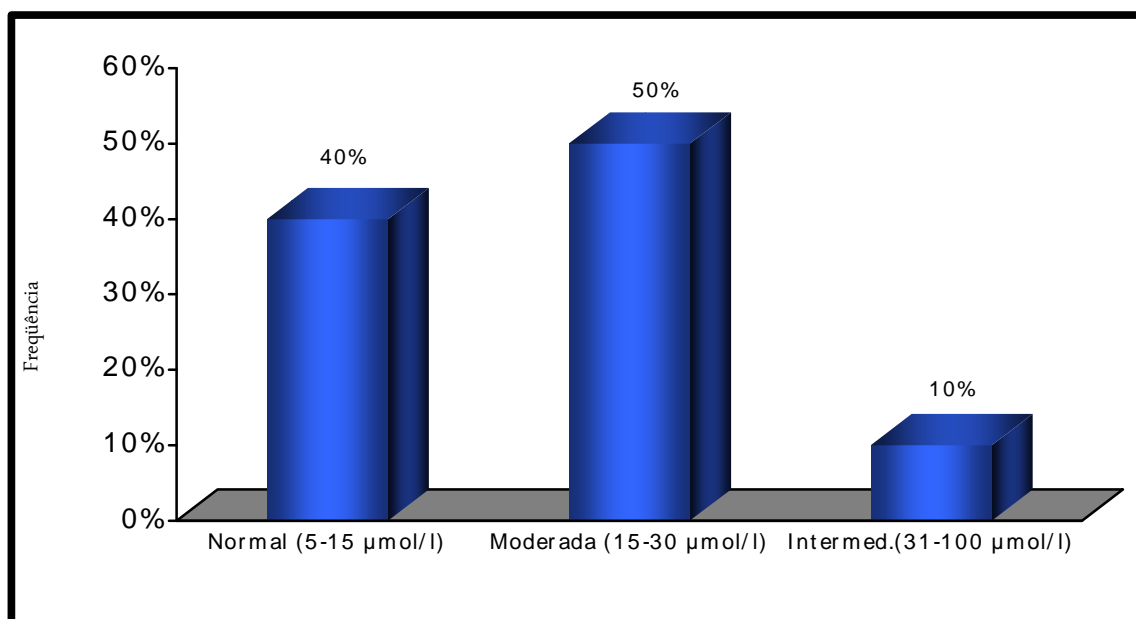


Figura 5. Distribuição dos pacientes com DAP quanto à forma de hiperhomocisteinemia

Considerando-se a idade, os pacientes foram classificados em idade < 60 ou ≥ 60 anos. Foi utilizado o ponto de corte estabelecido pela OPAS (1992), que define ≥ 60 anos como indivíduos idosos. Nos indivíduos com idade ≥ 60 anos foram encontrados valores de homocisteína significativamente mais elevados do que nos indivíduos com < 60 anos (Tabela 13 e Figura 6).

Tabela 13. Concentrações plasmáticas de homocisteína e faixa etária dos pacientes com DAP (n=40)

HOMOCISTEÍNA ($\mu\text{mol/L}$)	RESULTADOS	Teste Estatístico P
< 60 anos	14,9 (12,5 – 18,1)	0,044 *
≥ 60 anos	18,9 (14,7 – 24)	

DAP = Doença arterial periférica.

Teste estatístico= Prova de Mann-Whitney

n= total de pacientes.

Os valores são apresentados na forma de medianas e percentis 25 e 75.

* = valor de P indica diferença estatística significante entre as faixas etárias.

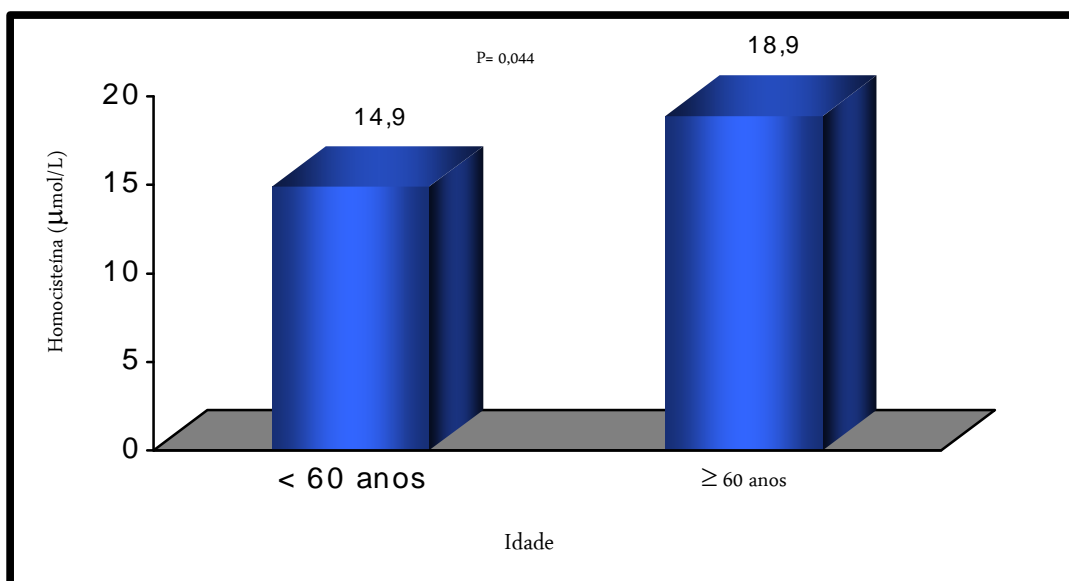


Figura 6. Distribuição dos pacientes com DAP segundo as concentrações plasmáticas de homocisteína e faixa etária

Comparação entre homocisteína e estado clínico e nutricional nos pacientes com DAP

Os resultados a seguir estão apresentados de acordo com as concentrações plasmáticas de homocisteína de jejum, definidas como normohomocisteinemia ($\leq 15 \mu\text{mol/L}$) ou hiperhomocisteinemia ($> 15 \mu\text{mol/L}$) nos indivíduos do Grupo DAP. As análises foram realizadas através do teste de χ^2 (ou teste Exato de Fisher), relacionando essas concentrações com o sexo, idade, gravidade da DAP, diagnóstico nutricional, variáveis antropométricas da composição corporal, dados laboratoriais bioquímicos e de consumo alimentar. A grande maioria dessas variáveis não apresentou alguma relação estatisticamente significativa com os níveis de homocisteína estabelecidos.

Na Tabela 14 e Figura 7, pode-se verificar que houve predomínio de concentrações de homocisteína acima de $15 \mu\text{mol/L}$ nos homens (42,5%). Nas mulheres as frequências dos níveis de homocisteína foram semelhantes.

Tabela 14. Concentrações plasmáticas de homocisteína e sexo dos pacientes com DAP

HOMOCISTEÍNA ($\mu\text{mol/L}$)	SEXO			
	Masculino		Feminino	
	n	%	n	%
≤ 15	7	17,5	9	22,5
> 15	17	42,5	7	17,5
Total	24	60	16	40

$$\chi^2 = 1,914 ; P = 0,167$$

Teste estatístico= Prova de Qui-quadrado

n= total de pacientes. %= porcentagem absoluta (em relação ao número total de pacientes).

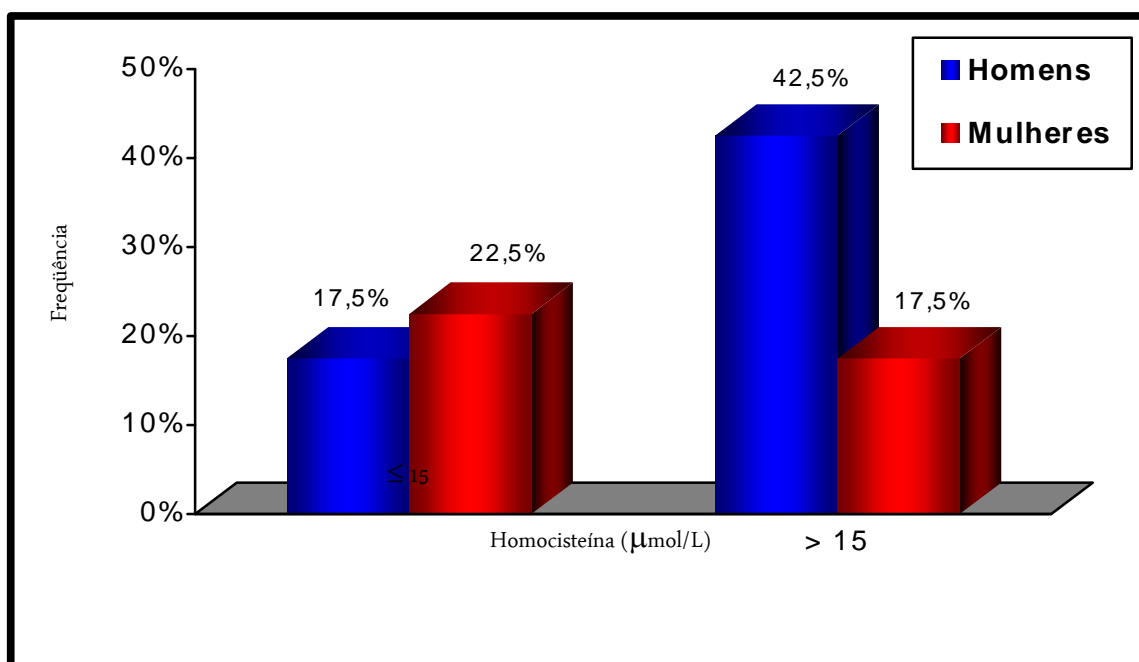


Figura 7. Concentrações plasmáticas de homocisteína e sexo dos pacientes DAP

As frequências observadas dos níveis de homocisteína e idade são apresentadas na Tabela 15 e Figura 8. Houve predominância de níveis de acima de $15 \mu\text{mol/L}$ nos indivíduos com idade ≥ 60 anos (40%).

Tabela 15. Concentrações plasmáticas de homocisteína e faixa etária dos pacientes com DAP

HOMOCISTEÍNA (μmol/L)	IDADE			
	< 60 anos		≥ 60 anos	
	n	%	n	%
≤ 15	9	22,5	7	17,5
> 15	8	20	16	40
Total	17	42,5	23	57,5

$$\chi^2 = 1,232$$

$$P = 0,267$$

Teste estatístico= Prova de Qui-quadrado

n= total de pacientes

%= porcentagem absoluta (em relação ao número total de pacientes).

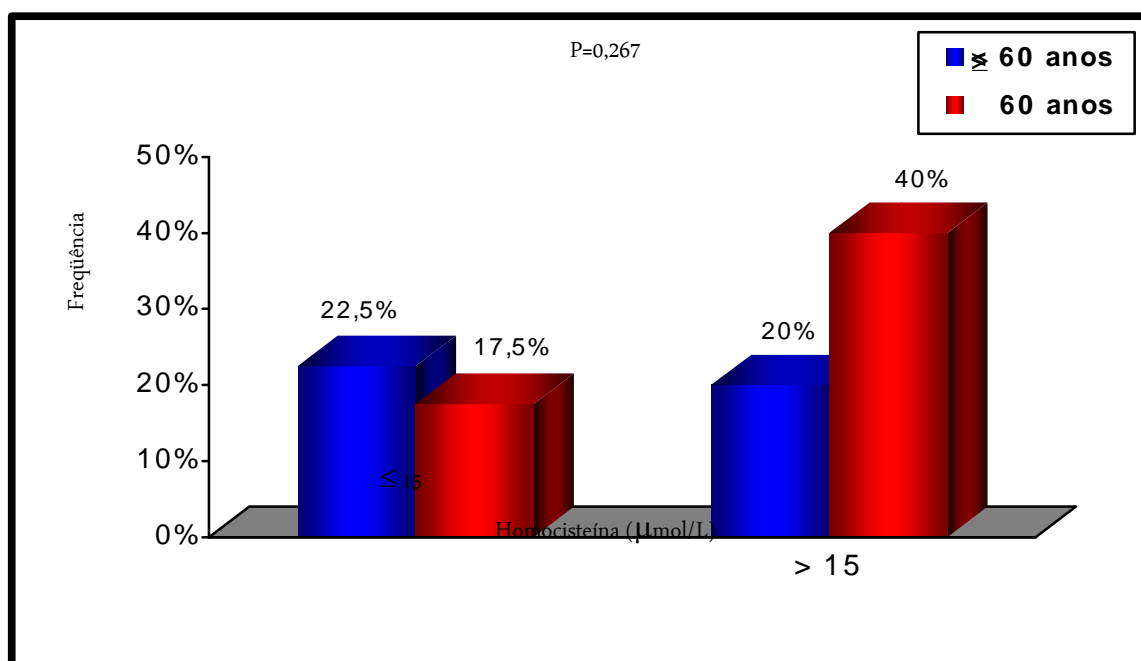


Figura 8. Concentrações plasmáticas de homocisteína e faixa etária dos pacientes com DAP

Segundo a classificação adotada para caracterização da gravidade da DAP, observou-se que a hiperhomocisteinemia nos indivíduos com grau de isquemia I foi predominante (43%) em relação aos graus II e III (21%) (Tabela 16 e Figura 9).

Tabela 16. Concentrações plasmáticas de homocisteína e gravidade da DAP

HOMOCISTEÍNA ($\mu\text{mol/L}$)	GRAU DE ISQUEMIA			
	I		II + III	
	n	%	n	%
≤ 15	9	25	4	11
> 15	16	43	8	21
Total	25	68	12	32

P= 1,000

Teste estatístico= Teste Exato de Fisher.

n= total de pacientes.

%= porcentagem absoluta (em relação ao número total de pacientes).

P=1,000

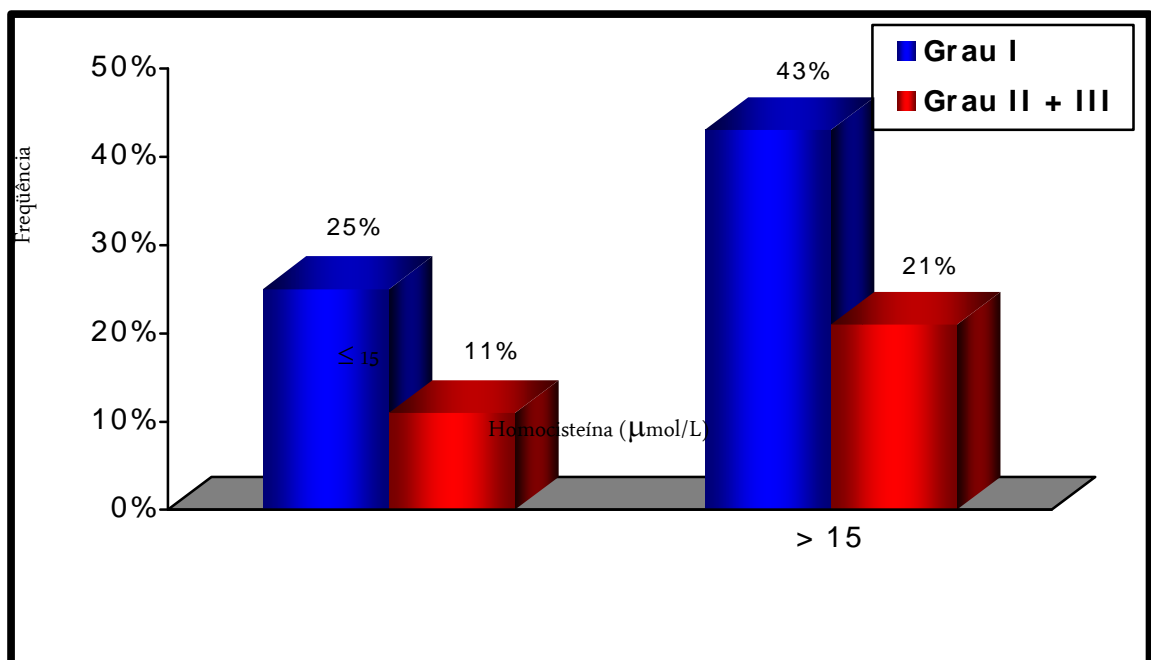


Figura 9. Concentrações plasmáticas de homocisteína e gravidade da DAP

Verificou-se frequência semelhante de hiperhomocisteinemia entre eutróficos e sobrepesos/obesos, 29% e 31,5%, respectivamente (Tabela 17 e Figura 10).

Tabela 17. Concentrações plasmáticas de homocisteína e diagnóstico nutricional dos pacientes com DAP

HOMOCISTEÍNA ($\mu\text{mol/L}$)	DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL			
	Eutrofia		Sobrepeso + obesidade	
	n	%	n	%
≤ 15	6	16	9	23,5
> 15	11	29	12	31,5
Total	17	45	21	55

$$\chi^2 = 0,0197$$

$$P = 0,888$$

Teste estatístico= Prova de Qui-quadrado.

n= total de pacientes.

%= porcentagem absoluta (em relação ao número total de pacientes).

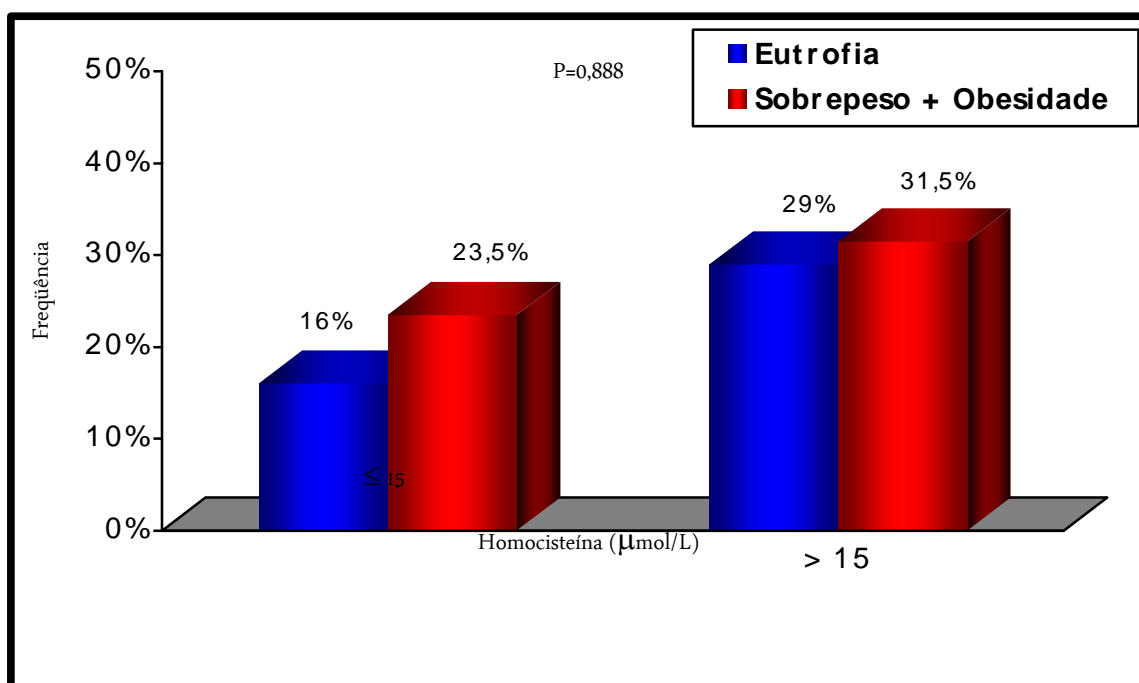


Figura 10. Concentrações plasmáticas de homocisteína e diagnóstico nutricional dos pacientes com DAP

A Tabela 18 e Figura 11 exibem, maior frequência de indivíduos hiperhomocisteinêmicos (55%) com gordura corporal superior a normalidade.

Tabela 18. Concentrações plasmáticas de homocisteína e gordura corporal dos pacientes com DAP

HOMOCISTEÍNA ($\mu\text{mol/L}$)	GORDURA CORPORAL (%)			
	≤ 25		> 25	
	n	%	n	%
≤ 15	1	2,5	15	37,5
> 15	2	5	22	55
Total	3	7,5	37	92,5

P= 1,000

Teste estatístico= Teste Exato de Fisher.

n= total de pacientes.

%= porcentagem absoluta (em relação ao número total de pacientes).

P=1,000

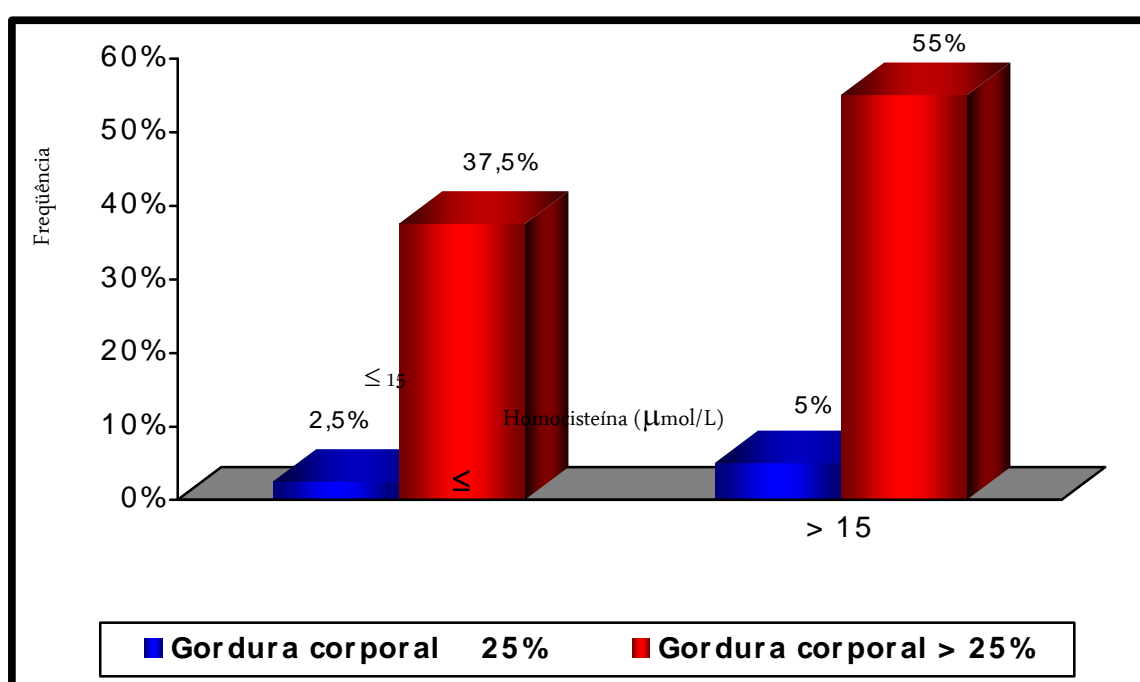


Figura 11. Concentrações plasmáticas de homocisteína e gordura corporal dos pacientes com DAP

Notou-se que, 60% dos indivíduos apresentavam CMB abaixo dos valores considerados adequados, destes 35% apresentavam hiperhomocisteinemia (Tabela 19 e Figura 12).

Tabela 19. Concentrações plasmáticas de homocisteína e circunferência muscular do braço dos pacientes com DAP

HOMOCISTEÍNA (μmol/L)	CIRCUNFERÊNCIA MUSCULAR DO BRAÇO (cm)			
	≤ 25,1		> 25,1	
	n	%	n	%
≤ 15	10	25	6	15
> 15	14	35	10	25
Total	24	60	16	40

$\chi^2 = 0,00434$

$P = 0,947$

Teste estatístico= Prova de Qui-quadrado.

n= total de pacientes.

%= porcentagem absoluta (em relação ao número total de pacientes).

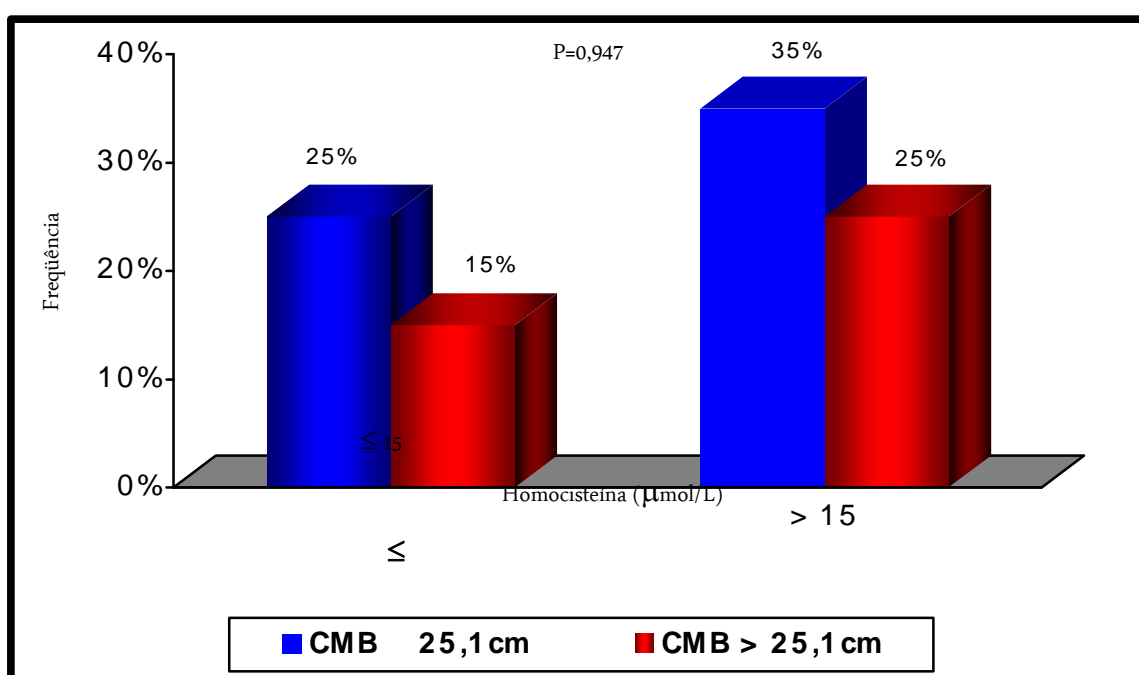


Figura 12. Concentrações plasmáticas de homocisteína e circunferência muscular do braço (CMB) dos pacientes com DAP

Para análise da circunferência da cintura, os indivíduos com DAP foram distribuídos de acordo com o sexo. Desta maneira, observa-se na Tabela 20 e Figura 13, que ocorreu predominância de homens com CC normal (83,4%), destes, 62,5% apresentavam hiperhomocisteinemia. A Tabela 21 e Figura 14 mostram que ocorreu predominância de mulheres com CC acima do valor considerado normal (75%), e 37,5% destas apresentavam hiperhomocisteinemia.

Tabela 20. Concentrações plasmáticas de homocisteína e circunferência da cintura dos pacientes com DAP do sexo masculino

HOMOCISTEÍNA ($\mu\text{mol/L}$)	CIRCUNFERÊNCIA DA CINTURA (cm)			
	≤ 102		> 102	
	n	%	n	%
≤ 15	5	20,9	2	8,3
> 15	15	62,5	2	8,3
Total	20	83,4	4	16,6

P= 0,552

Teste estatístico= Teste Exato de Fisher.

n= total de pacientes.

%= porcentagem absoluta (em relação ao número total de pacientes).

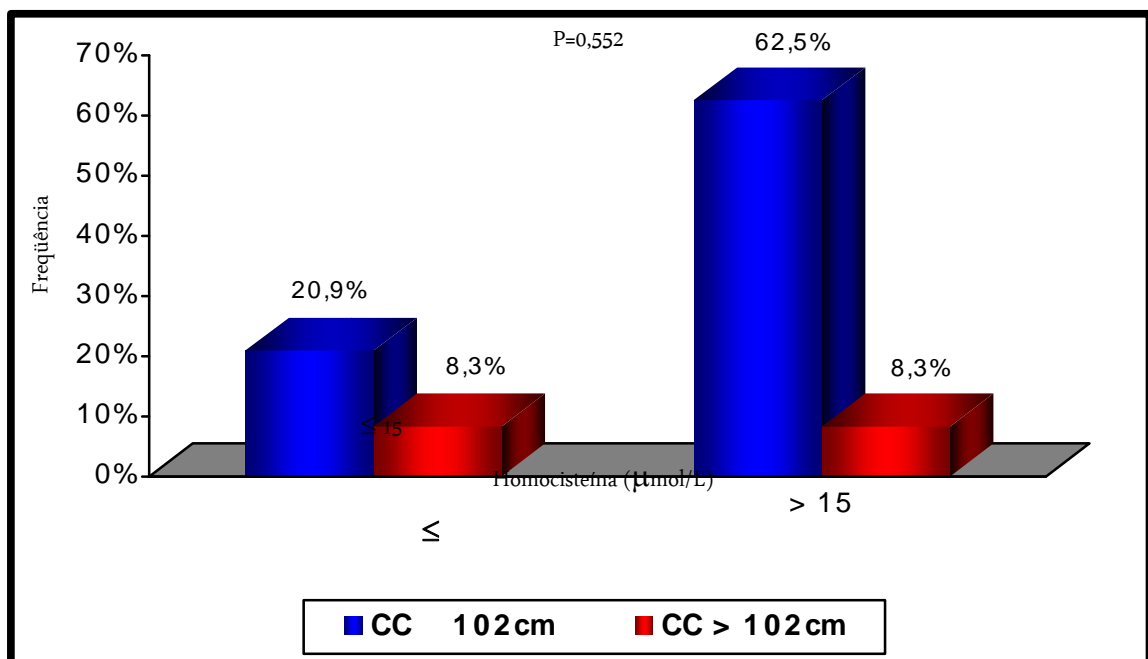


Figura 13. Concentrações plasmáticas de homocisteína e circunferência da cintura (CC) dos pacientes com DAP do sexo masculino

Tabela 21. Concentrações plasmáticas de homocisteína e circunferência da cintura dos pacientes com DAP do sexo feminino

HOMOCISTEÍNA ($\mu\text{mol/L}$)	CIRCUNFERÊNCIA DA CINTURA (cm)			
	≤ 88		> 88	
	n	%	n	%
≤ 15	3	19	6	37,5
> 15	1	6	6	37,5
Total	4	25	12	75

P= 0,585

Teste estatístico= Teste Exato de Fisher.

n= total de pacientes.

%= porcentagem absoluta (em relação ao número total de pacientes).

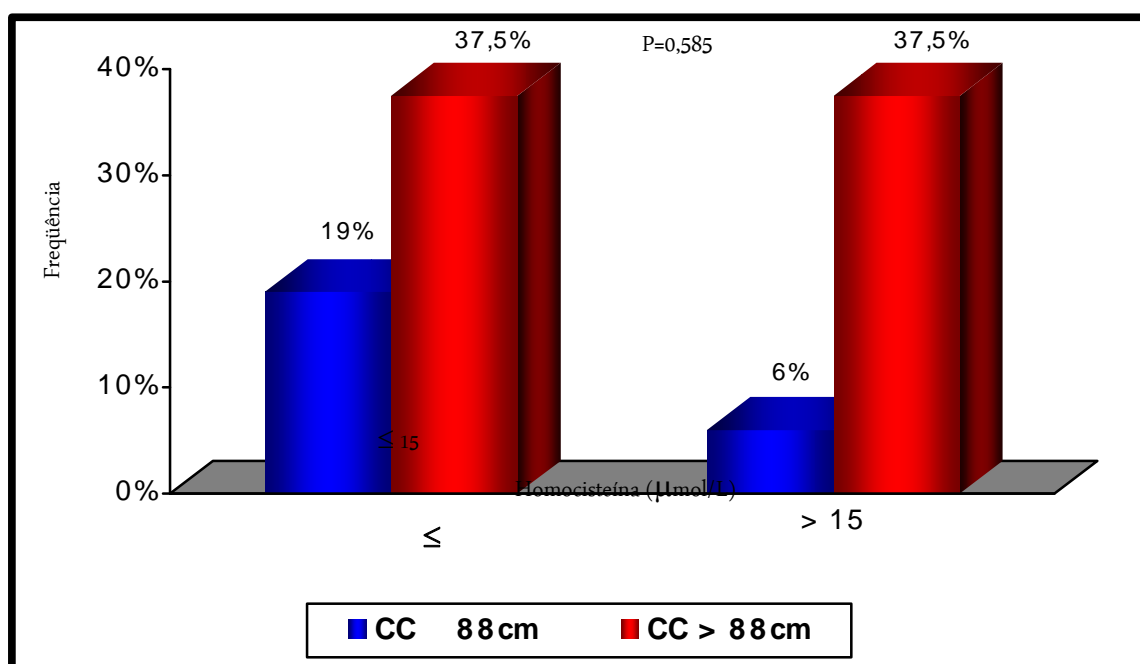


Figura 14. Concentrações plasmáticas de homocisteína e circunferência da cintura (CC) dos pacientes com DAP do sexo feminino

Cinquenta por cento dos hiperhomocisteinêmicos consumiam proteína acima da recomendação (Tabela 22 e Figura 15).

Tabela 22. Concentrações plasmáticas de homocisteína e ingestão de proteína dos pacientes com DAP

HOMOCISTEÍNA ($\mu\text{mol/L}$)		INGESTÃO DE PROTEÍNA (%)			
		≤ 15		> 15	
		n	%	n	%
≤ 15		4	10	12	30
> 15		4	10	20	50
Total		8	20	32	80

P= 0,690

Teste estatístico= Teste Exato de Fisher.

n= total de pacientes.

%= porcentagem absoluta (em relação ao número total de pacientes).

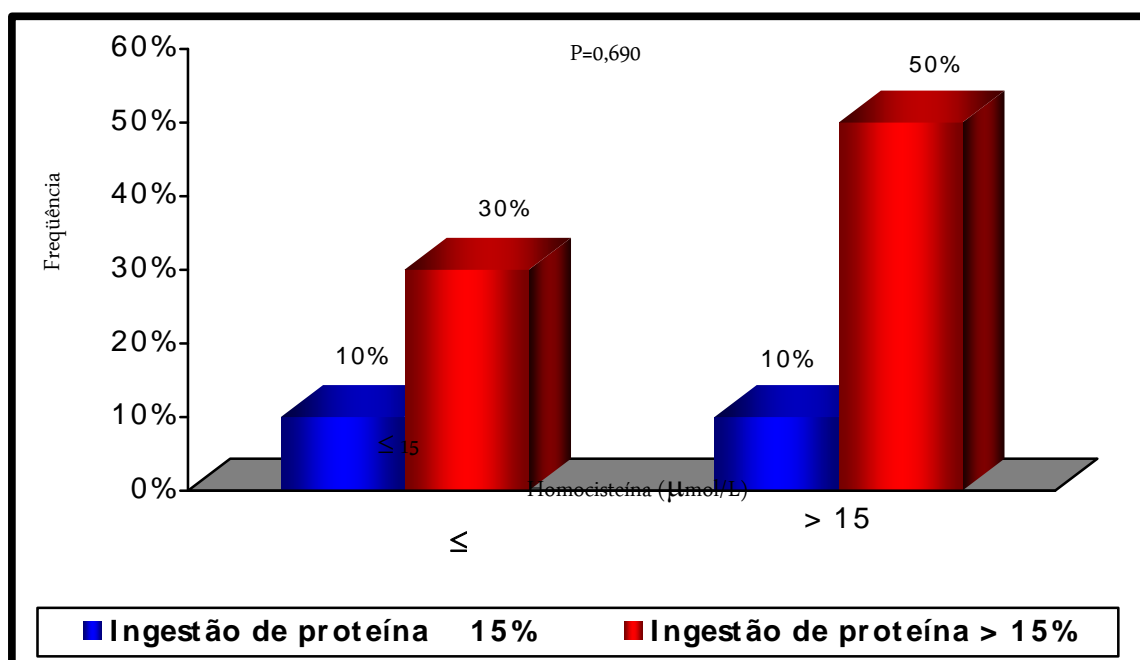


Figura 15. Concentrações plasmáticas de homocisteína e ingestão de proteína dos pacientes com DAP

Notou-se que entre os 40 indivíduos com DAP, 85% apresentavam ingestão de metionina (+ cistina) acima do recomendado e a hiperhomocisteinemia nestes indivíduos foi predominante (55%) (Tabela 23 e Figura 16).

Tabela 23. Concentrações plasmáticas de homocisteína e ingestão de metionina (+ cistina) dos pacientes com DAP

HOMOCISTEÍNA ($\mu\text{mol/L}$)	INGESTÃO DE METIONINA (+CISTINA) (mg/Kg de peso corporal)			
	≤ 13		> 13	
	n	%	n	%
≤ 15	4	10	12	30
> 15	2	5	22	55
Total	6	15	34	85

P= 0,195

Teste estatístico= Teste Exato de Fisher.

n= total de pacientes.

%= porcentagem absoluta (em relação ao número total de pacientes).

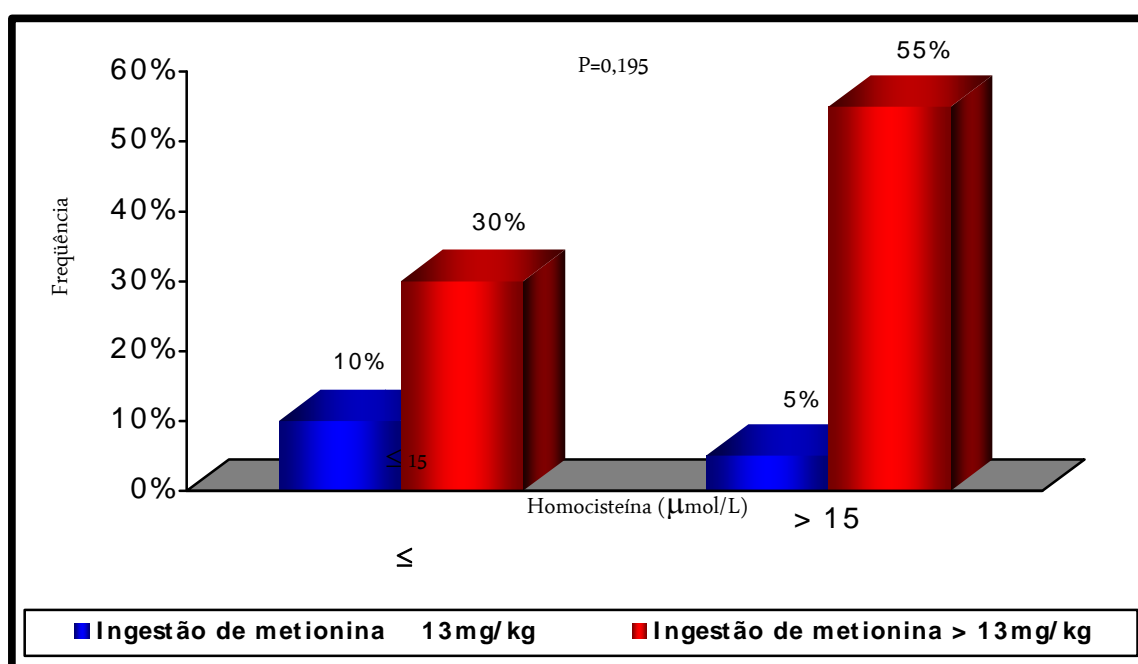


Figura 16. Concentrações plasmáticas de homocisteína e ingestão de metionina (+ cistina) dos pacientes com DAP

Na análise dos dados referentes à ingestão de vitamina B₆, ressalta-se que, os indivíduos que faziam ingestão insuficiente eram mais frequentes (85%), bem como à predominância de hiperhomocisteinemia (52,5%) (Tabela 24 e Figura 17).

Tabela 24. Concentrações plasmáticas de homocisteína e ingestão de vitamina B₆ dos pacientes com DAP

HOMOCISTEÍNA (μmol/L)	INGESTÃO DE VITAMINA B ₆ (mg)			
	≤ 1,6		> 1,6	
	n	%	n	%
≤ 15	13	32,5	3	7,5
> 15	21	52,5	3	7,5
Total	34	85	6	15

$$\chi^2 = 0,00817$$

$$P = 0,928$$

Teste estatístico= Prova de Qui-quadrado.

n= total de pacientes.

%= porcentagem absoluta (em relação ao número total de pacientes).

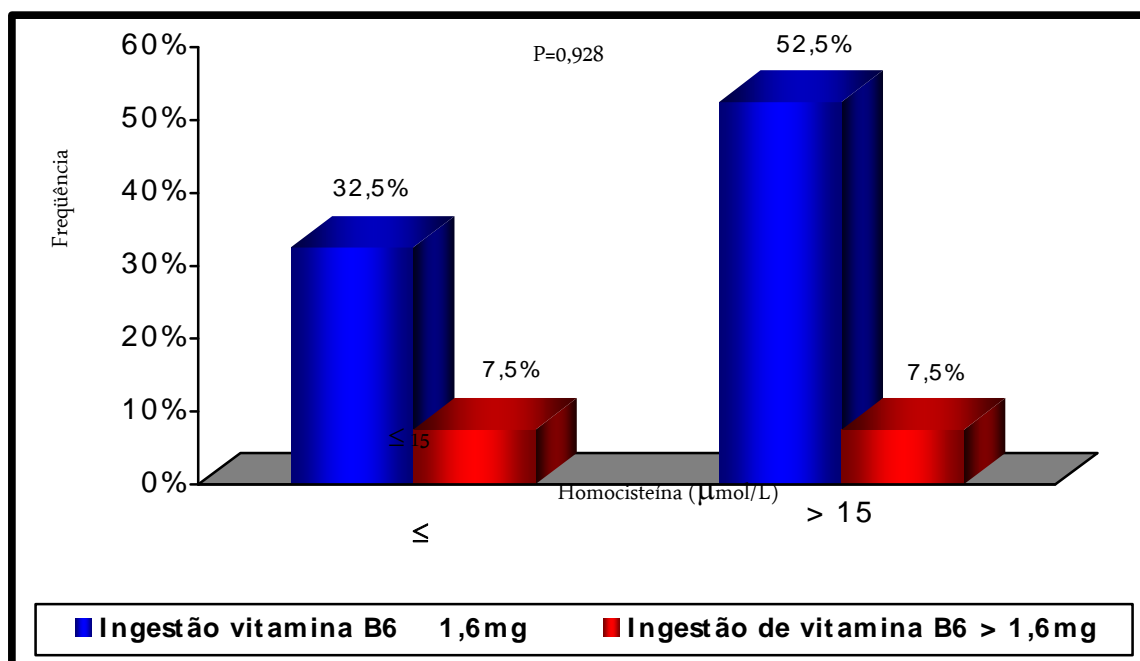


Figura 17. Concentrações plasmáticas de homocisteína e ingestão de vitamina B₆ dos pacientes com DAP

Ocorreu frequência maior de indivíduos com ingestão insuficiente de vitamina B₁₂ (60%) e com hiperhomocisteinemia em 42,5% desses indivíduos (Tabela 25 e Figura 18).

Tabela 25. Concentrações plasmáticas de homocisteína e ingestão de vitamina B₁₂ dos pacientes com DAP

HOMOCISTEÍNA (μmol/L)	INGESTÃO DE VITAMINA B ₁₂ (μg)			
	≤ 2		> 2	
	n	%	n	%
≤ 15	7	17,5	9	22,5
> 15	17	42,5	7	17,5
Total	24	60	16	40

$$\chi^2 = 1,914$$

$$P = 0,167$$

Teste estatístico= Prova de Qui-quadrado.

n= total de pacientes.

%= porcentagem absoluta (em relação ao número total de pacientes).

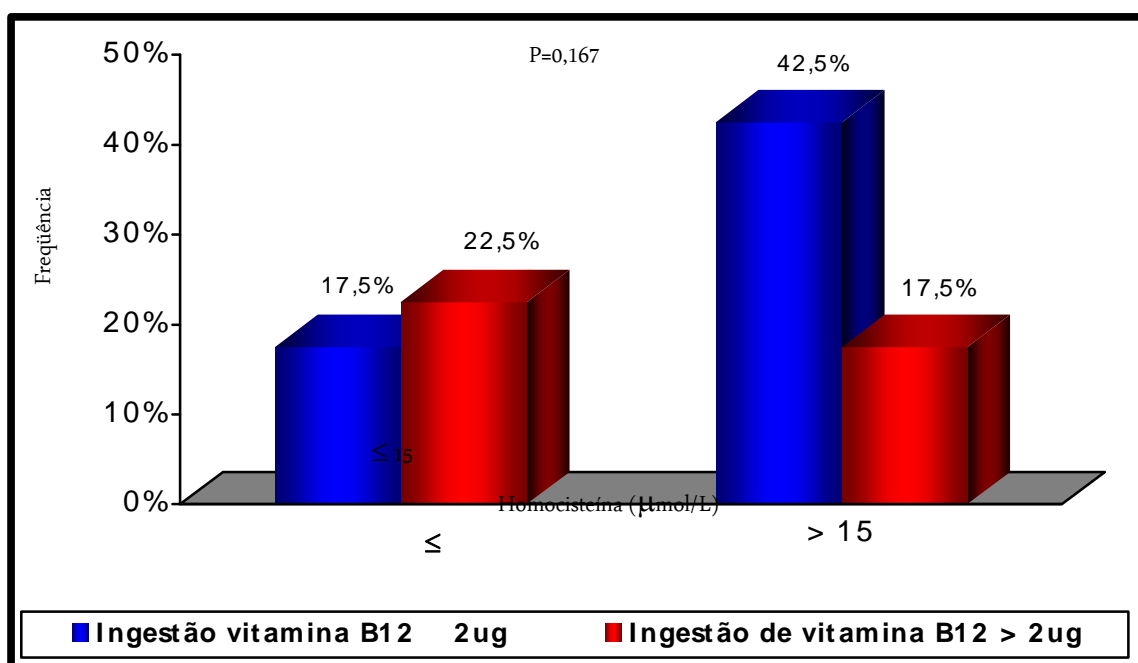


Figura 18. Concentrações plasmáticas de homocisteína e ingestão de vitamina B₁₂ dos pacientes com DAP

Observou-se maior frequência de indivíduos com ingestão insuficiente (72,5%), destes, 45% apresentavam hiperhomocisteinemia (Tabela 26 e Figura 19).

Tabela 26. Concentrações plasmáticas de homocisteína e ingestão de folato dos pacientes com DAP

HOMOCISTEÍNA (μmol/L)	INGESTÃO DE FOLATO (μg)			
	≤ 180		> 180	
	n	%	n	%
≤ 15	11	27,5	4	10
> 15	18	45	7	17,5
Total	29	72,5	11	27,5

P= 1,000

Teste estatístico= Teste Exato de Fisher.

n= total de pacientes.

%= porcentagem absoluta (em relação ao número total de pacientes).

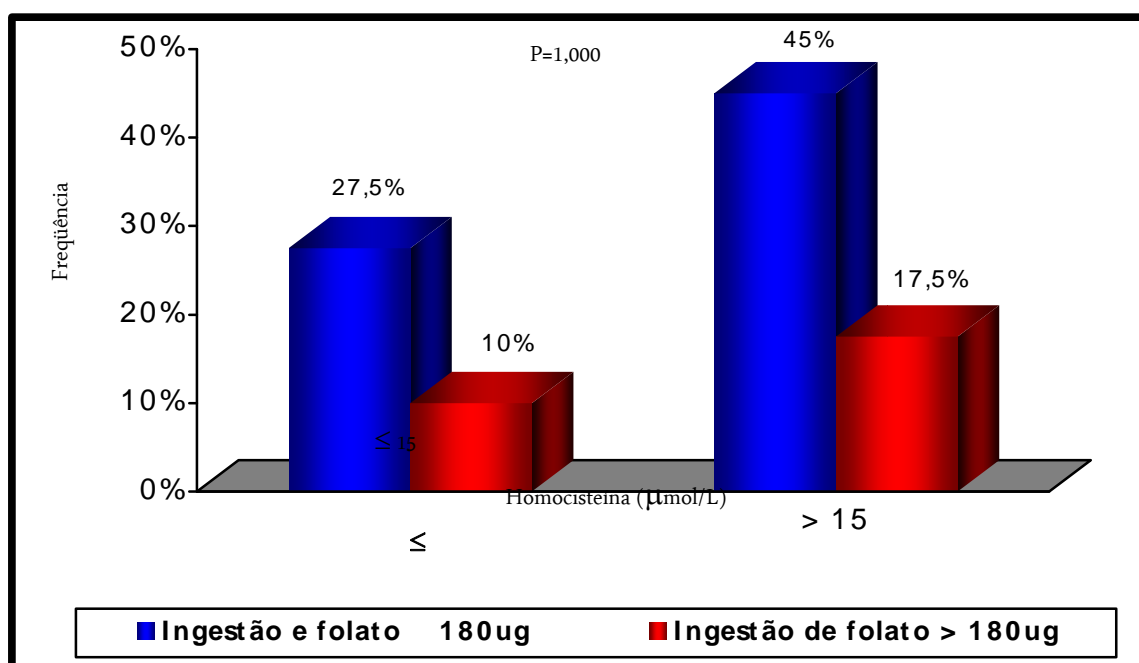


Figura 19. Concentrações plasmáticas de homocisteína e ingestão de folato dos pacientes com DAP

Analisaram-se, a seguir, os indivíduos do grupo DAP segundo o consumo insuficiente de uma ou mais dessas vitaminas concomitantemente. Notou-se uma frequência de 25% de indivíduos com ingestão insuficiente de até uma das vitaminas envolvidas no metabolismo da homocisteína, e 75% com ingestão insuficiente de duas ou três vitaminas. A frequência de hiperhomocisteinemia naqueles com ingestão insuficiente de duas ou três vitaminas foi significativamente maior (52,5%) em relação a aqueles com ingestão insuficiente de até uma vitamina (Tabela 27 e Figura 20).

Tabela 27. Concentrações plasmáticas de homocisteína e ingestão insuficiente das vitaminas B₆, B₁₂ e folato dos pacientes com DAP

HOMOCISTEÍNA (μmol/L)	INGESTÃO INSUFICIENTE			
	Até uma vitamina		Duas ou três vitaminas	
	n	%	n	%
≤ 15	7	17,5	9	22,5
> 15	3	7,5	21	52,5
Total	10	25	30	75

P= 0,059

Teste estatístico= Teste Exato de Fisher.

n= total de pacientes.

%= porcentagem absoluta (em relação ao número total de pacientes).

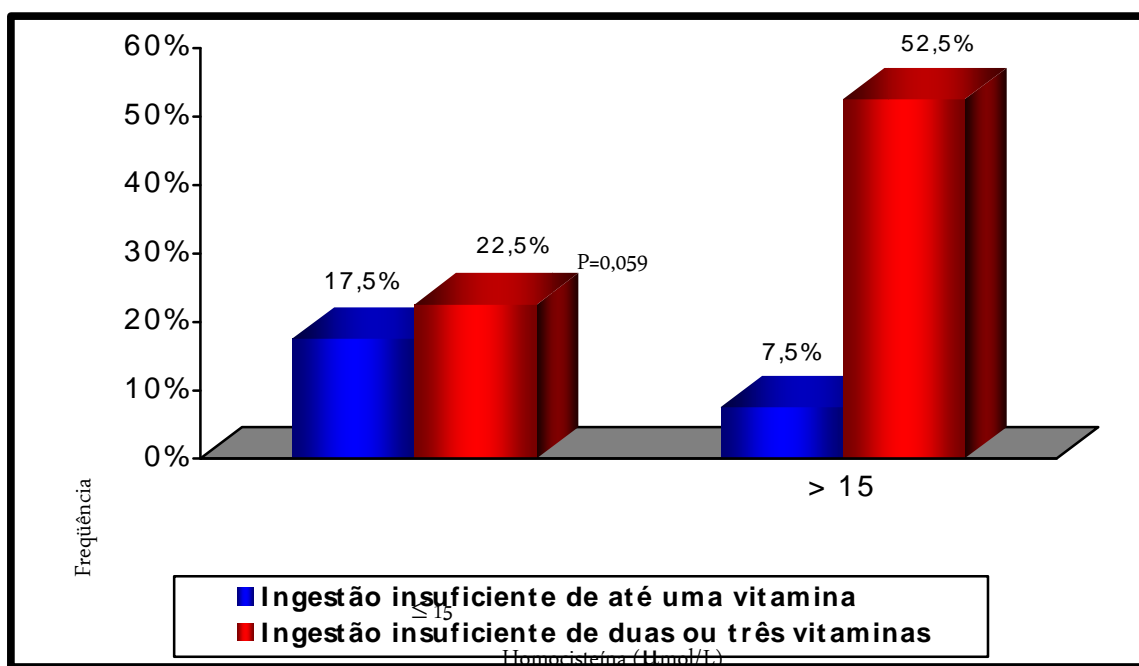


Figura 20. Concentrações plasmáticas de homocisteína e ingestão insuficiente das vitaminas B₆, B₁₂ e folato dos pacientes com DAP

A relação entre concentração sanguínea de glicose e homocisteína, revelou predominância de indivíduos hiperhomocisteinêmicos com glicose sanguínea dentro da normalidade (40%). (Tabela 28 e Figura 21).

Tabela 28. Concentrações plasmáticas de homocisteína e glicose dos pacientes com DAP

HOMOCISTEÍNA (μmol/L)	GLICOSE (mg%)			
	≤ 110		> 110	
	n	%	n	%
≤ 15	9	22,5	7	17,5
> 15	16	40	8	20
Total	25	62,5	15	37,5

$\chi^2 = 0,111$

$P = 0,739$

Teste estatístico= Prova de Qui-quadrado.

n= total de pacientes.

%= porcentagem absoluta (em relação ao número total de pacientes).

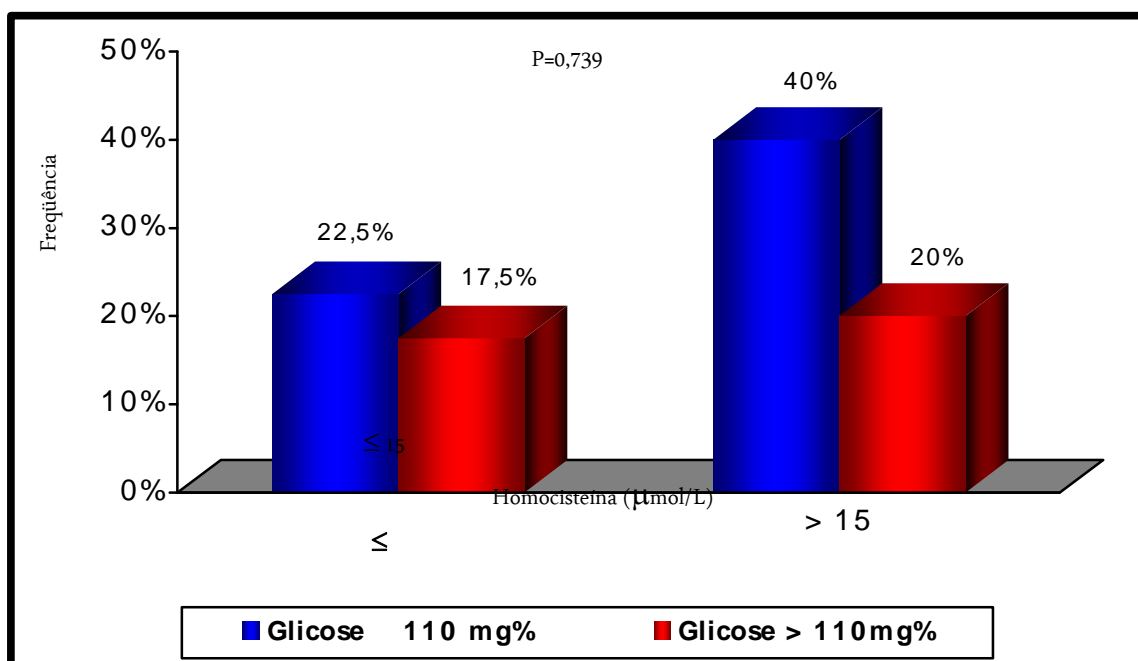


Figura 21. Concentrações plasmáticas de homocisteína e glicose dos pacientes com DAP

Notou-se maior frequência de indivíduos com creatinina dentro da normalidade e com hiperhomocisteinemia (47,5%), conforme ilustram a Tabela 29 e a Figura 22.

Tabela 29. Concentrações plasmáticas de homocisteína e creatinina dos pacientes com DAP

HOMOCISTEÍNA ($\mu\text{mol/L}$)	CREATININA (mg%)			
	$\leq 1,4$		$> 1,4$	
	n	%	n	%
≤ 15	17	42,5	1	2,5
> 15	19	47,5	3	7,5
Total	36	90	4	10

P= 0,613

Teste estatístico= Teste Exato de Fisher.

n= total de pacientes.

%= porcentagem absoluta (em relação ao número total de pacientes).

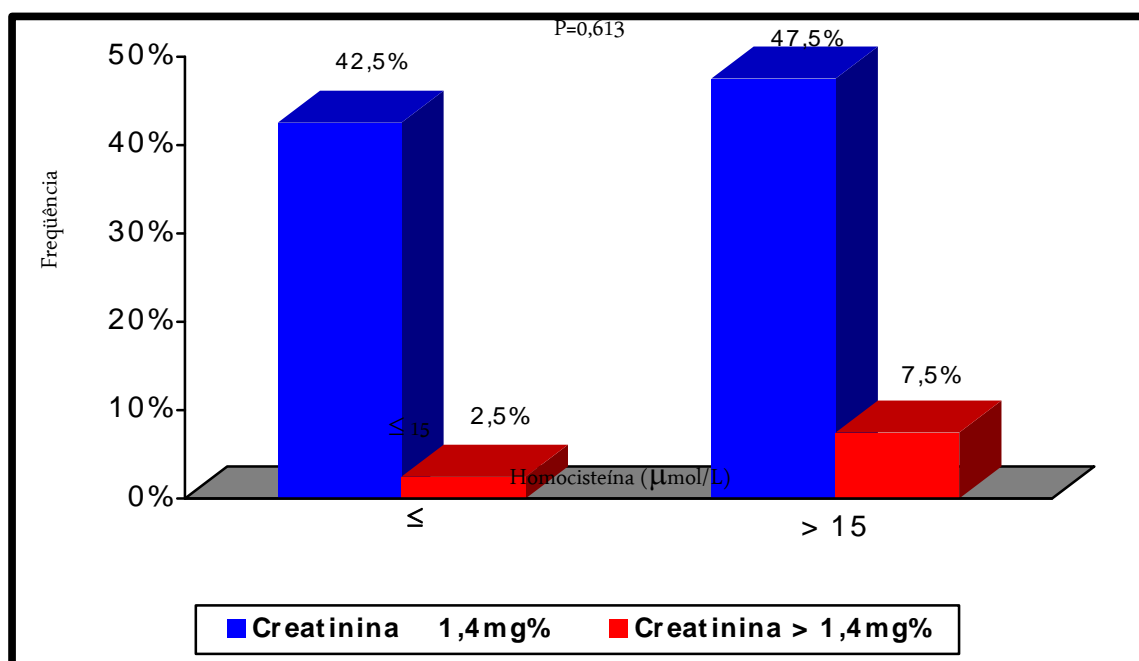


Figura 22. Concentrações plasmáticas de homocisteína e creatinina dos pacientes com DAP

Maior frequência de hiperhomocisteinemia foi observada no grupo de indivíduos com trigliceridemia normal (Tabela 30 e Figura 23).

Tabela 30. Concentrações plasmáticas de homocisteína e triacilglicerol dos pacientes com DAP

HOMOCISTEÍNA (μmol/L)	TRIACILGLICEROL (mg%)			
	≤ 150		> 150	
	n	%	n	%
≤ 15	5	12,5	11	27,5
> 15	14	35	10	25
Total	19	47,5	21	52,5

$$\chi^2 = 1,842$$

$$P = 0,175$$

Teste estatístico= Prova de Qui-quadrado.

n= total de pacientes.

%= porcentagem absoluta (em relação ao número total de pacientes).

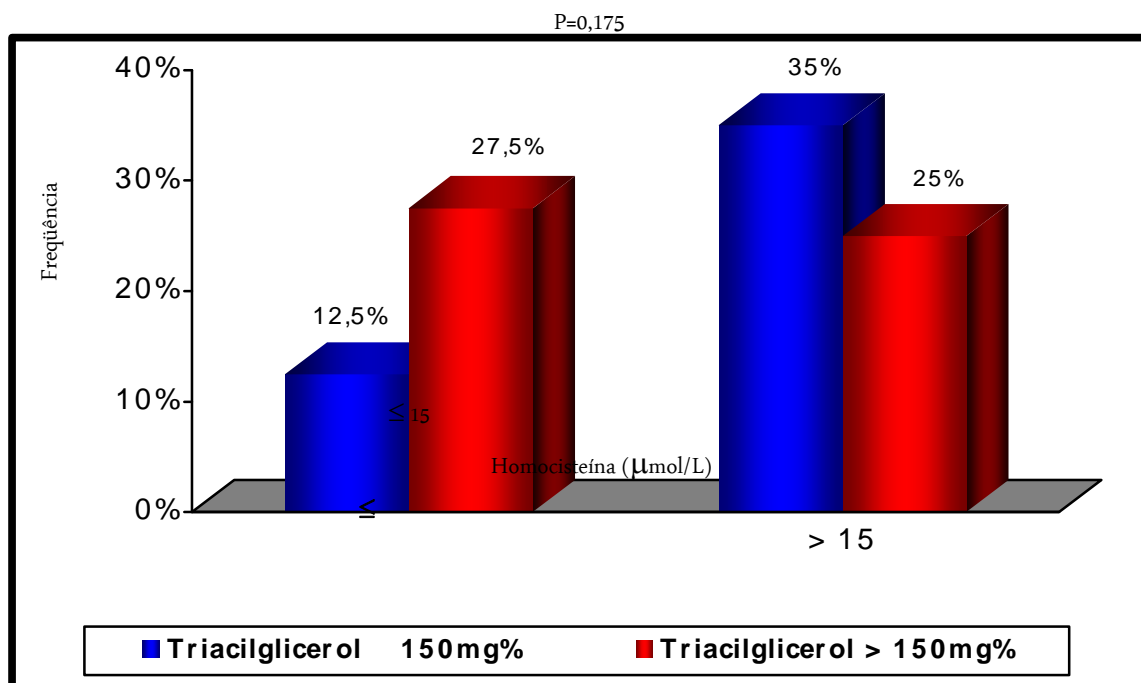


Figura 23. Concentrações plasmáticas de homocisteína e triacilglicerol dos pacientes com DAP

Em relação ao nível sérico de colesterol total, verificou-se que 60% dos indivíduos do grupo DAP apresentavam colesterol superior ao preconizado, e 32,5% desta população hipercolesterolêmica apresentava hiperhomocisteinemia (Tabela 31 e Figura 24).

Tabela 31. Concentrações plasmáticas de homocisteína e colesterol total dos pacientes com DAP

HOMOCISTEÍNA (μmol/L)	COLESTEROL TOTAL (mg%)			
	≤ 200		> 200	
	n	%	n	%
≤ 15	5	12,5	11	27,5
> 15	11	27,5	13	32,5
Total	16	40	24	60

$$\chi^2 = 0,352$$

$$P = 0,553$$

Teste estatístico= Prova de Qui-quadrado.

n= total de pacientes.

%= porcentagem absoluta (em relação ao número total de pacientes).

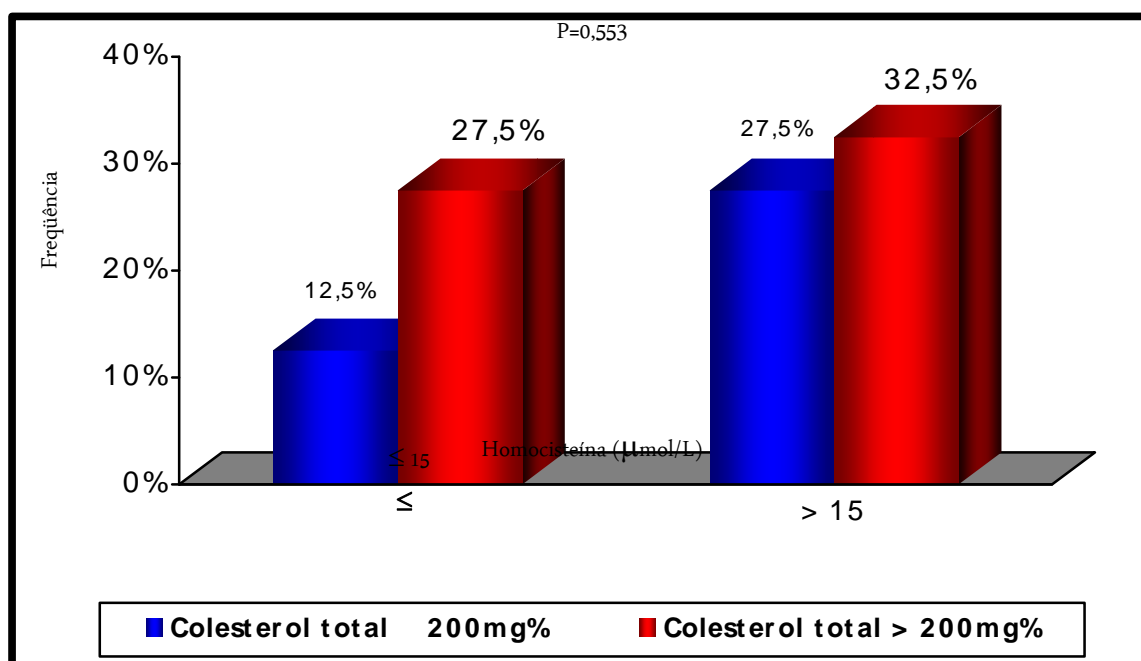


Figura 24. Concentrações plasmáticas de homocisteína e colesterol total dos pacientes com DAP

Os resultados relativos ao nível sérico de LDL-colesterol, demonstraram estar acima da normalidade em 94,8% dos indivíduos com DAP, e destes, 60,5% apresentavam hiperhomocisteinemia (Tabela 32 e Figura 25).

Tabela 32. Concentrações plasmáticas de homocisteína e LDL-colesterol dos pacientes com DAP

HOMOCISTEÍNA (μmol/L)	LDL-COLESTEROL (mg%)			
	≤ 100		> 100	
	n	%	n	%
≤ 15	1	2,6	13	34,3
> 15	1	2,6	23	60,5
Total	2	5,2	36	94,8

P= 1,000

Teste estatístico= Teste Exato de Fisher.

n= total de pacientes.

%= porcentagem absoluta (em relação ao número total de pacientes).

LDL-colesterol= Low density lipoprotein.

P=1,000

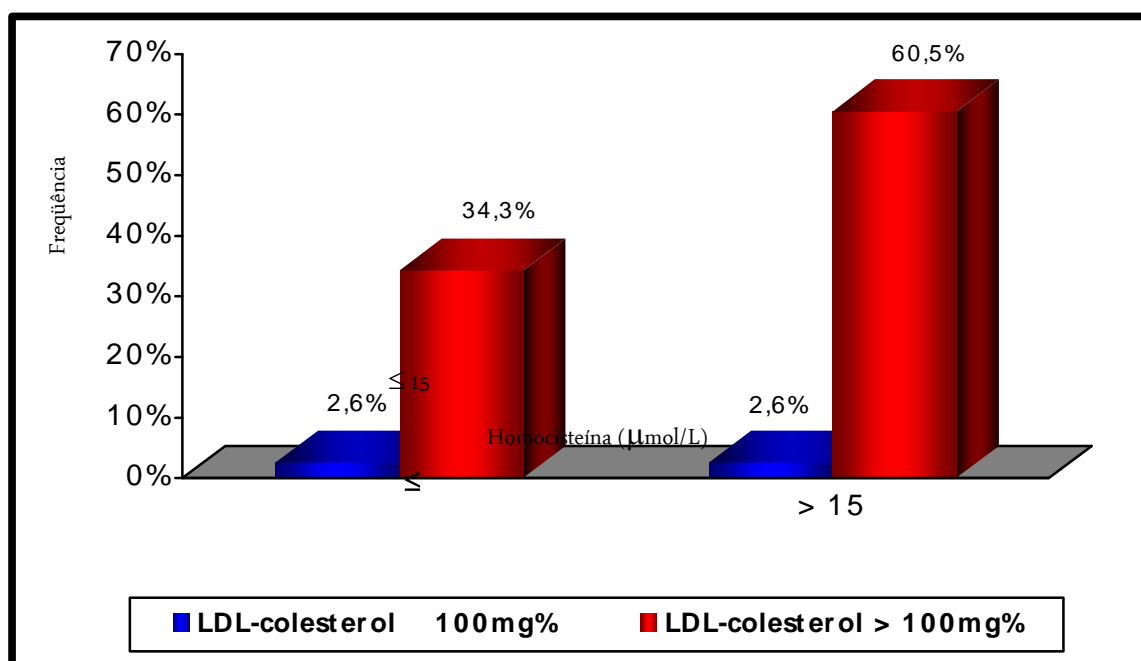


Figura 25. Concentrações plasmáticas de homocisteína e LDL-colesterol dos pacientes com DAP

Na Tabela 33 e Figura 26, verifica-se que a distribuição dos indivíduos com redução nos níveis de HDL-colesterol foi predominante (60%), e os hiperhomocisteinêmicos nesta população correspondeu a 37,5%.

Tabela 33. Concentrações plasmáticas de homocisteína e HDL-colesterol dos pacientes com DAP

HOMOCISTEÍNA (μmol/L)	HDL-COLESTEROL (mg/dL)			
	≤ 40		> 40	
	n	%	n	%
≤ 15	9	22,5	6	15
> 15	15	37,5	10	25
Total	24	60	16	10

$\chi^2 = 0,111$

P= 0,739

Teste estatístico= Teste Exato de Fisher.

n= total de pacientes.

%= porcentagem absoluta (em relação ao número total de pacientes).

HDL-colesterol=High density lipoprotein.

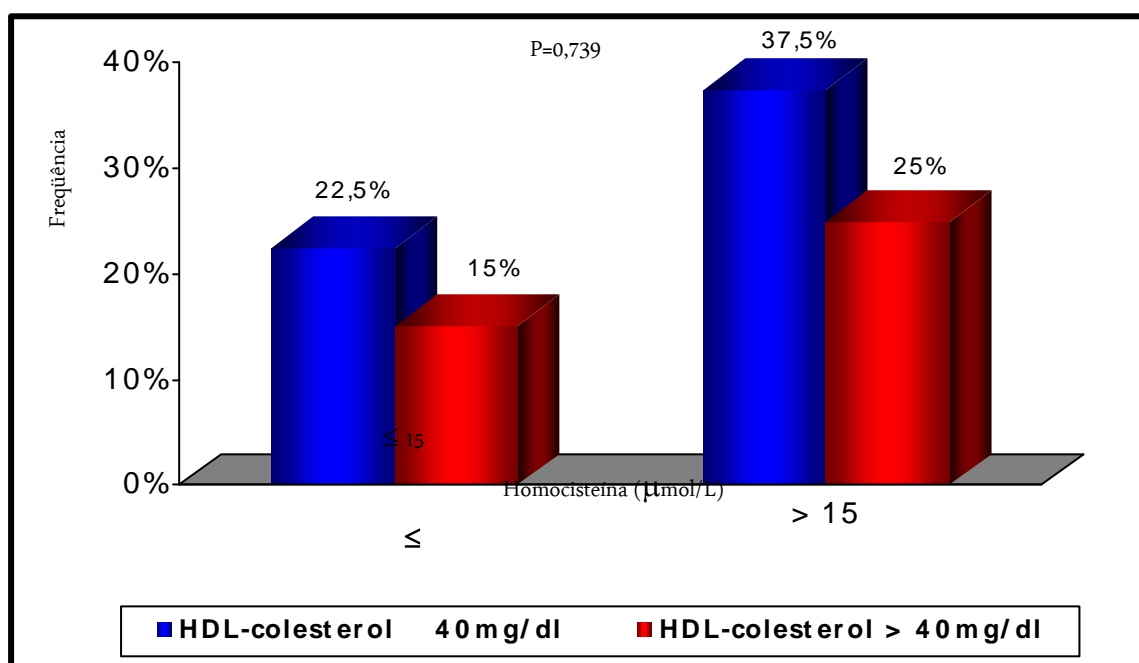


Figura 26. Concentrações plasmáticas de homocisteína e HDL-colesterol dos pacientes com DAP

Discussão

Delineamento

A presente investigação foi delineada por meio de estudo transversal (*cross-sectional*), com a finalidade principal de verificar a associação entre fatores nutricionais, em particular o fator de risco homocisteína e a doença arterial periférica em um único momento (CAMPANA *et al.*, 2001). Neste tipo de estudo, em um grupo de pacientes que procurou o serviço, verificou-se a presença ou a ausência das características que se queria estudar em cada indivíduo (CURI, 1998). Não foi possível a realização de um estudo caso-controle pela dificuldade no processo de pareamento entre os indivíduos controles e doentes, os quais, com exceção da doença em si, deveriam ser semelhantes na procedência, nível socioeconômico, educação, sexo, idade e cor (CAMPANA *et al.*, 2001).

Prevvia-se um tamanho amostral mínimo de 40 indivíduos para avaliar as variáveis estudadas com base em cálculos de amostragem sistemática, nos quais foram consideradas algumas características da população a ser estudada, como tipo de DAP, tempo médio de hospitalização, volume mensal de atendimento no ambulatório e critérios de exclusão. Este número foi alcançado após um período de 10 meses. As perdas foram poucas e restringiram-se a 3 pacientes hospitalizados que se recusaram a participar do estudo, principalmente por dificuldade de deslocamento de suas cidades de origem ao serviço, e os outros 12 pacientes, convocados ambulatorialmente, que não justificaram o não comparecimento ao serviço. Entretanto, o número de pacientes que participou do estudo (40 indivíduos) foi considerado suficiente e atendeu às exigências do método de amostragem. O tamanho amostral do presente estudo foi semelhante ao de diversos trabalhos científicos, similares a este (BOERS *et al.*, 1985(n= 25); MALINOW *et al.*, 1989 (n= 47); BRATTSTRÖM *et al.*, 1990 (n= 37); CLARKE *et al.*, 1991(n= 25); DUDMAN *et al.*, 1993 (n= 18); FERMO *et al.*, 1995 (n= 50); CURRIE *et al.*, 1996 (n= 55); VALENTINE *et al.*, 1996 (n= 50); FREYBURGER *et al.*, 1997 (n= 51); CALDWELL *et al.*, 1998 (n= 14); VALENTINE *et al.*, 1999 (n= 51); BRUNELLI *et al.*, 2000 (n= 56)).

Os critérios de exclusão adotados na presente investigação para determinação da amostra foram similares aos de BRATTSTRÖM *et al.* (1990), VAN DEN BERG *et al.* (1994), GRAHAM *et al.* (1997), e permitiram amenizar a influência de outras condições clínicas sobre os níveis de homocisteína. Indivíduos portadores de enfermidades renal ou hepática poderiam apresentar níveis elevados de homocisteína no plasma, pela redução do *clearance* deste aminoácido principalmente na via da remetilação na insuficiência renal ou, pela redução do *clearance* de metionina através da via de transulfuração como resultado de um bloqueio metabólico da homocisteína na insuficiência hepática (UELAND & REFSUM, 1989).

Avaliação Clínica

O diagnóstico da DAP nos pacientes integrantes do presente estudo foi baseado predominantemente na história clínica e no exame físico, os quais em geral permitem mais de 90% de confiabilidade no acerto do diagnóstico de DAP (MAFFEI *et al.*, 2002). Sempre que havia isquemia crítica com indicação cirúrgica, ou, quando havia necessidade de um método diagnóstico mais adequado, este foi complementado por angiografia e tomografia computadorizada.

A classificação dos sintomas da isquemia crônica dos membros em diversos graus, proposta por RUTHERFORD (1995) e adotada no presente trabalho, tem sido recomendada para estudos em que há necessidade de definir a fase da doença aterosclerótica, sua extensão e gravidade. Muitos estudos envolvendo pacientes com hiperhomocisteinemia também utilizaram deste critério de classificação, que é referência importante para se comparar as amostras (RASSOUL *et al.*, 2000).

Em diversos estudos que envolveram a dosagem de homocisteína, a técnica do Doppler e o cálculo do IPTB, foram utilizados como método diagnóstico auxiliar e de seguimento dos pacientes com DAP, os quais refletem o local e o grau de isquemia do membro (MALINOW *et al.*, 1989; CLARKE *et al.*, 1991; TAYLOR *et al.*, 1991; VAN DEN BERG *et al.*, 1994; ROBINSON *et al.*, 1998; FREYBURGER *et al.*, 1997; DE JONG *et al.*, 1999; VALENTINE *et al.*, 1999). Os indivíduos assintomáticos com o valor IPTB de membros inferiores menor ou igual a 0,90 são considerados portadores de DAP, com sensibilidade de 95% e especificidade de 100% (TASC, 2000; HIRSCH *et al.*, 2001). O valor de corte utilizado para o IPTB de 0,90, foi assim definido, por apresentar associação com estenose do vaso igual ou maior a 50% (TASC, 2000).

Avaliação do Estado Nutricional

Uma vez que, entre as principais causas de mortalidade na população adulta, várias estão sendo associadas ao estado nutricional e hábitos alimentares inadequados (VANNUCCHI *et al.*, 1984), utilizou-se os parâmetros utilizados para a avaliação do estado nutricional dos pacientes incluindo-se dados da história clínica, medidas antropométricas, cálculo da ingestão de nutrientes e dados laboratoriais.

Atualmente, as técnicas antropométricas têm sido utilizadas para determinar e monitorizar o estado nutricional, além de fornecerem informações sobre a distribuição corporal, quantificando a massa magra e o tecido adiposo (NAVARRO & MARCHINI, 2000). As medidas antropométricas constituem o método mais difundido por serem seguros, de fácil realização, simplicidade de equipamento, de baixo custo e não serem invasivos (SOUSA E SILVA & FÉLIX, 1998). A variabilidade nos dados obtidos por esta técnica é pequena, e é provocada provavelmente por diferenças no método de trabalho de cada observador; no entanto, a sua confiabilidade é alta, chegando a valores acima de 90% (HOFFMAN *et al.*, 2000).

O IMC é uma medida prática e de simples obtenção, usada principalmente para diagnosticar o sobrepeso e a obesidade e correlacioná-los com morbidade e mortalidade, especialmente de origem aterosclerótica (SOUSA E SILVA & FÉLIX, 1998). O IMC foi utilizado como um dos fatores de risco em alguns estudos que analisaram a associação entre a homocisteína e a doença vascular (KOEHLER *et al.*, 1996; NYGARD *et al.*, 1995; DE JONG *et al.*, 1999), os quais mostraram relação positiva com a homocisteína quando acima de 30 Kg/m².

Embora a doença aterosclerótica e suas co-morbidades estejam relacionadas ao excesso de peso corporal, o qual pode ser confirmado através do aumento do IMC, existem também relatos de correlações significantes com a distribuição da gordura corporal (NAVARRO *et al.*, 2001). As medidas das dobras cutâneas e da circunferência da cintura realizadas neste estudo, constituíram o meio mais apropriado para estimar indiretamente a distribuição da gordura corporal total e abdominal, respectivamente. A utilização destas medidas apresentou maior valor preditivo para doenças ateroscleróticas e outras doenças crônicas como o diabetes, a dislipidemia e a hipertensão, do que a relação entre peso corpóreo e altura (NAVARRO *et al.*, 2001). Embora a quantificação da gordura corporal seja de grande importância na doença vascular, não foram encontrados estudos a respeito da gordura corporal de pacientes com DAP e sua relação com os níveis de homocisteína.

Outro dado nutricional antropométrico importante é a circunferência muscular do braço, considerada indicativa da reserva protéica muscular esquelética, a qual estaria relacionada proporcionalmente à formação de homocisteína (MUDD & POOLE, 1975).

Atualmente não se dispõem de padrões para dados antropométricos que possam ser considerados demonstrativos da população brasileira adulta (ANSELMO *et al.*, 1992). Desta maneira, os valores de IMC, gordura corporal total, circunferência da cintura e circunferência muscular do braço, obtidos neste estudo, foram comparados com padrões de referência internacionais, que apresentam valores antropométricos próximos, mas não iguais aos padrões nacionais (ANSELMO *et al.*, 1992).

Para viabilizar o estudo, optou-se, pela aplicação, uma única vez e no mesmo dia, do recordatório de 24 horas como método retrospectivo de avaliação quantitativa do consumo alimentar. Isto foi feito tendo em vista que a amostra estudada era, em sua maioria, de baixa escolaridade, com precárias condições socioeconômicas, proveniente de outras cidades e, portanto com dificuldade de retornos frequentes ao serviço. O recordatório de 24 horas é um método de grande uso na prática clínica, de fácil aplicação e rápida execução mesmo em analfabetos e de baixo custo, sendo o método mais utilizado em levantamentos dietéticos nos EUA, tanto em pacientes hospitalizados quanto ambulatoriais (BUZZARD, 1998). Adicionalmente, o cálculo dos nutrientes através Programa de Apoio à Nutrição – Versão 2.5 – do Centro de Informática em Saúde Pública da Escola Paulista de Medicina, foi uma ferramenta adequada de avaliação de nutrientes, a qual têm proporcionado bons resultados em trabalhos prévios feitos em nosso meio (PEREIRA, 1999; DORES, 2001).

Os estudos epidemiológicos internacionais que envolveram a análise da homocisteína sanguínea e a sua relação com a ingestão das vitaminas envolvidas em seu metabolismo, aplicaram como método de consumo alimentar, o questionário de frequência alimentar, que fornece, no entanto, apenas dados qualitativos (SELHUB *et al.*, 1993; NYGARD *et al.*, 1995; NYGARD *et al.*, 1998). Além disso, o modo com que esse questionário foi aplicado nesses estudos, por telefone ou envio postal, seria pouco viável no presente estudo, uma vez que exigiria maior interesse, compreensão e alfabetização dos pacientes.

Uma vez estabelecidos os nutrientes a serem analisados, foram utilizadas as mais recentes recomendações nutricionais internacionais, preconizadas por órgãos científicos norte-americanos de alimentação e nutrição (RDA, 1989; FAO/WHO, 1985; NCEP-ATP III, 2001). Essas recomendações nutricionais foram adaptadas para a população brasileira (PESSA, 1998).

Avaliação Laboratorial

Os exames laboratoriais, bioquímicos e hematimétricos, foram realizados segundo as normas do controle de qualidade da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica (SBPC) e da Control Lab (Controle de Qualidade para Laboratórios).

Avaliação da Homocisteína Total Plasmática de Jejum

No presente estudo, a homocisteína total plasmática de jejum foi determinada por HPLC com detecção fluorimétrica (ARAKI & SAKO, 1987; UBBINK *et al.*, 1991), por ser o método mais comumente utilizado na maioria dos estudos clínicos e epidemiológicos (NYGARD *et al.*, 1999). Este método de dosagem mostrou-se suficientemente sensível e específico para determinação da homocisteína total no plasma e passível de ser utilizado em laboratórios de rotina.

Com base na literatura, diversos procedimentos de colheita e processamento da amostra foram seguidos, para garantir a manutenção da estabilidade da homocisteína: 12 horas de jejum, uso do EDTA como anticoagulante, centrifugação refrigerada imediatamente após a colheita do sangue e estocagem do plasma a -70°C (REFSUM *et al.*, 1998; DURAND *et al.*, 2001).

Outros métodos de determinação da homocisteína incluem a cromatografia gasosa com espectrometria de massa, eletroforese capilar e o radioimunoensaio. Este último método, introduzido recentemente nos laboratórios de diagnóstico, apresenta elevada correlação com os resultados do HPLC; entretanto, é de custo elevado (REFSUM *et al.*, 1998).

Análise Estatística

A análise estatística das variáveis investigadas, foi empregada conforme a hipótese a ser testada no trabalho. O teste de qui-quadrado foi usado na comparação, ou, na relação de dependência ou independência existente entre as frequências de pacientes normo e hiperhomocisteinêmicos e as frequências das variáveis relativas a DAP, a avaliação nutricional e laboratorial. Avaliou-se a aplicação do cálculo do *Odds ratio*, ou razão de chances. Este método é utilizado para comparação de proporções entre dois grupos, casos e controles, expostos a um fator, e significa que os expostos têm provavelmente *n* vezes mais chances de desenvolver a doença que os não expostos. Mas a aplicação deste no presente trabalho seria questionável, tendo em vista que este tipo de análise não se aplica a estudos transversais (CAMPANA *et al.*, 2001). O risco relativo é um índice similar ao *odds ratio*, contudo ele indica a incidência cumulativa da doença, em pessoas expostas, relacionada à incidência cumulativa da doença em pessoas não expostas. O risco relativo aplica-se a estudos de coorte e em investigações prospectivas (CAMPANA *et al.*, 2001), entretanto, a sua utilização não caberia no presente trabalho.

Resultados

Dados Demográficos e Avaliação Clínica

As doenças arteriais periféricas, sobretudo as doenças isquêmicas crônicas, são afecções vasculares oclusivas que envolvem a aorta e seus ramos, bem como as artérias dos membros superiores e inferiores, com manifestações clínicas que ocorrem mais frequentemente entre a quinta e a sétima décadas de vida, atingindo primordialmente indivíduos da raça branca (LASTÓRIA & MAFFEI, 2002). Embora seja considerada uma enfermidade que acomete preferencialmente homens (LASTÓRIA & MAFFEI, 2002), recentemente, grandes estudos populacionais demonstraram que pode acometer homens e mulheres igualmente (HIATT, 2001), ou até atingir preferencialmente as mulheres (HIRSCH *et al.*, 2001). Os dados demográficos do presente estudo são similares aos encontrados na literatura, com distribuição semelhante quanto ao sexo, raça e idade dos pacientes (Tabela 1 e Figura 1).

Diversos estudos têm mostrado que a concentração de homocisteína estaria relacionada com a idade e o sexo. Os resultados do presente estudo vêm de encontro aos achados de BOERS *et al.* (1983), ANDERSSON *et al.* (1992), SELHUB *et al.* (1993), NYGARD *et al.* (1995), LUSSIER-CACAN *et al.* (1996) e JACQUES *et al.* (2001), que também observaram níveis mais elevados de homocisteína nos homens do que nas mulheres, e aumento progressivo com a idade (Tabelas 11 e 13).

Avaliando as diferenças existentes no ciclo da metionina com isótopos estáveis em 11 homens e 11 mulheres, FUKAGAWA *et al.* (2000), observaram que a taxa de transmetilação e remetilação da homocisteína foi maior nas mulheres do que nos homens. Os autores sugeriram que, a diferença existente entre homens e mulheres quanto à necessidade e a utilização de certos aminoácidos, seriam responsáveis pelo aumento da remetilação nas mulheres. Além disso, outros autores sugeriram que o metabolismo da homocisteína seria influenciado por hormônios sexuais femininos, como o estrógeno; entretanto os mecanismos pelos quais o estrógeno provocaria redução nos níveis de homocisteína ainda são desconhecidos (UELAND & REFSUM, 1989; REFSUM *et al.*, 1998).

A diminuição da produção ou da atividade enzimática do metabolismo da homocisteína, o declínio fisiológico na função renal e a diminuição da biodisponibilidade de vitaminas como folato, B₆ e B₁₂, poderiam explicar o aumento dos níveis de homocisteína com a idade (ZACARIAS-CASTILLO *et al.*, 2001). De acordo com HERNANZ (2000), esta elevação dos níveis de homocisteína com a idade afetaria negativamente o estado pró-oxidante das células, por aumentar os níveis de radicais livres e conseqüentemente favorecer a propensão de maior risco de doenças degenerativas, em especial aquelas associadas ao endotélio.

A ICM foi a manifestação clínica da DAP mais freqüente entre os pacientes (Tabela 2), uma vez que a aterosclerose foi a principal doença a levar à obstrução crônica das artérias, no presente estudo. Foram incluídos na casuística do presente trabalho, pacientes portadores de aneurisma, uma vez que a aterosclerose é a causa mais freqüente desta enfermidade; entretanto, deve-se considerar que a etiologia dos aneurismas pode ser atribuída a fatores genéticos, infecciosos e inflamatórios (WASSEF *et al.*, 2001; BRITO, 2002), mas que não estavam provavelmente envolvidos nos pacientes deste estudo.

A principal queixa referida pela grande maioria dos pacientes (95%), foi a claudicação intermitente (Tabela 2), correspondente ao grau I de isquemia (RUTHERFORD, 1995). A dor em repouso ou algum grau de perda tecidual, correspondente aos graus II e III, respectivamente, foram observados em 32,5% dos pacientes. A claudicação intermitente, um sintoma resultante da isquemia lenta e progressiva dos tecidos dependentes da artéria acometida pela aterosclerose, atinge mais da metade (63%) dos pacientes com DAP (HIRSCH *et al.*, 2001), sendo que 25% desses pacientes, num período de 5 anos, apresentam piora da isquemia, com conseqüente manifestação de dor em repouso (HIATT, 2001). Embora não tenha sido verificada associação entre a gravidade da isquemia e níveis plasmáticos de homocisteína nos pacientes do presente estudo (Tabela 16), TAYLOR *et al.* (1991) mostraram que níveis aumentados de homocisteína (> 13 µmol/L) contribuiriam com a progressão da isquemia de membros. Os 214 pacientes (média 62 anos) com ICM sintomática estudados por TAYLOR *et al.* (1991), foram acompanhados por um período que variou de 28 a 52 meses, e apresentaram níveis médios de homocisteína significativamente mais elevados (14,37 µmol/L) que os controles (10,10 µmol/L); dos 214 pacientes 39% tinham hiperhomocisteinemia.

Os valores medianos dos IPTB's verificados nos pacientes da presente pesquisa (Tabela 3), foram similares aos do estudo de HIRSCH *et al.* (2001) que detectaram IPTB médio de 0,78 em 7.000 indivíduos com DAP, bem como o estudo de VALENTINE *et al.* (1996) que detectaram IPTB médio de 0,53 em 50 pacientes com DAP e hiperhomocisteinemia.

Diversos estudos *cross-sectional* e caso-controle têm mostrado que pacientes portadores de DAP teriam elevação nas concentrações plasmáticas de homocisteína. BOERS *et al.* (1985) foram os pioneiros em estudar a associação entre homocisteína e DAP confirmada angiograficamente, em 25 pacientes com idade superior a 50 anos, sem história de hipertensão, diabetes ou dislipidemia. Os autores verificaram que 7 pacientes (28%) tinham hiperhomocisteinemia, definida como dois desvios-padrão acima da média dos níveis de homocisteína dos indivíduos controles (11,3 μ mol/L).

Outros estudos mostraram resultados similares ao estudo realizado por BOERS *et al.* (1985) quando avaliaram indivíduos sintomáticos e com DAP objetivamente confirmada. CLARKE *et al.* (1991), também encontraram níveis aumentados de homocisteína em 7 (28%) dos 25 pacientes com menos de 55 anos com claudicação intermitente devido à doença oclusiva na região íliaco-femoral. Os valores médios de homocisteína nos pacientes (15,8 μ mol/L) foram significativamente ($P=0,002$) maiores que nos controles (13,4 μ mol/L).

MALINOW *et al.* (1989) verificaram que os valores médios de homocisteína foram significativamente ($P<0,05$) maiores nos pacientes (16,16 μ mol/L) do que nos controles (10,10 μ mol/L), em um estudo com 47 pacientes com DAP sintomática, manifestada por estenose de carótida, aneurisma de aorta abdominal e lesão íleo-femoral. Neste estudo, a hiperhomocisteinemia foi observada em 47% dos pacientes.

Concentrações elevadas de homocisteína também foram encontradas por BRATTSTRÖM *et al.* (1990) em 37 pacientes (média da idade 52 anos) com lesões ateroscleróticas na região aorto-íliaca, os quais tinham níveis médios de homocisteína igual a 18,7 μ mol/L, contra 11 μ mol/L dos controles ($p<0,001$), sendo que 36% dos pacientes manifestaram hiperhomocisteinemia.

No estudo epidemiológico Linköping County da Suécia, foram selecionados 78 homens com claudicação intermitente e 98 homens controles pareados por idade (45-69 anos de idade). Os autores observaram que os níveis de homocisteína foram significativamente ($P=0,0002$) maiores nos pacientes com claudicação intermitente (16,7 μ mol/L) que nos controles (13,8 μ mol/L), sendo que 23% dos claudicantes tinham hiperhomocisteinemia (MÖLGAARD *et al.*, 1992). CURRIE *et al.* (1996) encontraram resultados semelhantes de prevalência de hiperhomocisteinemia (29%) quando avaliaram 55 pacientes (< 45 anos) com DAP submetidos a angioplastia ou à cirurgia de revascularização. Outros estudos caso-controle encontraram prevalências semelhantes de

hiperhomocisteinemia em pacientes com ICM sintomática (VAN DEN BERG *et al.*, 1994; FERMO *et al.*, 1995; RASSOUL *et al.*, 2000).

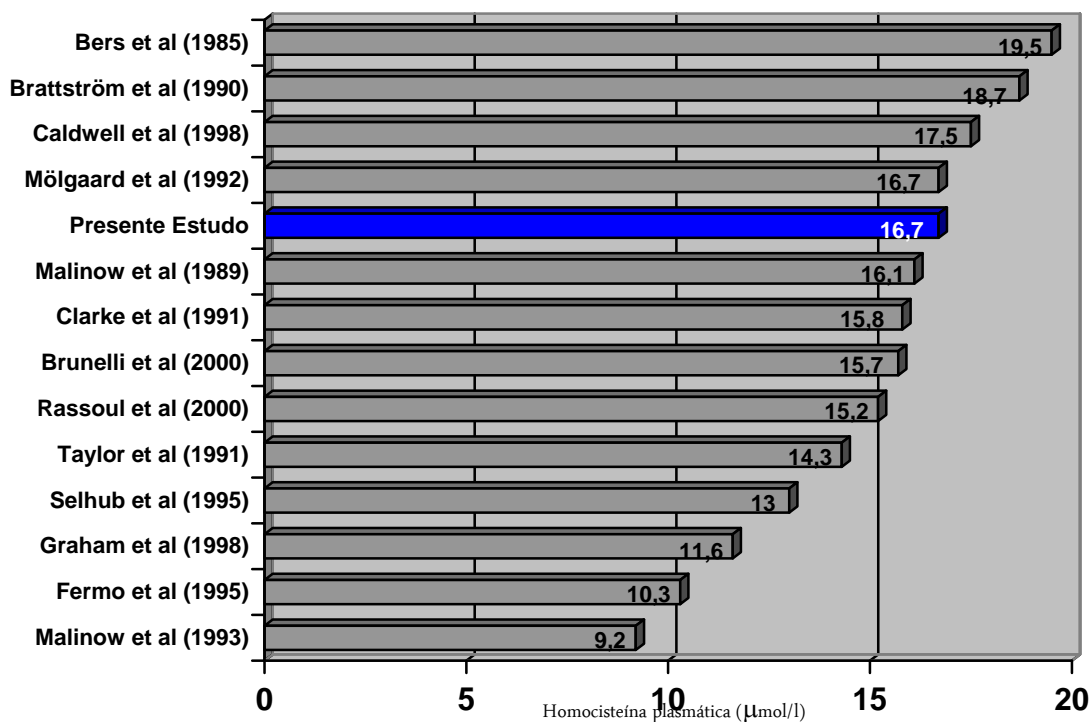
Examinando a relação entre o grau de estenose da artéria carótida externa e a concentração de homocisteína em 1.040 indivíduos idosos (67-96 anos) do Framingham Heart Study, SELHUB *et al.* (1995) observaram que o risco de estenose de carótida igual ou superior a 25% foi duas vezes maior em indivíduos com homocisteína acima de 14,4 $\mu\text{mol/L}$, e assim afirmaram que concentrações elevadas de homocisteína estariam associadas com um aumento no risco de estenose de carótida externa em indivíduos idosos.

GRAHAM *et al.* (1997), encontraram níveis significativamente mais altos de homocisteína em 156 pacientes com DAP que nos controles (11,6 $\mu\text{mol/L}$ versus 9,7 $\mu\text{mol/L}$ $P < 0,001$), e 36,5% dos pacientes tinham hiperhomocisteinemia. Os autores observaram um risco duas vezes maior de DAP nos indivíduos hiperhomocisteinêmicos.

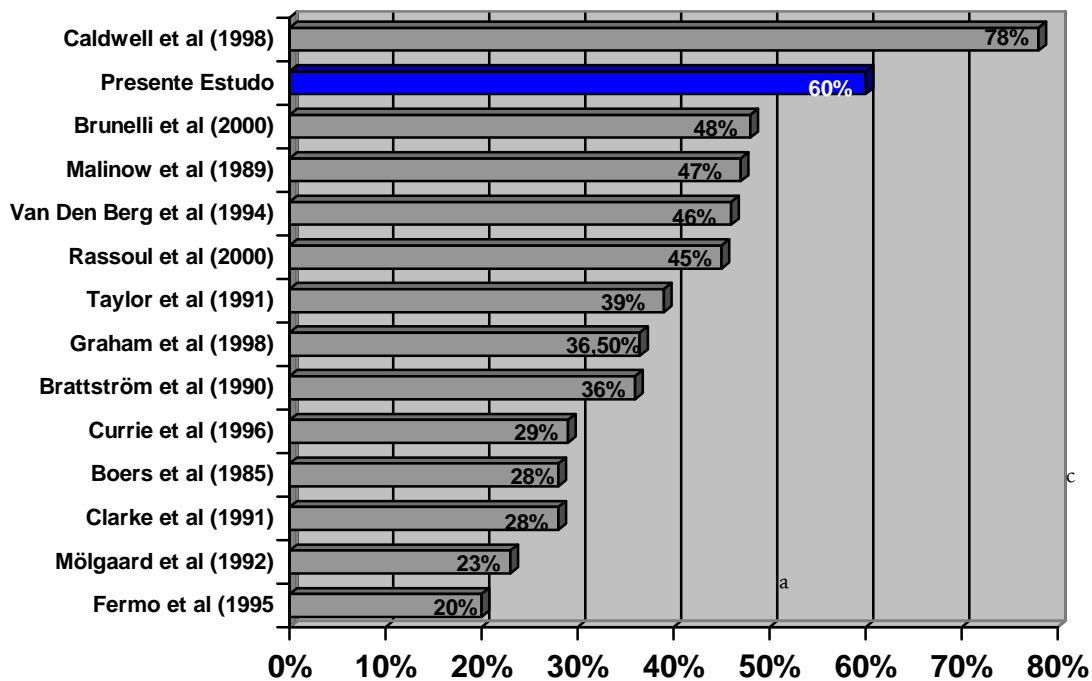
Recentemente, alguns autores avaliaram a associação entre hiperhomocisteinemia e aneurisma de aorta abdominal (AAA). O primeiro estudo publicado com 14 pacientes com AAA e 30 controles, mostrou níveis de homocisteína significativamente maiores nos pacientes (17,5 $\mu\text{mol/L}$) do que nos controles (11,30 $\mu\text{mol/L}$); além disso, os autores verificaram elevada prevalência de hiperhomocisteinemia (definida como $> 14,2 \mu\text{mol/L}$) entre os pacientes (78%) (CALDWELL *et al.*, 1998). Outros autores, com uma casuística maior (58 pacientes), também verificaram níveis plasmáticos de homocisteína significativamente ($P < 0,0001$) maiores em pacientes portadores de AAA (15,7 $\mu\text{mol/L}$) que nos controles (9,6 $\mu\text{mol/L}$), sendo que 48% dos pacientes eram hiperhomocisteinêmicos; além disso, os pacientes hiperhomocisteinêmicos tinham diâmetros aneurismáticos maiores (5,79 cm) que os normohomocisteinêmicos (5,09 cm) ($P < 0,05$). Os autores sugeriram que a homocisteína induziria uma disfunção endotelial, responsável pelo enfraquecimento e dilatação das artérias (BRUNELLI *et al.*, 2000).

MALINOW *et al.* (1993) em um estudo caso-controle, determinaram os níveis de homocisteína em 287 pares de indivíduos adultos assintomáticos (45-64 anos) participantes do Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC). Os casos e os controles foram selecionados com base na espessura da camada íntima da parede da artéria carótida, medida por ultra-sonografia, entre os pacientes sem história de doença arterial oclusiva (angina, IAM, AVC, claudicação intermitente). Os valores médios da espessura da camada íntima da carótida foram maiores nos casos (1,21 mm) que nos controles (0,63 mm) ($P < 0,0001$), assim como os níveis de homocisteína (9,26 $\mu\text{mol/L}$ versus 8,32 $\mu\text{mol/L}$ $p < 0,001$). Foi observado um risco três vezes maior de espessamento da camada íntima da carótida nos pacientes com nível de homocisteína acima de 10,5 $\mu\text{mol/L}$ (*odds ratio* = 3,15). Os autores sugeriram que a homocisteína seria um fator de risco para o espessamento da parede da artéria carótida entre indivíduos sem manifestação clínica de doença aterosclerótica.

Os resultados dos níveis de homocisteína, bem como a prevalência de hiperhomocisteinemia encontrados na presente investigação (Tabelas 11 e 12), foram semelhantes aos estudos citados (Quadro 4 e 5).



Quadro 4. Níveis de homocisteína plasmática em diversos estudos.



Quadro 5. Prevalência de hiperhomocisteinemia em diversos estudos – hiperhomocisteinemia definida como: (a) 2 desvios-padrão acima da média dos controles; (b) acima do P95 dos controles; (c) > 14,2 µmol/l; (d) > 16 µmol/l; (e) 15 µmol/l.

Em uma meta-análise de 27 estudos com aproximadamente 4.000 participantes, mostrou que a hiperhomocisteinemia estaria associada a um aumento no risco de doença vascular aterosclerótica. Níveis plasmáticos acima de 10 $\mu\text{mol/L}$ ou, um aumento de 5 $\mu\text{mol/L}$ nos níveis circulantes de homocisteína, estariam associados a um aumento de 60 a 80% no risco de doença cardiovascular, 50% na doença cerebrovascular e 6,8 vezes na doença arterial periférica (BOUSHEY *et al.*, 1995).

Com base nestes estudos, fica evidente a relação entre a elevação de níveis plasmáticos de homocisteína e o risco de doenças ateroscleróticas, em especial a DAP. Adicionalmente, a hiperhomocisteinemia aumentaria o risco de doença aterosclerótica quando em combinação com outros fatores que provocariam lesões vasculares.

Vários fatores de risco influenciam o aparecimento e a progressão do processo aterosclerótico, sendo a idade (superior a 40 anos), o hábito tabágico e o diabetes melito, os mais frequentes, muito embora a dislipidemia, a hipertensão e a hiperhomocisteinemia também sejam fatores de risco igualmente importantes na DAP. Estes fatores seriam indicadores independentes de resultado adverso e seriam somatórios no prognóstico na doença aterosclerótica (HIATT, 2001).

Observou-se alta frequência de hábito tabágico no presente estudo (90%) que foi concordante com outros estudos (CHAGAS *et al.*, 1995; VENÂNCIO *et al.*, 1999; DORES, 2001; HIRSCH *et al.*, 2001). O tabaco contém várias substâncias capazes de provocar lesão direta ou indireta no sistema vascular, embora o mecanismo pelo qual isso ocorre não seja ainda conhecido. Tanto a nicotina como o monóxido de carbono e muitos outros subprodutos da combustão do fumo exerceriam múltiplas ações deletérias. A nicotina, além de ter ação vasodilatadora pela liberação de noradrenalina, agiria também sobre o metabolismo lipídico, na função plaquetária e na produção de prostaciclina (NADLER *et al.*, 1983). O monóxido de carbono teria ação lesiva sobre a própria parede vascular, como a perda de relaxamento dependente do endotélio, provavelmente por diminuição da síntese de óxido nítrico pelo endotélio lesado pelo fumo (HEITZER *et al.*, 1996). O fumo levaria, também, a produção e/ou liberação de radicais livres, os quais poderiam aumentar a síntese de fator ativador de plaquetas por células endoteliais estimuladas pelo peróxido de hidrogênio, ânions superóxido e peróxido de hidrogênio, que levaria à oxidação de LDL-c e estimularia a ação inflamatória de macrófagos na aterosclerose (BLANN *et al.*, 1998).

Diversos estudos mostraram uma associação positiva entre níveis de homocisteína e hábito tabágico, sobretudo com o número de cigarros fumados por dia. Indivíduos que fumavam mais de 20 cigarros por dia tinham níveis médios de homocisteína 16% mais altos do que indivíduos não fumantes ($p < 0,001$), sendo que os níveis de homocisteína nas mulheres fumantes foram superiores aos dos homens fumantes ($p < 0,001$) (BOUSHEY *et al.*, 1995; NYGARD *et al.*, 1995; GRAHAM *et al.*, 1997; JACQUES *et al.*, 2001). A razão pela qual os níveis de homocisteína estariam aumentados em fumantes ainda não é conhecida. A homocisteína poderia potencializar os efeitos do tabaco sobre as plaquetas e a coagulação, ou aumentar a produção de espécies derivadas de oxigênio, o que poderia ser relevante na gênese da doença aterosclerótica (NYGARD *et al.*, 1995). No presente estudo, a frequência

de pacientes fumantes e não fumantes não diferiu quanto ao nível de homocisteína (teste de Fisher $p=0,638$), apesar de 52,5% dos fumantes terem níveis de homocisteína acima dos valores de normalidade ($> 15 \mu\text{mol/L}$).

A frequência de diabetes melito nos pacientes do presente estudo (20%) foi semelhante à descrita em estudos com pacientes portadores de DAP (CHAGAS *et al.*, 1995; HIRSCH *et al.*, 2001). As lesões ateroscleróticas em pacientes diabéticos com DAP, estariam ligadas à hiperglicemia, hiperinsulinemia e dislipidemia. A hiperglicemia estaria associada à produção de espécies derivadas de oxigênio como o ânion superóxido, que alteraria a permeabilidade das células endoteliais, via glicação não enzimática de proteínas, resultando em adesão de macrófagos e acúmulo acelerado de colesterol e da sua fração LDL-c, com a formação subendotelial de células espumosas. A hiperglicemia favoreceria ainda a ativação da aldose redutase, com síntese aumentada de sorbitol e frutose, que lesaria a parede do capilar, principalmente por torná-la vulnerável às espécies derivadas de oxigênio. A hiperinsulinemia poderia exercer um efeito aterogênico sobre as células musculares lisas por promover agregação plaquetária, com conseqüente aumento na ativação de fatores de crescimento. O diabetes melito estaria associado à diminuição dos níveis de HDL-c e a altos níveis de triacilglicerol e LDL-c, o que representaria maior risco para desenvolver aterosclerose. A deficiência ou resistência à insulina, seria responsável pela inadequada captação e remoção do triacilglicerol plasmático pelo tecido adiposo, que expõe o sistema vascular à ação de mais altos níveis de lipoproteínas, como as LDL-c pequenas e densas. A resistência insulínica, a hiperinsulinemia e o diabetes melito estariam associados à redução das concentrações sanguíneas do ativador de plasminogênio, com limitação da fibrinólise e indução de um estado prótrombótico, com aumento dos eventos aterotrombóticos (AKBARI & LOGERFO, 1999; ORFORD *et al.*, 2001).

Em estudos realizados com pacientes portadores de diabetes melito tipo 1, constatou-se que os níveis médios de homocisteína em indivíduos diabéticos que não tinham manifestação clínica ou laboratorial de complicações microvasculares como albuminúria, retinopatia e nefropatia, foram similares aos de indivíduos normais. Os autores atribuíram esse achado ao aumento da taxa de perfusão renal, observada em pacientes com diabetes melito tipo 1. Sendo o rim um dos principais órgãos de catabolismo da homocisteína, o aumento da perfusão renal poderia induzir o aumento do catabolismo deste aminoácido (CRONIN *et al.*, 1998). Por outro lado, níveis significativamente aumentados de homocisteína associaram-se à presença de neuropatia e nefropatia em pacientes portadores de diabetes melito tipo 2, possivelmente como resultado da combinação de deficiência vitamínica e redução da função renal. Além disso, níveis elevados de homocisteína poderiam provocar lesão no endotélio vascular e contribuir para o aparecimento das doenças microvasculares no diabetes melito tipo 2 (STABLER *et al.*, 1999). Apesar dos pacientes diabéticos tipo 2 do presente estudo manifestarem lesões ateroscleróticas características de macroangiopatias, não foi encontrada relação entre a presença do diabetes (Teste de Fisher $p=0,690$), ou de níveis glicêmicos aumentados (Tabela 28 Figura 21) com a hiperhomocisteinemia, ainda que a metade desses pacientes tivesse níveis de homocisteína acima dos valores normais. É possível que este achado se deveu à adequada função renal e ao adequado controle glicêmico observado nestes pacientes.

GODSLAND *et al.* (2001) em um estudo coorte do Heart Disease and Diabetes Risk Indicators, que contou com a participação de 100 homens, verificaram que as variações das concentrações de homocisteína plasmática foram independentes da sensibilidade à insulina e da presença de manifestações clínicas características da síndrome plurimetabólica, como a obesidade, a hipertensão e a dislipidemia. Esses achados reforçam a possibilidade de que em indivíduos saudáveis, o metabolismo da homocisteína não seja substancialmente afetado pela ação da insulina.

As doenças associadas mais frequentes foram aquelas relacionadas ao aparelho circulatório, principalmente a HAS (65%) (Tabela 2). Esses dados foram compatíveis com os de outros estudos em pacientes com DAP (CHAGAS *et al.*, 1995; HIRSCH *et al.*, 2001), sendo considerado um fator de risco para DAP. A presença de níveis elevados de angiotensina II, frequentemente observada em pacientes hipertensos, contribuiria com a aterogênese por estimular a proliferação de células musculares lisas. A angiotensina II se ligaria à receptores específicos nas células musculares lisas, resultando em ativação da fosfolipase C, a qual causaria aumento da concentração de cálcio intracelular e contração das células musculares lisas, aumento da síntese protéica e hipertrofia das células musculares lisas. A angiotensina II, poderia ainda, aumentar a atividade da lipoxigenase nas células musculares lisas, que aumentaria o processo inflamatório e a oxidação da LDL-c. As ações pró-inflamatórias da hipertensão, aumentariam a formação de peróxido de hidrogênio e outras espécies derivadas de oxigênio, como o ânion superóxido e o radical hidróperóxido no plasma; essas substâncias reduziriam a formação de óxido nítrico pelo endotélio, aumentando a adesão de macrófagos e a resistência periférica (ROSS, 1999).

A homocisteína, segundo diversos estudos, teve correlação positiva com a pressão arterial sistólica e diastólica, em indivíduos saudáveis jovens, em pacientes hipertensos e com doenças vasculares arteriais, muito embora o mecanismo envolvido nesta relação não seja conhecido (NYGARD *et al.*, 1995; GRAHAM *et al.*, 1997; BORTOLOTTI *et al.*, 1999; JACQUES *et al.*, 2001). No presente estudo, a presença da hipertensão arterial não apresentou relação com a presença de hiperhomocisteinemia; entretanto mais da metade (57%) dos pacientes hipertensos tinha homocisteína acima de 15 $\mu\text{mol/L}$, assim como ROSINI & MACHADO (2001), que relataram a presença de hiperhomocisteinemia ($>15 \mu\text{mol/L}$) em 48% dos hipertensos, em um estudo com 123 indivíduos de Brusque (Santa Catarina-Brasil).

Outras doenças frequentes do aparelho circulatório observadas neste estudo foram as cardiopatias isquêmicas (35%) e o AVC (5%) (Tabela 2), sendo que alguns autores apresentaram dados semelhantes (CHAGAS *et al.*, 1995) ou superiores a estes (HIRSCH *et al.*, 2001). Devido ao fato da aterosclerose se manifestar como doença arterial coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial periférica, a associação entre estas doenças é bastante estudada e cada vez mais valorizada (TASC, 2000; HIATT, 2001; HIRSCH *et al.*, 2001). A DAP tem sido considerada um forte indicador de doença aterosclerótica sistêmica. Apesar da maioria dos pacientes com DAP (4 em cada 5 pacientes) serem assintomáticos, eles tem um risco aumentado de desenvolverem IAM e AVC, e tem a probabilidade de morrer dentro de 10 anos, seis vezes acima dos pacientes sem DAP; além disso o grau de comprometimento isquêmico da DAP é diretamente proporcional ao risco de IAM, AVC, e morte por causas vasculares (HIATT, 2001).

Buscando verificar a incidência de eventos cardiovasculares em pacientes com DAP normo e hiperhomocisteinêmicos, DE JONG *et al.* (1999) em um estudo prospectivo de 20 meses, com 232 pacientes (média de idade 45 anos), observaram uma prevalência maior de doença coronariana e/ou cerebral nos pacientes hiperhomocisteinêmicos com DAP; além disso, níveis aumentados de homocisteína associaram-se positiva e significativamente com a incidência de novos eventos cardiovasculares em pacientes com DAP.

TAYLOR *et al.* (1999), em um estudo prospectivo semelhante ao de DE JONG *et al.* (1999), analisaram a influência da homocisteína na progressão da doença cardiovascular, cerebrovascular e da DAP sintomática em 351 pacientes (média de idade 66 anos). Oitenta e cinco por cento dos pacientes tinham sintomas de DAP, 35% de doença cardiovascular e 25% tinham ambos, DAP e doença cerebrovascular. Após um período médio de 37 meses, os autores verificaram que níveis elevados de homocisteína ($> 14 \mu\text{mol/L}$) associaram-se à morte por doença cardiovascular e a progressão da doença cardiovascular não-fatal em pacientes com DAP sintomática. Adicionalmente, a cada aumento de $1 \mu\text{mol/L}$ nos níveis de homocisteína, resultou em um aumento de 3,6% no risco de morte por todas as causas, e de 5,6% para doença cardiovascular. A homocisteína seria um preditor de eventos cardiovasculares ou morte, em pacientes com doença vascular pré-existente.

A frequência elevada de doenças associadas do aparelho circulatório (Tabela 4) levou os pacientes à utilização frequente de medicações que atuam no sistema cardiovascular, como os antihipertensivos, os diuréticos e os dilatadores coronarianos. MARROW & GRIMSLEY (1999) avaliando 17 indivíduos hipertensos em uso crônico de diurético e 17 indivíduos hipertensos sem diurético, constataram que o uso de diuréticos causou redução progressiva dos estoques de folato (folato eritrocitário), com aumento significativo dos níveis médios circulantes de homocisteína naqueles indivíduos que faziam uso de diuréticos ($17,87 \pm 1,72 \mu\text{mol/L}$) em relação aos controles ($10,31 \pm 0,99 \mu\text{mol/L}$). TAYLOR *et al.* (1991), avaliando a homocisteína como marcador da progressão da DAP em 214 pacientes, mostraram que pelo menos metade dos pacientes que usavam diuréticos tinha níveis de homocisteína elevada.

Avaliação do Estado Nutricional

A frequência de pacientes com sobrepeso (32,5%) e obesidade (20%) correlacionou-se com a porcentagem da gordura corporal e com a medida da circunferência da cintura (Tabelas 5, 6, 7).

Em 1999, VENÂNCIO *et al.* avaliando o estado nutricional de 131 pacientes portadores de DAP hospitalizados e empregando os mesmos métodos para o diagnóstico nutricional do presente estudo, verificaram menor frequência de pacientes com sobrepeso (17%) e obesidade (7%) e maior frequência de pacientes desnutridos (37%), em relação aos pacientes do presente estudo. Esses resultados foram explicados, pelo fato dos pacientes hospitalizados terem manifestação crônica e avançada da doença e com

gangrenas extensas, que ocasionou perda do apetite e do sono em função da intensa dor isquêmica, que conseqüentemente levou à redução da ingestão alimentar e piora do estado nutricional; entretanto, esta condição não foi encontrada no presente trabalho, uma vez que grande parte dos pacientes manifestava graus leves de isquemia e não se encontrava hospitalizada.

Segundo os dados mais recentes da Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição (PNSN)/1989, cerca de 32% dos adultos tinham algum grau de excesso de peso ($IMC \geq 25 \text{Kg/m}^2$), sendo 27% homens e 38% mulheres. Este mesmo estudo, revelou que 8% da população era obesa ($IMC \geq 30 \text{Kg/m}^2$), destes, 70% eram mulheres. A comparação entre o Estudo Nacional de Despesa Familiar (ENDEF) realizado em 1974/1975 e o PNSN de 1989, mostrou que houve um aumento de 100% na prevalência de obesidade entre os homens e de 70% entre as mulheres. O excesso de peso corporal, em particular, a obesidade, tem sido reconhecido como um problema de saúde pública no Brasil, acarretando prejuízos à saúde que incluem desde dificuldades respiratórias, problemas dermatológicos e distúrbios do aparelho locomotor, até o favorecimento de enfermidades potencialmente letais como as dislipidemias, doenças vasculares, diabetes tipo 2, hipertensão arterial e certos tipos de câncer (WHO, 1998). Adicionalmente, a adiposidade abdominal teria correlação positiva com a pressão sanguínea e com níveis séricos de triacilglicerol e LDL-c, e negativa com o HDL-c (SEIDELL *et al.*, 1992), e deste modo, estaria associada com um alto risco de doenças vasculares (POULIOT *et al.*, 1994; REXRODE *et al.*, 1998).

Cabe ressaltar que uma das maiores alterações relacionadas ao envelhecimento é a mudança na composição corporal, que incluem aumento da gordura corporal e redução da massa muscular. O aumento da gordura corporal, especialmente na região abdominal, poderia ser atribuído à intensa redução da atividade física, bem como pela alteração na produção de testosterona e hormônio de crescimento (HEYMSFIELD & MATTHEWS, 1994).

A reserva de massa muscular (CMB), que se mostrou diminuída na maior parte dos homens e das mulheres deste estudo, foram semelhantes aos dados da literatura, os quais indicam que a massa protéica total do idoso estaria diminuída em comparação a de pessoas jovens, sendo que, esta diminuição se deveria essencialmente, à redução da massa protéica muscular. As causas de perda de massa muscular relacionam-se à alterações no metabolismo protéico, talvez secundariamente à redução nos níveis de hormônios anabólicos, como o hormônio de crescimento, insulina cortisol e glucagon, bem como diminuição da atividade física e ingestão alimentar (YOUNG, 1990; BENEDEK *et al.*, 1995).

Vários estudos tem mostrado a relação entre composição corporal e níveis de homocisteína. O indicador da composição corporal utilizado nestes estudos foi o IMC, o qual correlacionou-se positiva e significativamente com os níveis de homocisteína, especialmente em indivíduos obesos (NYGARD *et al.*, 1995; KOEHLER *et al.*, 2001) particularmente naqueles com IMC igual ou maior que $30,7 \text{Kg/m}^2$ (JACQUES *et al.*, 2001). Entretanto, DE JONG *et al.* (1999) avaliando 232 pacientes com DAP, não encontrou relação estatisticamente significante entre valores médios de IMC e homocisteína.

Nos pacientes do presente estudo, o IMC, e a avaliação da gordura corporal (% de gordura corporal e circunferência da cintura) não mostraram relação com a hiperhomocisteinemia (Tabelas 17 à 21), muito embora, grande parte dos hiperhomocisteinêmicos tivesse peso corporal excessivo e aumento de gordura corporal e abdominal, especialmente nas mulheres. Este padrão de composição corporal, associado à presença de níveis aumentados de homocisteína, contribuiriam para um risco maior de desenvolvimento doença aterosclerótica (NYGARD *et al.*, 1995).

A maioria dos pacientes da presente investigação tinha massa muscular diminuída, a qual não mostrou correlação com a presença de níveis elevados de homocisteína (Tabela 19). Uma possível explicação para esse achado seria que, o músculo teria uma grande quantidade de creatina, um aminoácido fornecedor de energia para a contração muscular. Para a síntese da creatina seriam necessários três aminoácidos, a glicina, a arginina e a metionina. A metionina seria usada para a síntese da S-adenosilmetionina, a qual funcionaria como doadora de radical metil durante a síntese da creatina. A S-adenosilmetionina perde um radical metil e é transformada em S-adenosilhomocisteína, que seria subsequentemente hidrolisada à homocisteína. Sendo assim, um aumento da massa muscular e, conseqüentemente de creatina, aumentaria a oferta de S-adenosilmetionina e S-adenosilhomocisteína, que contribuiriam para um aumento na produção de homocisteína. Portanto, a massa muscular poderia regular a síntese de homocisteína (MUDD & POODLE, 1975; SELHUB, 1999).

Em geral, a ingestão alimentar referida pelos pacientes do presente estudo foi uma dieta hipocalórica, normoglicídica, hiperprotéica e hipolipídica (Tabela 8). Na literatura científica, apenas um estudo foi encontrado sobre o consumo alimentar em pacientes portadores de DAP. Neste estudo, KATSOUYANNI *et al.* (1991), avaliaram a ingestão alimentar de 100 indivíduos através de um questionário de frequência alimentar semiquantitativo, e verificaram que esse grupo de indivíduos ingeria uma dieta normocalórica, hiperlipídica, hipoglicídica e hiperprotéica. Esses resultados conflitantes observados, talvez se devam à diferença dos hábitos alimentares dos pacientes estudados por KATSOUYANNI *et al.*, que eram procedentes da Grécia e se alimentavam conforme a dieta do Mediterrâneo, caracterizada pelo consumo de grandes quantidades de gordura monoinsaturada, vegetais e frutas.

A ingestão de dietas hipocalóricas, é corriqueira em indivíduos idosos (O'HANLON & KOHRS, 1978; ANSELMO *et al.*, 1992), e poderia ser atribuída às condições comumente observadas em idosos, como, o isolamento social, à deficiência visual, à ausência de dentição, à depressão, a dificuldade de mobilidade, a necessidade de assistência para a compra de alimento, para o preparo dos alimentos, bem como para se alimentar (FERRIOLLI *et al.*, 2000).

A ingestão de dieta hipocalórica e hipolipídica, referida pelos pacientes desta pesquisa, não foi compatível com os dados da composição corporal dos mesmos. Entretanto, é importante considerar o fato de que 14 (35%) pacientes referiram seguir dietas

prescritas por aconselhamento médico, geralmente após o diagnóstico da DAP (Apêndice D). A partir daí, referiram mudança no padrão alimentar habitual, quase sempre para uma dieta hipocalórica e restrita em gordura total e colesterol.

A ingestão alimentar das vitaminas hidrossolúveis do complexo B, da vitamina B₆, da vitamina B₁₂ e do folato, foi analisada neste estudo, porque estas vitaminas estariam envolvidas nas diversas vias do metabolismo da homocisteína, e apresentariam relação inversa com os níveis sanguíneos de homocisteína.

As vitaminas do complexo B são compostos com atuação essencial em muitos aspectos do metabolismo, incluindo o metabolismo dos carboidratos, lipídeos, proteínas e ácidos nucleicos. Essas vitaminas atuam como coenzimas ou como grupo prostético de enzimas responsáveis por reações químicas essenciais. Entre as características comuns das vitaminas do complexo B temos que elas não são fontes de calorías, não contribuem de modo considerável para o aumento da massa corpórea e que, sendo hidrossolúveis, são pouco armazenadas no organismo (COMBS Jr., 1992).

A vitamina B₆, também chamada piridoxina, é encontrada nas células sob a forma ativa chamada piridoxal fosfato e é transportada no plasma e nas células vermelhas ou ligada à albumina. Entre suas funções principais, a piridoxal fosfato atua nas reações de degradação não-oxidativas de aminoácidos como a transulfuração (transferência de grupos sulfidril SH da metionina para serina formando a cisteína). As deficiências dietéticas de piridoxina são raras, mas têm sido observadas nas mulheres em uso de contraceptivos orais, em alcoolistas e tabagistas. A piridoxina é encontrada principalmente ligada à porção protéica dos alimentos (VANNUCCHI & JORDÃO Jr., 1998) (Quadro 6).

O folato, ou ácido fólico, apresenta-se sob a forma ativa de ácido tetrahidrofólico, e é essencial para as reações de transferência de unidades de carbono, necessárias em várias vias metabólicas, incluindo o metabolismo de purinas e pirimidinas, bem como interconversões de aminoácidos. A deficiência dietética de folato é provavelmente a deficiência mais comum nos grupos populacionais, que pode resultar em anemia megaloblástica. O suprimento adequado de folato é obtido facilmente em diversos alimentos (NOGUEIRA & COZZOLINO, 1998) (Quadro 6).

A cobalamina ou vitamina B₁₂, é na verdade um conjunto de várias substâncias biologicamente ativas que inclui a cianocobalamina, hidroxicobalamina e a aquocobalamina, as quais são transportadas na corrente sanguínea ligadas às proteínas séricas. Junto com o folato, colina e metionina, a vitamina B₁₂ participa da transferência de grupos metila na síntese de ácidos nucleicos. A deficiência de vitamina B₁₂ raramente é devida carência da vitamina na dieta; ocorre comumente em indivíduos que não conseguem absorver a vitamina no intestino, por inadequada produção e/ou secreção de fator intrínseco, resultando em anemia perniciosa. A vitamina B₁₂ está presente nos alimentos protéicos de origem animal (Quadro 6). Desta maneira, a dieta dos

vegetarianos estritos praticamente não contém vitamina B₁₂, e estes precisam obtê-la através de fontes não dietéticas (VANNUCCHI & JORDÃO Jr., 1998).

Vitamina	Principais fontes alimentícias
Vitamina B ₆	Fígado, leveduras, cereais integrais, germe de trigo, carnes, gema de ovo
Folato	Fígado, vegetais de folhas verdes (espinafre, aspargo, brócolis, couve), leveduras, feijão, cereais integrais, batata, frutas (laranja, banana)
Vitamina B ₁₂	Visceras, leite cru, gema de ovo, frutos do mar (camarão, ostra), carnes

Quadro 6: Principais fontes alimentícias das vitaminas B₆, B₁₂ e folato (COMBS Jr., 1992)

O folato, a vitamina B₁₂ e a vitamina B₆ funcionam, respectivamente, como cosubstrato, cofator e coenzima, os quais são muito importantes no ciclo metabólico da homocisteína (Figura 1). A deficiência dietética de folato provocaria a formação insuficiente da N⁵MTHF, a qual é necessária como um grupo doador de radical metil na remetilação da homocisteína para metionina. A deficiência da vitamina B₁₂, por sua vez, levaria a um prejuízo na transferência do radical metil da N⁵MTHF para a homocisteína na via de remetilação através da metionina sintetase. Logo, a deficiência da vitamina B₆ prejudicaria a conversão da homocisteína em cisteína pelas enzimas CBS e cistationase, as quais são ativadas pela vitamina B₆ na via da transulfuração. Estas condições favoreceriam o acúmulo de homocisteína intracelular, a qual seria transportada para o compartimento extracelular, e conseqüentemente provocaria aumento nos níveis circulantes de homocisteína (DURAND *et al.*, 2001). Portanto, a identificação de deficiências vitamínicas seria um importante marcador na detecção de indivíduos suscetíveis a desenvolver hiperhomocisteinemia.

SELHUB *et al.* (1993) em um estudo *cross-sectional* com 1.160 indivíduos idosos (67 e 96 anos), sobreviventes do Framingham Heart Study, verificaram ingestão abaixo das recomendações internacionais (RDA, 1989) para o folato e a vitamina B₁₂ nos homens, e de vitamina B₆ nas mulheres, mas com valores medianos próximos da normalidade. Esses resultados foram semelhantes aos do presente estudo, muito embora, nos pacientes da presente investigação verificou-se o consumo insuficiente de folato, B₁₂ e B₆, com valores medianos muito inferiores aos considerados adequados. SELHUB *et al.* (1993) observaram ainda, que a hiperhomocisteinemia (definida como > 14 µmol/L) ocorreu em 50% dos pacientes que tinham baixa ingestão das vitaminas B₆, B₁₂ e folato, embora os níveis de homocisteína de jejum correlacionaram-se inversamente à ingestão de folato e vitamina B₆, mas não com a ingestão de vitamina B₁₂. Além disso, níveis aumentados de homocisteína também foram encontrados por SELHUB *et al.* (1993) entre os indivíduos com ingestão de folato em torno de 280 µg/dia e 1,92 mg/dia de vitamina B₆, ou seja, acima das recomendações internacionais.

Em um estudo coorte realizado com 1.401 indivíduos idosos com estenose de carótida do Framingham Study Population, observou-se que 29,3% destes indivíduos eram hiperhomocisteinêmicos (>14 µmol/L), e que os níveis de homocisteína associaram-

se inversamente com a ingestão de folato e vitamina B₆, mas não com a vitamina B₁₂. A hiperhomocisteinemia foi constatada mesmo naqueles indivíduos com ingestão de folato acima de 280 µg/dia e de vitamina B₆ acima de 1,92 mg/dia. Adicionalmente, a presença da estenose de carótida igual ou superior a 25% associou-se inversamente à ingestão de folato (SELHUB *et al.*, 1996).

Diversos outros estudos epidemiológicos mostraram resultados similares ao estudo realizado por SELHUB *et al.* (1993). RASMUSSEN *et al.* (2000) confirmaram a influência da ingestão de folato dietético sobre os níveis circulantes de homocisteína em 578 mulheres, sendo 290 jovens (25-30 anos) e 288 idosas (60-65 anos). Os valores medianos de homocisteína plasmática foram significativamente menores nas mulheres jovens (7,6 µmol/L) do que nas idosas (9,4 µmol/L) e correlacionaram-se inversamente à ingestão de folato (283 µg/dia nas jovens; 268 µg/dia nas idosas) mas não com a ingestão de vitamina B₆ e B₁₂. DE BREE *et al.* (2001), em um estudo *cross-sectional* com 2.435 indivíduos (20-65 anos) participantes do Dutch Cohort, verificaram que a ingestão do folato, tanto nos homens quanto nas mulheres, correlacionou-se inversamente com os níveis de homocisteína. A redução dos níveis de homocisteína, de 15,8 para 13,0 µmol/L nos homens, e de 14,2 para 12,2 µmol/L nas mulheres, foi observada quando a ingestão de folato foi superior a 254 µg/dia. Esses autores afirmaram que, dentre as vitaminas do complexo B envolvidas no metabolismo da homocisteína, o folato seria o determinante dietético mais importante da concentração de homocisteína plasmática.

Examinando a relação entre a ingestão de grupos alimentícios fontes de folato e a concentração de homocisteína em 885 idosos do Framingham Heart Study, TUCKER *et al.* (1996) observaram que a ingestão de maiores quantidades de folato (389 µg/dia) resultou, significativamente, em baixas concentrações de homocisteína (12,1 µmol/L), sobretudo entre as mulheres. As fontes alimentícias que mais contribuíram para a ingestão do folato, nesta população idosa, foram os cereais matinais e o suco de laranja. As mulheres obtiveram maior ingestão de folato através de frutas e vegetais verde escuro, e os homens, da cerveja, do pão e dos ovos. Os autores identificaram uma relação dose dependente entre a ingestão de folato e o nível de homocisteína.

Uma meta-análise realizada por BOUSHEY *et al.* (1995) indicou que um aumento diário de 200 µg na ingestão de folato, reduziria em 4 µmol/L nas concentrações de homocisteína plasmática de jejum em pacientes portadores de doença cardiovascular, cerebrovascular e arterial periférica.

RIMM *et al.* (1998) em estudo coorte prospectivo de 14 anos, com 80.082 mulheres de 30 a 55 anos, participantes do Nurses'Health Study, observaram que apesar da ingestão média de folato (366 µg/dia) e vitamina B₆ (3,0 mg/dia) estar acima das médias nacionais (224 µg/dia para folato e 1,51 mg/dia para vitamina B₆) e das recomendações propostas pela RDA atual, não foram suficientes para minimizar o risco de doença coronariana (IAM fatal e não-fatal); entretanto, com ingestão de folato acima de 400

$\mu\text{g}/\text{dia}$ e de vitamina B₆ acima de 3 mg/dia, foi observado um risco substancialmente menor de doença coronariana entre as mulheres.

Portanto, a recomendação de ingestão pela RDA atual para folato (180 $\mu\text{g}/\text{dia}$ para homens e 200 $\mu\text{g}/\text{dia}$ para mulheres) e vitamina B₆, (2 mg/dia para homens e 1,6 mg/dia para mulheres) considerada suficiente para prevenir deficiência entre homens e mulheres não grávidas, poderia não ser suficiente para manter os níveis de homocisteína dentro da normalidade e para minimizar o risco de doença coronária.

A ingestão adequada das três vitaminas parece ser necessária para se obter uma concentração plasmática de homocisteína normal. No presente estudo, a ingestão insuficiente das vitaminas B₆, B₁₂ e folato, quando analisada separadamente, não mostrou relação com a presença de hiperhomocisteinemia (Tabela 24, 25 e 26), ainda que aproximadamente metade dos pacientes com ingestão insuficiente tivesse hiperhomocisteinemia. Por outro lado, quando a ingestão das três vitaminas foi insuficiente concomitantemente, verificou-se associação significativa com a presença de hiperhomocisteinemia, em 52% dos casos (Tabela 27).

A relação entre homocisteína e vitaminas já foi estudada também em indivíduos vegetarianos. Pelo fato de não ingerirem alimentos de origem animal, os vegetarianos diminuem a ingestão de alguns nutrientes essenciais, incluindo a vitamina B₁₂. HERRMANN *et al.* (2001) constatou que entre 60 vegetarianos avaliados, 20% tinham hiperhomocisteinemia moderada (>15 $\mu\text{mol}/\text{L}$), e as concentrações plasmáticas de homocisteína foram significativamente maiores em relação aos onívoros (11,6 $\mu\text{mol}/\text{L}$ versus 9,8 $\mu\text{mol}/\text{L}$), sendo ainda maior nos vegetarianos estritos (vegans) (15,2 $\mu\text{mol}/\text{L}$). Embora a dieta vegetariana contenha frutas, vegetais e cereais integrais, o aumento da homocisteína foi atribuído à deficiência de vitamina B₁₂, presente unicamente em alimentos de origem animal.

Estudos epidemiológicos advertiram que uma dieta que contém alimentos altamente processados, ricos em gorduras e açúcares, e rica em metionina, devido ao alto consumo de produtos de origem animal, seriam fatores importantes na suscetibilidade para o desenvolvimento de doenças vasculares. Além disso, as vitaminas que preveniriam a hiperhomocisteinemia seriam sensíveis à destruição durante o processamento dos alimentos que as contenham (ALEMÁN *et al.*, 2001).

Além das vitaminas, a hiperhomocisteinemia parece estar diretamente relacionada com a ingestão excessiva de proteína e metionina e inversamente relacionada com a ingestão de vitaminas (KANG, 1996). A metionina é um aminoácido considerado essencial porque sua síntese no organismo é insuficiente para satisfazer as necessidades metabólicas e, portanto deve ser fornecida como parte da dieta. De maneira geral, os aminoácidos sulfurados, incluindo a metionina, são encontrados em abundância em proteínas animais e cereais. A metionina, que contém enxofre na sua estrutura, é convertida em S-adenosilmetionina, a qual é a principal doadora de grupos metil praticamente em todas as reações de metilação (ALEMÁN *et al.*, 2001).

Nos casos de ingestão suficiente de metionina, uma grande quantidade de homocisteína é degradada irreversivelmente à cisteína na via da transulfuração. Contrariamente, durante o jejum, a maior parte da homocisteína formada é resintetizada à metionina na via da remetilação, com a finalidade de conservar a metionina. Em humanos, a via de transulfuração da homocisteína é provavelmente a única via quantitativamente importante no catabolismo da metionina. Deste modo, a ingestão excessiva de proteína e metionina, induziria a um aumento transitório da homocisteína no plasma, especialmente em pacientes com deficiência da enzima CBS. Por outro lado, a presença de quantidades suficientes de grupos doadores de radical metil, como a N⁵MTHF e a betaina, aumentaria a remetilação da homocisteína para formar metionina (STORCH, 1988).

A sobrecarga aguda de metionina aumentaria os níveis circulantes de homocisteína, mas há poucas evidências de que uma alimentação com quantidades fisiológicas de proteína ou metionina poderiam ter algum efeito sobre os níveis de homocisteína (REFSUM *et al.*, 1998). JACQUES *et al.* (2001) observaram associação inversa entre homocisteína e consumo de proteína e metionina, mas essa associação desapareceu após ajuste para ingestão de folato e vitamina B₆ nos 1.960 participantes do Framingham Offspring Cohort.

GUTTORMSEN *et al.* (1994) acompanharam a cinética da homocisteína, em indivíduos jovens após desjejum e jantar ricos em proteína de origem animal (20-25% do valor calórico total do desjejum e 70% do valor calórico do jantar), e mostraram elevação das concentrações plasmáticas de metionina e de homocisteína até 8 horas após as refeições, e ressaltaram que a duração da resposta da homocisteína após uma refeição rica em proteína constituiria um importante determinante dos níveis plasmáticos de homocisteína.

Na presente investigação, o consumo de proteína e metionina acima das recomendações, foi observado em 80% e 85% dos pacientes respectivamente; entretanto não mostrou relação com a presença de hiperhomocisteinemia, o que corrobora os dados obtidos por ANDERSSON *et al.* (1990), que admitiram uma adaptação da via de transulfuração frente ao consumo excessivo e crônico de metionina, que poderia induzir um catabolismo mais rápido da homocisteína. As diferenças interindividuais na ingestão de metionina causariam uma diferente indução da via de transulfuração e particularmente explicaria a grande variação na concentração de homocisteína encontrada nos pacientes do presente estudo.

Embora o estado nutricional seja um dos parâmetros mais importantes na regulação da concentração da homocisteína, a influência das mutações genéticas sobre as vias metabólicas da homocisteína também deve ser considerada. Defeitos genéticos das enzimas envolvidas nesta via metabólica poderiam ser a causa de hiperhomocisteinemia em pacientes com DAP. Neste trabalho não foi possível avaliar a frequência das mutações genéticas envolvidas na hiperhomocisteinemia, mas é possível que incidência populacional tenha se repetido neste grupo.

Avaliação Laboratorial

A avaliação da concentração dos lipídeos plasmáticos mostrou frequências elevadas de aumento de colesterol total (60%), triacilglicerol (52,5%), LDL-c (94,8%), e de redução de HDL-c (60%) (Tabela 10), as quais foram semelhantes ao estudo realizado por CHAGAS *et al.* (1995) em 85 pacientes com DAP. Deve-se reconhecer que os níveis desejáveis de LDL-c e HDL-c estabelecidos pela NCEP-III (2001) e adotados neste estudo, passaram a ser mais rigorosos. A dislipidemia, especialmente o aumento de LDL-c e a redução de HDL-c, seria um importante fator de risco para aterosclerose, sendo a relação colesterol total/HDL-c um dos melhores preditores da ocorrência de DAP (RIDKER *et al.*, 2001). O aumento da LDL-c, considerada a lipoproteína mais aterogênica, favoreceria a adesão de macrófagos (células mononucleares de defesa) no endotélio, os quais contêm receptores nas membranas para a LDL-c, principalmente para as LDL-c modificadas por espécie derivadas de oxigênio, as LDL-c oxidadas. Esses receptores “lixeiros” (*scavenger*) presentes nos macrófagos, não seriam capazes de bloquear a absorção intracelular de LDL-c, quando excesso de LDL-c é oferecido. A partir daí, os macrófagos na camada íntima fagocitariam as LDL-c oxidadas que se acumulariam no seu citoplasma sob a forma de vacúolos, transformando-os em células espumosas, importantes no desenvolvimento das lesões da aterosclerose (ROSS, 1999).

Buscando relacionar os fatores de risco convencionais para aterosclerose e níveis plasmáticos de homocisteína, NYGARD *et al.* (1995) observaram uma correlação positiva significativa entre níveis de homocisteína, colesterol total e triacilglicerol, particularmente em indivíduos jovens (40-42 anos) com níveis de colesterol total acima de 309 mg/dL e de triacilglicerol acima de 265 mg/dL. GRAHAM *et al.* (1997) investigaram a magnitude do risco de doença vascular associado à hiperhomocisteinemia e à presença de fatores de risco convencionais. Os resultados encontrados sugeriram que níveis elevados de homocisteína em pacientes com DAP, resultaram em um aumento de duas vezes no risco de DAP em pacientes hipercolesterolêmicos (risco relativo observado 2,1).

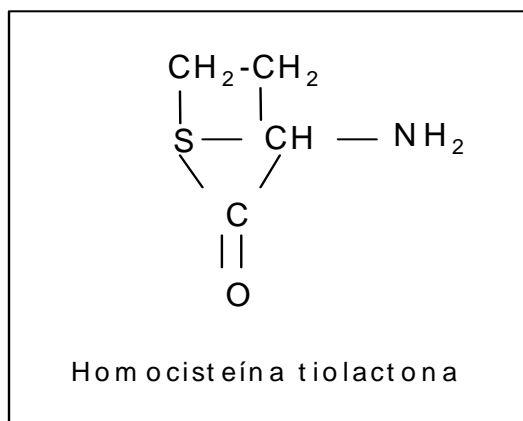
Em 482 pacientes com alto risco para doença vascular aterosclerótica devido a dislipidemia, a homocisteína foi um significativo preditor independente para doença vascular aterosclerótica; o risco relativo para eventos ateroscleróticos foi 2,8 vezes maior ($p=0,0004$) em pacientes dislipidêmicos com homocisteína acima de 11,4 $\mu\text{mol/L}$ do que em pacientes dislipidêmicos com homocisteína abaixo de 6,9 $\mu\text{mol/L}$. Além disso, a homocisteína associou-se inversamente aos níveis de HDL-c ($r=-0,24$, $p \leq 0,0001$), com um risco maior para eventos ateroscleróticos quando os níveis homocisteína foram altos ($>11,4 \mu\text{mol/L}$) e os níveis de HDL-c baixos ($< 30 \text{ mg/dL}$) (GLUECK *et al.*, 1995).

DOMAGALA *et al.* (1997) simularam hiperhomocisteinemia através de uma sobrecarga oral de metionina (100 mg de L-metionina/Kg de peso) em 46 indivíduos saudáveis para analisar a relação entre hiperhomocisteinemia e peroxidação de LDL-c *in*

vivo, este último expresso por substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS). Os resultados encontrados indicaram elevação significativa de TBARS após a sobrecarga de metionina, com correlação significativa entre concentrações elevadas de homocisteína.

Apesar de muitos pacientes do presente estudo manifestarem hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, redução de HDL-c e aumento de LDL-c, não foi verificada associação com a presença de hiperhomocisteinemia (Tabelas 30, 31 32, 33), o que corrobora os dados de DE JONG *et al.* (1999) quando avaliou 232 pacientes com DAP; entretanto, é importante salientar a possível interação entre a LDL-c e a homocisteína no mecanismo fisiopatológico da aterosclerose.

Estudos indicam que o estresse oxidativo seria um dos mecanismos pelo qual a hiperhomocisteinemia promoveria danos endoteliais. O grupo sulfidril (SH) presente na homocisteína é altamente reativo, por ser doador de elétrons nos sistemas de oxidação, sendo oxidado rapidamente em dissulfeto (SS). A homocisteína é prontamente oxidada quando chega ao plasma, principalmente em consequência de sua auto-oxidação para formar dissulfetos, incluindo a homocistina, dissulfetos derivados de homocisteína e a homocisteína tiolactona (Quadro 7), sendo esta última a forma mais reativa da homocisteína. O grupo sulfidril dos dissulfetos e da homocisteína tiolactona reagiria com o O₂ produzindo o peróxido e o superóxido de hidrogênio, os quais iniciariam a peroxidação lipídica, tanto na superfície endotelial como nas partículas lipoprotéicas plasmáticas, como as LDL-c. A oxidação da LDL-c, favorecida principalmente pela homocisteína tiolactona, formaria agregados que seriam captados por macrófagos na camada íntima das artérias, para formar as células espumosas, e conseqüentemente as placas ateromatosas (LOSCALZO, 1996).



Quadro 7. Homocisteína tiolactona
(Segundo ALEMÁN *et al.* 2001)

Outro dado laboratorial de grande importância na hiperhomocisteinemia, é o nível sérico de creatinina, considerado um dos determinantes das concentrações plasmáticas da homocisteína. De acordo com uma revisão realizada por PERNA *et al.* (1996), o aumento dos níveis de homocisteína em pacientes com insuficiência renal crônica, poderia ser causado pela redução na excreção renal da homocisteína; entretanto, a quantidade total de homocisteína excretada é mínima em relação à quantidade produzida pelo corpo. É provável que a alta prevalência de hiperhomocisteinemia (> 25 μmol/L) encontrada em pacientes com insuficiência renal, seja

resultado de um prejuízo no metabolismo renal da homocisteína, uma vez que os rins são os principais órgãos de catabolismo do aminoácido (REFSUM *et al.*, 1998). Um estudo recente realizado por VAN GULDENER *et al.* (1999) com isótopos estáveis, mostrou que a via da remetilação e da transmetilação estava diminuída nos pacientes com insuficiência renal crônica em comparação aos normais; mas a via da transulfuração não foi afetada. Portanto, os autores entenderam que deficiências de folato e vitamina B₁₂, distúrbios no metabolismo do folato e a redução da atividade ou da concentração das enzimas envolvidas nesta fase, seriam responsáveis pela diminuição na via de remetilação e pela hiperhomocisteinemia encontrada na doença renal.

Em estudos que analisaram diversos fatores relacionados com o aumento de homocisteína, a creatinina sanguínea tem sido utilizada como um indicador sensível de função renal e de hiperhomocisteinemia. Níveis séricos de creatinina acima de 1,0 mg%, correlacionaram-se positivamente com as concentrações de homocisteína em indivíduos sadios participantes Framingham Offspring Cohort (JACQUES *et al.*, 2001), e do estudo realizado por KOEHLER *et al.* (2001).

Na presente investigação, níveis ligeiramente elevados de creatinina foram encontrados em apenas 4 pacientes (Tabela 29), e este resultado não mostrou relação com a presença de hiperhomocisteinemia, o que poderia ser atribuído à influência da idade, a algum efeito da dieta consumida e a fatores não ligados à alterações da filtração glomerular.

Considerações Finais

Em síntese, os pacientes com DAP participantes deste estudo, foram indivíduos idosos, com distribuição semelhante entre os sexos, com graus significativos de insuficiência arterial periférica, tanto nas síndromes isquêmicas crônicas quanto nas agudas. Associado ao processo aterosclerótico apresentado pelos mesmos, fatores de risco foram encontrados, entre eles hemodinâmicos (hipertensão arterial sistêmica), endócrinos (diabetes melito), comportamentais (hábito tabágico e obesidade), alterações no metabolismo de lípidos e frequências expressivas de níveis elevados de homocisteína plasmática, estabelecida recentemente como um fator de risco independente para a presença de doença vascular aterosclerótica, associação esta que foi o principal foco desta pesquisa.

Os achados do presente estudo e as considerações feitas, enfatizam o interesse e a importância do estudo da homocisteína em pacientes com DAP pelo envolvimento dos fatores nutricionais no risco de desenvolvimento de eventos aterotrombóticos.

Conclusões

Os resultados obtidos no presente estudo permitiram as seguintes conclusões:

- ❖ Os níveis plasmáticos de homocisteína total estiveram acima dos valores considerados normais em 60% dos pacientes, com predominância da forma moderada de hiperhomocisteinemia (50%), sendo que os homens apresentaram tendência a valores mais elevados dos que as mulheres;
- ❖ Os níveis plasmáticos de homocisteína total dos pacientes com idade superior a 60 anos foram significativamente mais elevados do que nos pacientes com idade inferior a 60 anos;
- ❖ Não houve associação entre a presença de níveis elevados de homocisteína e a gravidade da doença, indicadores antropométricos (IMC, CMB, CC, % de gordura total), ingestão de metionina (+ cistina) e dados laboratoriais bioquímicos (glicemia, colesterol total, LDL-, HDL-c e creatinina);
- ❖ Verificou-se correlação significativa entre a presença de níveis elevados de homocisteína e o consumo alimentar insuficiente de duas ou três vitaminas envolvidas no metabolismo da homocisteína.

Estudos recentes indicam que um nível plasmático elevado de homocisteína é um fator de risco importante e prevalente para doença vascular aterosclerótica coronariana, cerebral e periférica, e para as doenças tromboembólicas. A homocisteína é um aminoácido sulfurado sintetizado em condições fisiológicas a partir da metionina alimentar, sendo utilizado em diversas vias metabólicas. A hiperhomocisteinemia, definida como nível plasmático acima de 15 $\mu\text{mol/L}$, pode ser atribuída a ocorrência de defeitos genéticos de algumas enzimas do metabolismo da homocisteína, ou à deficiências nutricionais das vitaminas B₆, B₁₂ e folato, ou ainda, estar relacionada à outros fatores de risco para aterosclerose, como a obesidade, a dislipidemia, a hipertensão arterial e o hábito tabágico. Foram sugeridos alguns mecanismos biologicamente plausíveis de dano vascular causado pelo aumento da homocisteína no plasma, incluindo agressão direta ao endotélio, indução do estresse oxidativo na parede vascular, alteração na produção de óxido nítrico, alterações das propriedades antitrombóticas e oxidação de lipoproteínas.

Com o objetivo de avaliar a frequência de hiperhomocisteinemia e a sua relação com indicadores relacionados ao estado nutricional (antropométrico, dietético e laboratorial), foi realizado um estudo transversal (*cross-sectional*) com 40 pacientes (mediana 61 anos) portadores de doença arterial periférica atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP).

Detectou-se frequência elevada de pacientes portadores de isquemia crônica de membros (75%), com diagnóstico de sobrepeso (32,5%) ou obesidade (20%), com aumento da adiposidade corporal (100%) e redução da massa muscular (62,5 a 71%), com ingestão insuficiente das vitaminas B₆ (85%), B₁₂ (60%) e folato (72,5%) e excessiva de proteína (80%) e metionina (85%), e com nível sérico aumentado de triacilglicerol (52,5%), colesterol total (60%), LDL-c (95%) e redução de HDL-c (60%).

A hiperhomocisteinemia foi encontrada em 60% dos pacientes, com predominância da forma moderada (50%), com níveis significativamente aumentados nos indivíduos com idade superior a 60 anos ($p=0,04$) e com tendência a ser maior nos homens ($p=0,071$). Não houve associação estatisticamente significativa entre a hiperhomocisteinemia e: a gravidade da doença; indicadores antropométricos (Índice de massa corporal, circunferência muscular do braço, circunferência da cintura, % de gordura total); ingestão de metionina (+ cistina) e dados laboratoriais bioquímicos (glicemia, colesterol total, LDL-, HDL-c e creatinina). Verificou-se associação estatisticamente significativa entre a presença de níveis elevados de homocisteína e o consumo alimentar insuficiente de pelo menos duas vitaminas envolvidas no metabolismo da homocisteína ($p=0,05$).

Concluiu-se que a frequência de hiperhomocisteinemia foi elevada entre os pacientes com doença arterial periférica do presente estudo e que o consumo alimentar deficiente de pelo menos 2 das vitaminas envolvidas no metabolismo da homocisteína seria uma das suas causas. As alterações nos indicadores nutricionais verificadas nos pacientes do presente estudo seriam fatores de risco importantes para a doença arterial periférica, principalmente nos casos com hiperhomocisteinemia.

Summary

Recent studies denotes a high plasmatic level of homocysteine is a important factor of risk and prevalent to cardiovascular, cerebral and peripheral atherosclerotic diseases, and to thromboembolic diseases. Homocysteine is a synthesized sulfur amino acid in physiologic conditions derived to alimentary methionine, it has been used in various metabolism ways. Hyperhomocysteinemia, defined as a plasmatic level above $15\mu\text{ mol/ L}$, can be attributed to the occurrence of genetics defect of some enzymes from the metabolism of homocysteine, or of the nutritional deficiency of vitamins B₆, B₁₂ and folate, or further, be related to the others factors of risk to atherosclerosis such as obesity, dyslipidemia, hypertension and smoking. It was suggested that some plausible biological mechanisms of vascular damage caused by the increase of homocysteine in the plasma, including oxidative stress in the vascular wall, modification in the production of nitric oxide, modification of the antithrombotics proprieties and oxidation of lipoproteins.

The main goal to evaluate the frequency of hyperhomocysteinemia and its relation to the indicators related to the nutritional condition (anthropometric, dietetics and laboratorial), it was accomplished a cross-sectional study among 40 patients (median 61 years) with peripheral arterial disease attended at the Hospital of Medicine School in Botucatu (UNESP).

It was detected a high frequency of patients with chronic limb ischemia (75%), overweight diagnosis (32,5%) or obesity (20%), increase of corporal adiposity (100%) and reduce of muscular mass (62,5% to 71%), insufficient intake of vitamins B₆ (85%), B₁₂ (60%) and folate (72,5%) and exceeding of protein (80%) and methionine (85%), increased serum level of triglyceride (52,5%), total cholesterol (60%), LDL- c (95%) and reduce of HDL-c (60%).

Hyperhomocysteinemia was found in 60% of the patients, with predominance of moderate form (50%), increased significant level in 60 years or older patients ($p=0,04$) and with a tendency to be higher in men ($p=0,071$). There was not significant statistics relation to hyperhomocysteinemia and: the gravity of the disease, anthropometrics indicators (body mass index, arm muscle circumference, waist circumference, body fat percentage); intake of methionine (plus cystine) and biochemical laboratories data (glucose, total cholesterol, LDL-c, HDL-c and creatinine). It was verified a significant statistics relation between the presence of high levels of homocysteine and the insufficient alimentary intake at least two vitamins involved on the metabolism of homocysteine ($p=0,05$).

It was concluded that the frequency of hyperhomocysteinemia was high among the patients with peripheral arterial disease in this study and the deficient alimentary intake at least two of the vitamins involved on the metabolism of homocysteine would be the one of the causes. The modifications of the nutritional indicators verified in patient in this study would be an important factor of risk to the peripheral arterial disease, mainly in cases with hyperhomocysteinemia.

*Referências Bibliográficas**

- AKBARI, C.M., LOGERFO, F.W. Diabetes and peripheral vascular disease. *J. Vasc. Surg.*, v.30, p.373-384, 1999.
- ALEMÁN, G., TOVAR, A.R., TORRES, N. Metabolismo de la homocisteína y riesgo de enfermedades cardiovasculares: Importancia del estado nutricional en ácido fólico, vitamina B6 y B12. *Rev. Invest. Clin.*, v.53, p.141-51, 2001.
- ANDERSSON, A., BRATTSTRÖM, L., ISRAELSSON, B., HAMFELT, A., HULTBERG, B. Plasma homocysteine before and after methionine loading with regard to age, gender, and menopausal status. *Eur. J. Clin. Invest.*, v.22, p. 79-87, 1992.
- ANDERSSON, A., BRATTSTRÖM, L., ISRAELSSON, B., ISAKSSON, A., HULTBERG, B. The effect of excess daily methionine intake on plasma homocysteine after a methionine loading test in humans. *Clin. Chim. Acta.*, v.192, p.69-76, 1990.
- ANSELMO, M.A.C., BURINI, R.C., ANGELELI, A.Y.O., MOTA, N.G.S., CAMPANA, A.O. Avaliação do estado nutricional de indivíduos adultos saudáveis de classe média. Ingestão energética e protéica, antropometria, exames bioquímicos do sangue e testes de imunocompetência. *Rev. Saúde Públ.*, v.26, p.46-53, 1992.
- ANSELMO, M.A.C., BURINI, R.C., ANGELELI, A.Y.O., MOTA, N.G.S., CAMPANA, A.O. Avaliação do estado nutricional de indivíduos adultos saudáveis de classe média. Ingestão energética e protéica, antropometria, exames bioquímicos do sangue e testes de imunocompetência. *Rev. Saúde Públ.*, v.26, p.46-53, 1992.
- ARAKI, A., SAKO, Y. Determination of free and total homocysteine in human plasma by high performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J. Chromatogr.*, v.422, p.43-52, 1987.

* UNIVERSIDADE ESTADUAL PULISTA. Coordenadoria Geral de Bibliotecas. ***Normas para publicações da UNESP***. São Paulo: Editora UNESP, 1994. v.2: Referências Bibliográficas.

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. ***List of journals indexed in Index Medicus***. Washington, 1997. 219p.

ARNESSEN, E., REFSUM, H., BONAA, K.H., UELAND, P.M., FORDE, O.H., NORDREHAUG, J.E. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int. J. Epidemiol.*, v.24, p.704-9, 1995.

ARRUDA, V.R., von ZUBEN, P.M., CHIAPARINI, L.C., ANNICHINO-BIZZACCHI, J.M., COSTA, F.F. The mutation ala 677→val in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: a risk factor for arterial disease and venous thrombosis. *Thromb. Haemost.*, v.77, p.818-21, 1997.

BENEDEK, C., BERCLAZ, P.Y., JÉQUIER, E., SCHUTZ, Y. Resting metabolic rate and protein turnover in apparently healthy elderly Gambian men. *Am. J. Physiol.*, v.268, p.E1083-8, 1995.

BLACKBURN, G.L., HARVEY, K.B. Nutritional assessment as a routine in clinical medicine. *Postgrad. Med.*, v.71, p.46-63, 1982.

BLANN, A.D., KIRKPATRICK, U., DEVINE, C. The influence of acute smoking on leucocytes, platelets and the endothelium. *Atherosclerosis*, v.141, p.133-9, 1998.

BOERS, G.H., SMALS, A.G., TRIJBELS, F.J., LEEMAKERS, A.I., KLOPPENBORG, P.W. Unique efficacy of methionine metabolism in premenopausal women may protect against vascular disease in reproductive years. *J. Clin. Invest.*, v.72, p.1971-6, 1983.

BOERS, G.H.J., SMALS, A.G.H., TRIJBELS, F.J.M., FOWLER, B., BRAKKEREN, J.A.J.M., SCHOONDERWALDT, H.C., KLEIJER,

- W.J. *et al.* Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. **N. Engl. J. Med.**, v.313, p.709-15, 1985.
- BOERS, G.H.J., SMALS, A.G.H., TRIJBELS, F.J.M., FOWLER, B., BAKKEREN, A.J.M., SCHOONDERWALDT, H.C., KLEIJER, W.J. *et al.* Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. **N. Engl. J. Med.**, v.19, p.709-15, 1985.
- BOUSHEY, C.J., BERESFORD, S.A.A., OMENN, G.S., MOTULSKY, A.G. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. **JAMA**, v.274, p.1049-57, 1995.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. DATASUS. **Mortalidade-Brasil**. Brasília, 2000. Disponível em : <http://<tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe>>. Acesso em : 05 de jan. 2002.
- BRATTSTRÖM, L., ISRAELSON, B., NORRVING, B., BERGQVIST, D., THÖRNE, J., HULTBERG, B., HAMFELT, A. Impaired homocysteine metabolism in early-onset cerebral and peripheral occlusive arterial disease. **Atherosclerosis**, v.81, p.51-60, 1990.
- BRATTSTRÖM, L., LINDGREN, A., ISRAELSSON, B., MALINOW, M.R., NORRVING, B., UPSON, B., HAMFELT, A. Hyperhomocysteinaemia in stroke: Prevalence, cause, and relationships to type of stroke risk factors. **Eur. J. Clin. Invest.**, v.22, p.214-21, 1992.
- BRITO, C.J. Aneurisma de aorta abdominal. In: MAFFEI, F.H.A., LASTÓRIA, S., YOSHIDA, W.B., ROLLO, H.A. (Eds.) **Doenças vasculares periféricas**. Rio de Janeiro: MEDSI, 2002. p.1107-29.
- BRUNELLI, T., PRISCO, D., FEDI, S., ROGOLINO, A., FARSI, A., MARCUCCI, R., GIUSTI, B. *et al.* High prevalence of mild hyperhomocysteinemia in patients with abdominal aortic aneurysm. **J. Vasc. Surg.**, v.32, p.531-6, 2000.
- BUZZARD, M. 24-hour dietary recall and food Record methods. In: WILLETT, W. (Ed.) **Nutritional epidemiology**. New York: Oxford University Press, 1998. p.50-73.
- CALDWELL, S., MARTIN, S.C., HILTON, A.C., BARLETT, W.A., JONES, A.F., MOSQUERA, D.A. Hyperhomocysteinaemia is associated with abdominal aortic aneurysm. **Br. J. Surg.**, v.85, p.685-715, 1998.
- CAMPANA, A.O., PADOVANI, C.R., IARIA, C.T., FREITAS, C.B.D., PAIVA, S.A.R., HOSSNE, W.S. **Investigação científica na área médica**, São Paulo: MANOLE, 2001, p.125-52.
- CHAGAS, M.J., MOURA, R., MANZONI, R., GRACIA, A.F., SATO, A.Y., LASTÓRIA, S., MAFFEI, F.H.A. Evolução de pacientes portadores de claudicação intermitente acompanhados em laboratório especial. In: IV CONGRESSO MÉDICO-ACADÊMICO DE BOTUCATU, 09, 1995, Botucatu. **Livros de Resumos**, Botucatu, 1995.
- CLARKE, R., DALY, L., ROBINSON, K., NAUGHTEN, E., CAHALANE, S., FOWLER, B., GRAHAM, I. Hyperhomocysteinemia: An independent risk factor for vascular disease. **N. Eng. J. Med.**, v.324, p.1149-55, 1991.
- COMBS Jr., G. Characteristics of the vitamins. In: COMBS Jr., G. (Eds) **The vitamins. Fundamental aspects in nutrition and health**. San Diego-California: ACADEMIC PRESS, 1992, p.51-97.
- CRONIN, C.C., MC PARTLIN, J.M., BARRY, D.G., FERRISS, J.B., SCOTT, J.M., WEIR, D.G. Plasma homocysteine concentrations in patients with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v.21, p.1843-47, 1998.
- BORTOLOTTI, L.A., SAFAR, M.E., BILLAUD, E., LACROIX, C., ASMAR, R., LONDON, G.M., BLACHER, J. Plasma homocysteine, aortic stiffness, and renal function in hypertensive patients. **Hypertension**, v.34[part 2], p.837-42, 1999.

- CRONK, C.E., ROCHE, A.F. Race and sex specific reference data for triceps and subscapular skinfolds and weight/stature². **Am. J. Clin. Nutr.**, v.35, p.347-54, 1982.
- CURI, P.R. **Metodologia e análise da pesquisa em ciências biológicas**. 2. ed., Botucatu: 1998, p.155-65.
- CURRIE, I.C., WILSON, Y.G., SCOTT, J., DAY, A., STANSBIE, D., BAIRD, R.N., LAMONT, P.M., TENNANT, W.G. Homocysteine: an independent risk factor for the failure of vascular intervention. **Br. J. Surg.**, v.83, p.1238-41, 1996.
- DE BREE, A., VERSCHUREN, W.M.M., BLOM, H.J., KROMHOUT, D. Association between B vitamin intake and plasma homocysteine concentration in the general Dutch population aged 20-65 y. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.73, p.1027-33, 2001.
- DE JONG, S.C., STEHOUWER, C.D.A., VAN DEN BERG, M., GEURTS, T.W., BOUTER, L.M., RAUWERDA, J.A. Normohomocysteinaemia and vitamin-treated hyperhomocysteinaemia are associated with similar risks of cardiovascular events in patients with premature peripheral arterial occlusive disease. A prospective cohort study. **J. Intern. Med.**, v.246, p.87-96, 1999.
- DEN HEIJER, M., KOSTER, T., BLOM, H.J., BOS, G.M.J., BRIËT, E., REITSMA, P.H., VANDENBROUCKE, J.P. *et al.* Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. **N. Engl. J. Med.**, v.334, p.759-62, 1996.
- DOMAGALA, T.B., LIBURA, M., SZCZEKLIK, A. Hyperhomocysteinemia following oral methionine load is associated with increase lipid peroxidation. **Thrombosis Res.**, v.87, p.411-6, 1997.
- DORES, S.M.C. Estado nutricional relacionado à vitamina K de pacientes portadores de doença vascular em tratamento anticoagulante oral ambulatorial com varfarina sódica, 2001. **Tese (Doutorado)** – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista (Unpublished).
- DUDMAN, N.P.B., WILCKEN, D.E.L., WANG, J., LYNCH, J.F., MACEY, D., LUNDBERG, P. Disordered methionine/homocysteine metabolism in premature vascular disease. **Arterioscler. Thromb.**, v.13, p.1253-60, 1993.
- DURAND, P., PROST, M., LOREAU, N., LUSSIER-CACAN, BLACHE, D. Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. **Lab. Invest.**, v.81, p.645-72, 2001.
- DURNIN, J.V.G.A., WOMERSLEY, J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. **Br. J. Nutr.**, v.32, p.77-97, 1974.
- FAO/WHO. **Energy and protein requirements report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation**. Technical report series 724. Geneva: WHO, 1985, p. 65.
- FERMO, I., D'ANGELO, S.V., PARONI, R., MAZZOLA, G., CALORI, G., D'ANGELO, A. Prevalence of moderate hyperhomocysteinemia in patients with early-onset venous and arterial occlusive disease. **Ann. Intern. Med.**, v.123, p.747-53, 1995.
- FERRIOLLI, E., MORIGUTI, J.C., PAIVA, C.E., MIRANDA, S.C., TANNUS, A.F.S., RIGO, R., MARCHINI, J.S. Aspectos do metabolismo energético e protéico em idosos. **J. Brazilian Soc. Food Nutr.**, v.19/20, p.19-30, 2000.
- FREYBURGER, G., LABROUCHE, S., SASSOUST, G., ROUANET, F., JAVORSCHIL, S., PARROT, F. Mild hyperhomocysteinemia and hemostatic factors in patients with arterial vascular diseases. **Thromb. Haemost.**, v.77, p.466-71, 1997.
- FRIEDEWALD, W., LEVY, R., FREDRICKSON, D. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin. Chem.**, v.18, p.499-502, 1972.
- FRISANCHO, A.R. News norms of upper limb fat and muscle áreas for assessment of nutritional status. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.34,

- p.2540-5, 1981.
- FUKAGAWA, N.K., MARTIN, J.M., WURTHMANN, A., PRUE, A.H., EBENSTEIN, D., O'ROURKE, B. Sex-related differences in methionine metabolism and plasma homocysteine concentrations. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.72, p.22-9, 2000.
- GLUECK, C.J., SHAW, P., LANG, J.E., TRACY, T., SIEVE-SMITH, L., WANG, Y. Evidence that homocysteine is an atherosclerosis in hyperlipidemic patients. **Am. J. Cardiol.**, v.75, p.132-6, 1995.
- GODSLAND, I.F., ROSANKIEWICZ, J.R., PROUDLER, A.J., JOHNSTON, D.G. Plasma total homocysteine concentrations are unrelated to insulin sensitivity and components of the metabolic syndrome in healthy men. **J. Clin. Endocrinol. Metabo.**, v.86, p.719-23, 2001.
- GRAHAM, I.M., DALY, L.E., REFSUM, H.M., ROBINSON, K., BRATTSTRÖM, L.E., UELAND, P.M., PALMA-REIS, R.J. *et al.* Homocisteína plasmática como fator de risco para doença cardiovascular. **JAMA**, v.277, 1775-81, 1997.
- GUTTORMSEN, A.B., SCHNEEDE, J., FISKESTRAND, T., UELAND, P.M., REFSUM, H. Plasma concentrations of homocysteine and other aminothiols are related to food intake in healthy human subjects. **J. Nutr.**, v.124, p.1934-41, 1994.
- HARKER, L.A., ROSS, R., SLICHTER, S.J., SCOTT, C.R. Homocystine-induced arteriosclerosis. The role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. **J. Clin. Invest.**, v.58, p.731-41, 1976.
- HARKER, L.A., SLICHTER, S.J., SCOTT, C.R., ROSS, R. Homocysteinemia, vascular injury and arterial thrombosis. **N. Engl. J. Med.**, v.291, p.537-43, 1974.
- HEITZER, T., SEPO, Y.H., IUOMA, J. Cigarette smoking potentials endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. **Circulation**, v.93, 1346-53, 1996.
- HERNANZ, A. Changes in the intracellular homocysteine and glutathione content associated with aging. **Life Sciences**, v.67, p.1317-24, 2000.
- HERRMANN, W., SCHORR, H., PURSCHWITZ, K., RASSOUL, F., RICHTER, V. Total homocysteine, vitamin b12 and total antioxidant status in vegetarians. **Clin. Chem.**, v.47, p.1094-1101, 2001.
- HEYMSFIELD, S.B., MATTHEWS, D. Body composition: Research and clinical advances-1993 ASPEN research workshop. **J. Parent. Ent. Nutr.**, v.18, p.91-103, 1994.
- HIATT, W.R. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. **N. Engl. J. Med.**, v.344, p.1608-21, 2001.
- HIRSH, A.T., CRIQUI, M.H., TREAT-JACOBSON, D., REGENSTEINER, J.G., CREAGER, M.A., OLIN, J.W., KROOK, S.H. *et al.* Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. **JAMA**, v.286, p.1317-24, 2001.
- HOFFMAN, D., HEYMSFIELD, S.B., WAITZBERG, D.L., Composição corpórea. In: WAITZBERG, D. (Eds.) **Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica**. São Paulo: ATHENEU, 2000. p.225-39.
- IKEDA, U., IKEDA, M., MINOTA, S., SHIMADA, K. Homocysteine increases nitric oxide synthesis in cytokine-stimulated vascular smooth muscle cells. **Circulation**, v.99, p.1230-5, 1999.
- JACQUES, P.F., BOSTOM, A.G., WILSON, P.W.F., ROSENBERG, I.H., SELHUB, J. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham offspring cohort. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.73, p.613-21, 2001.
- KANG, S.S. Treatment of hyperhomocyst(e)inemia: Physiological basis. **J. Nutr.**, v.126, p.1273S-5S, 1996.

- KANG, S.S., WONG, P.W.K., BIDANI, A. Plasma protein bound homocyst(e)ine in patients requiring chronic haemodialysis. **Clin. Sci.**, v.65, p.335-6, 1983.
- KANG, S.S., WONG, P.W.K., MALINOW, M.R. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. **Annu. Rev. Nutr.** v.12, p.279-98, 1992.
- KANG, S.S., ZHOU, J., WONG, P.W.K., KOWALISYN, J., STROKOSCH, G. Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. **Am. J. Hum. Genet.**, v.43, p.414-21, 1988.
- KATSOUYANNI, K., SKALKIDIS, Y., PETRIDOU, E., TRICHOPOULOU, A.P., WILLETT, W., TRICHOPOULOS, D. Diet and peripheral occlusive disease: The role of poly, mono, and saturated fatty acids. **Am. J. Epidemiol.**, v.133, p.24-31, 1991.
- KOEHLER, K.M., BAUMGARTHER, R.N., GARRY, P.J., ALLEN, R.H., STABLER, S.P., RIMM, E.B. Association of folate intake and serum homocysteine in elderly persons according to vitamin supplementation and alcohol use. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.73, p.628-37, 2001.
- KOEHLER, K.M., ROMERO, L.J., STAUBER, P.M., PAREO-TUBBEH, S.L., LIANG, H.C. Vitamin supplementation and other variables affecting serum homocysteine and methylmalonic acid concentration in elderly men and women. **J. Am. Coll. Nutr.**, v.15, p.364-76, 1996.
- LASTÓRIA, S., MAFFEI, F.H.A. Aterosclerose obliterante periférica: Epidemiologia, fisiopatologia, quadro clínico e diagnóstico. In: MAFFEI, F.H.A., LASTÓRIA, S., YOSHIDA, W.B., ROLLO, H.A. (Eds.) **Doenças vasculares periféricas**. Rio de Janeiro: MEDSI, 2002. p.1007-1024.
- LOSCALZO, J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia. **J. Clin. Invest.**, v.98, p.5-7, 1996.
- LUSSIER-CACAN, S., XHIGNESSE, M., PIOLOT, A., SELHUB, J., DAVIGNON, J., GENEST, J. Plasma total homocysteine in healthy subjects: sex-specific relation with biological trails. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.64, p.587-93, 1996.
- MAFFEI, F.H.A., LASTÓRIA, S., YOSHIDA, W.B., ROLLO, H.A. Diagnóstico clínico das doenças arteriais periféricas. In: MAFFEI, F.H.A., LASTÓRIA, S., YOSHIDA, W.B., ROLLO, H.A. (Eds.) **Doenças vasculares periféricas**. Rio de Janeiro: MEDSI, 2002. p.287-305.
- MALINOW, M.R. Homocyst(e)ine and arterial occlusive diseases. **J. Intern. Med.**, v.236, p.603-17, 1994.
- MALINOW, M.R., KANG, S.S., TAYLOR, L.M., WONG, P.W.K., COULL, B., INAHARA, T., MUKERJEE, D. *et al.* Prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with peripheral arterial occlusive disease. **Circulation**, v.79, p.1180-8, 1989.
- MALINOW, M.R., NIETO, F.J., SZKLO, M., CHAMBLESS, L.E., BOND, G. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocyst(e)ine in asymptomatic adults: The atherosclerosis risk in communities study. **Circulation**, v.87, p.1107-13, 1993.
- MARROW, L.E., GRIMSLEY, E.W. long-term diuretic therapy in hipertensive patients: Effects on serum homocysteine, vitamin B6, vitamin B12, and red blood cell folate concentrations. **Southern Med. J.**, v.92, p.866-70, 1999.
- MÖLGAARD, J., MALINOW, M.R., LASSVIK, C., HOLM, A.C., UPSON, B., OLSSON, A.G. Hyperhomocyst(e)inaemia: an independent risk factor for intermittent claudication. **J. Intern. Med.**, v.231, p.273-9, 1992.
- MUDD, S.H., POOLE, J.R. Labile methyl balances for normal humans on various dietary regimens. **Metabolism**, v.24, p.721-35, 1975.
- NADLER, J.L., VELASCO, J.S., HORTON, R. Cigarette smoking inhibits prostacyclin formation. **Lancet**, v.1, 1248, 1983.

- NAVARRO, A. M., STEDILLE, M.S., UNAMUNO, M.R.L., MARCHINI, J.S. Distribuição da gordura corporal em pacientes com e sem doenças crônicas: uso da relação cintura-quadril e do índice de gordura do braço. **Rev. Nutr.**, v.14, p.37-41, 2001.
- NAVARRO, A.M., MARCHINI, J.S. Uso de medidas antropométricas para estimar gordura corporal em adultos. **J. Brazilian Soc. Food Nutr.**, v.19/20, p.31-47, 2000.
- NCEP-ATP III- National Cholesterol Education Program. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA**, v.285, p.2486-97, 2001.
- NOGUEIRA, N.N., COZZOLINO, S.M.F. Aspectos nutricionais do ácido fólico. **Cadernos de Nutrição**, v.16, p.41-54, 1998.
- NYGARD, O., REFSUM, H., UELAND, P.M., VOLLSET, S.E. Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: the Hordaland homocysteine study. **Am.J. Clin. Nutr.**, v.67, p.263-70, 1998.
- NYGARD, O., VOLLSET, S.E., REFSUM, H., BRATTSTRÖM, L., UELAND, P.M. Total homocysteine and cardiovascular disease. **J. Intern. Med.**, v.246, p.425-54, 1999.
- NYGARD, O., VOLLSET, S.E., REFSUM, H., STENSVOLD, I., TVERDAL, A., NORDREHAUG, J.E., UELAND, P.M. *et al.* Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland homocysteine study. **JAMA**, v.274, p.1526-33, 1995.
- O'HANLON, P., KOHRS, M.B. Dietary studies of older americans. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.31, p.1257-69, 1978.
- OPAS. Estadísticas de Salud de las Americas. Publ. Cient. Organ. Panam. Salud, v.542, p.3-362, 1992.
- ORFORD, J.L., KINLAY, S., FERNANDES, J., BEHRENDT, D., GANZ, P., SELWYN, A.P. Manipulating the vascular biology of coronary atherosclerosis in diabetes: new opportunities. **J. Lab. Clin. Med.**, v.137, p.82-92, 2001.
- PANCHARUNITI, N., LEWIS, C.A., SAUBERLICH, H.E., PERKINS, L.L. GO, R.C.P., ALVAREZ, J.O., MACALUSO, M. *et al.* Plasma homocyst(e)ine, folate, and vitamin B-12 concentrations and risk for early-onset coronary artery disease. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.59, p.940-8, 1994.
- PEREIRA, A.C. Ingestão de fibra alimentar por crianças com e sem constipação funcional. Avaliação por 2 inquéritos alimentares e 2 tabelas de composição alimentar, 1999. **Dissertação (Mestrado)** – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista (Unpublished).
- PERNA, A.F., INGROSSO, D., GALLETI, P., ZAPPIA, V., DE SANTO, V. Membrane protein damage and methylation reactions in chronic renal failure. **Kidney Intern.**, v.50, p.358-66, 1996.
- PESSA, R.P. Seleção de uma alimentação adequada. In: DUTRA-DE-OLIVEIRA, J.E., MARCHINI, J.S. (Eds.) **Ciências nutricionais**. São Paulo: SARVIER, 1998. p.19-39.
- PNSN (MS/INAN). Pesquisa nacional sobre saúde e nutrição: Perfil de crescimento da população brasileira de 0 a 25 anos. Brasília: **INAN**, 1989.
- POULIOT, M.C., DESPRES, J.P., LEMIEUX, S., MOORJANI, S., BOUCHARD, C., TREMBRAY, A., NADEAU, A. *et al.* Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. **Am. J. Cardiol.**, v.73, p.460-8, 1994.
- RASMUSSEN, L.B., OVESEN, L., BÜLOW, I., KNUDSEN, N., LAURBERG, P., PERRILD, H. Folate intake, lifestyle factors, and

- homocysteine concentrations in younger and older women. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.72, p.1156-63, 2000.
- RASSOUL, F., RICHTER, V., JANKE, C., PURSCHWITZ, K., KLÖTZER, B., GEISEL, J., HERRMAN, W. Plasma homocysteine and lipoprotein profile in patients with peripheral arterial occlusive disease. **Angiology**, v.51, p.189-96, 2000.
- RDA. National Research Council. Commission on life sciences, Food and Nutrition Board, Subcommittee on the Tenth Edition of the RDAs. **Recommended Dietary Allowances**. 10th ed., National Academy Press, Washington DC, 1989.
- REES, M.M., RODGERS, G.M. Homocysteinemia: Association of a metabolic disorder with vascular disease and thrombosis. **Thromb. Res.**, v.71, p.337-59, 1993.
- REFSUM, H., UELAND, P.M., NYGARD, O., VOLLSET, S.E. Homocysteine and cardiovascular disease. **Annu. Rev. Med.**, v.49, p.31-62, 1998.
- REXRODE, K.M., CAREY, V.J., HENNEKENS, C.H., WALTERS, E.E., COLDITZ, G.A., STAMPFER, M.J., WILLETT, W.C. *et al.* Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. **JAMA**, v.280, p.1843-8, 1998.
- RIDKER, P.M., MANSON, J.E., BURING, J.E., SHIH, J. MATIAS, M. HENNEKENS, C.H. Homocysteine and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. **JAMA**, v.281, 1818-21, 1999.
- RIDKER, P.M., STAMPFER, M.J., RIFAI, N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis. A comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. **JAMA**, v.285, p.2481-5, 2001.
- RIMM, E.B., WILLETT, W.C., HU, F.B., SAMPSON, L., COLDITZ, G.A., MANSON, J.E., HENNEKENS, C. *et al.* Relação entre o folato e a vitamina B6 da dieta e dos suplementos e o risco de doença coronariana em mulheres. **JAMA**, v.279, p.359-64, 1998.
- ROBINSON, K., ARHEART, K., REFSUM, H., BRATTSTRÖM, L., BOERS, G., UELAND, P., RUBBA, P. *et al.* Low circulating folate and vitamin B6 concentrations. Risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. **Circulation**, v.97, p.437-43, 1998.
- ROSINI, N., MACHADO, M.J. Níveis de homocisteína sérico em pacientes atendidos no laboratório Verner Willrich em Brusque-SC. **NewsLab.**, v.46, 188-200, 2001.
- ROSS, R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. **N. Engl. J. Med.**, v.340, p.115-126, 1999.
- RUTHERFORD, R.B. Recommended standards for reports on vascular disease and its management. In: CALLOW, A.D., ERNEST, C.B. (Eds.). **Surgery: Theory and practice**. Stamford: Appleton & Lange, 1995. p.1145-59.
- VAN BELLEN. Doppler ultra-som, índice de pressão e prova de esforço na avaliação das doenças arteriais. In: MAFFEI, F.H.A., LASTÓRIA, S., YOSHIDA, W.B., ROLLO, H.A. (Eds.) **Doenças vasculares periféricas**. Rio de Janeiro: MEDSI, 2002. p.319-27.
- SEIDELL, J.C., CIGOLINI, M., CHARZEWSKA, J., ELLSINGER, B.M., DESLYPERE, J.P., CRUZ, A. Fat distribution in European men: a comparison of anthropometric measurements in relation to cardiovascular risk factors. **Intern. J. Obesity**, v.16, p.17-22, 1992.
- SELHUB, J. Homocysteine metabolism. **Annu. Rev. Nutr.**, v.19, p.217-46, 1999.
- SELHUB, J., JACQUES, P.F., BOSTOM, A.G., D'AGOSTINO, R.B., WILSON, P.W.F., BELANGER, A.J., O'LEARLY, D.H. *et al.* Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. **N. Engl. J. Med.**, v.332, p.286-91, 1995.

- SELHUB, J., JACQUES, P.F., BOSTOM, A.G., D'AGOSTINO, R.B., WILSON, P.W.F., BELANGER, A.L., O'LEARLY, D.H. *et al.* Relationship between plasma homocysteine, vitamin status and extracranial carotid-artery stenosis in the Framingham study population. **J. Nutr.**, v.126, p.1258S-65S, 1996.
- SELHUB, J., JACQUES, P.F., ROSENBERG, I.H., ROGERS, G., BOWMAN, B.A., GUNTER, E.W., WRIGHT, J.D. *et al.* Serum total homocysteine concentrations in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1991-1994): Population reference ranges and contribution of vitamin status to high serum concentrations. **Ann. Intern. Med.**, v.131, p.331-9, 1999.
- SELHUB, J., JACQUES, P.F., WILSON, P.W.F., RUSH, D., ROSENBERG, I.H. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. **JAMA**, v.270, p.2693-8, 1993.
- SOUSA E SILVA, M.K., FÉLIX, D.S. Uso da antropometria na avaliação do estado nutricional. **Rev. Bras. Clin.**, v.13, p.74-80, 1998.
- STABLER, S.P., ESTACIO, R., JEFFERS, B.W., COHEN, J.A., ALLEN, R.H., SCHRIER, R.W. Total homocysteine is associated with nephropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Metabolism**, v.48, p.1096-1101, 1999.
- STAMPFER, M.J., MALINOW, M.R., WILLET, W.C., NEWCOMER, L.M., UPSON, B., ULLMAN, D., TISHLER, P.V. *et al.* A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. **JAMA**, V.268, p.877-81, 1992.
- STORCH, K.J. Quantitative study in vivo of methionine cycle in humans using [methyl-²H₃]- and [1-¹³C] methionine. **Am. J. Physiol.**, v.255, p.E322-31, 1988.
- TASC-TransAtlantic Intersociety Consensus. Management of peripheral arterial disease (PAD). **Int. Angiol.**, v.19, p.5-34, 2000.
- TAYLOR, L.M., DE FRANG, R.D., HARRIS Jr., E.J., PORTER, J.M. The association of elevated plasma homocyst(e)ine with progression of symptomatic peripheral arterial disease. **J. Vasc. Surg.**, v.13, p.128-36, 1991.
- TAYLOR, L.M., MONETA, G.L., SEXTON, G.J., SCHUFF, R.A., PORTER, J.M. Prospective blinded study of the relationship between plasma homocysteine and progression of symptomatic peripheral arterial disease. **J. Vasc. Surg.**, v.29, p.8-21, 1999.
- TUCKER, K.L., SELHUB, J., WILSON, P.W.F., ROSENBERG, I.H. Dietary intake pattern relates to plasma folate and homocysteine concentrations in the Framingham hearth study. **J. Nutr.**, v.126, p.3025-31, 1996.
- UBBINK, J.B., VERMAAK, W.J.H., BISSBORT, S. Rapid high performance chromatographic assay for total homocysteine levels in human serum. **J. Chromatogr.**, v.565, p.441-6, 1991.
- UELAND, P.M., REFSUM, H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease, and drug therapy. **J. Lab. Clin. Med.**, v.114, p.473-501, 1989.
- UELAND, P.M., REFSUM, H., BERESFORD, S.A.A., VOLLSET, S.E. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.72, p.324-32, 2000.
- UELAND, P.M., REFSUM, H., STABLER, S.P., MALINOW, M.R., ANDERSSON, A., ALLEN, R.H. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. **Clin. Chem.**, v.39, p.1764-79, 1993.
- VALENTINE, R.J., JACKSON, M.R., MODRALL, J.G., MC INTYRE, K.E., CLAGETT, G.P. The progressive nature of peripheral arterial disease in young adults: a prospective analysis of white men referred to a vascular surgery service. **J. Vasc. Surg.**, v.30, p.436-45, 1999.
- VALENTINE, R.J., KAPLAN, H.S., GREEN, R. JACOBSEN, D.W., MYERS, S.I., CLAGETT, G.P. Lipoprotein (a), homocysteine,

- and hypercoagulable states in young men with premature peripheral atherosclerosis: a prospective, controlled analysis. **J. Vasc. Surg.**, v.23, p.53-63, 1996.
- VAN DEN BERG, M., FRANKEN, D.G., BOERS, G.H., BLOM, H.J., JAKOBS, C., STEHOUWER, D.A., RAUWERDA, J.A. Combined vitamin B6 plus folic acid therapy in young patients with arteriodclerosis and hyperhomocysteinemia. **J. Vasc. Surg.**, v.20, p.933-40, 1994.
- VAN GULDENER, C., JANSSEN, M.J.F.M., MEER, K. Effect of folic acid and betaina on fasting and postmethionine-loading plasma homocysteine and methionine levels in chronic haemodialysis. **J. Internal. Med.**, v.245, p.175-83, 1999.
- VANNUCCHI, H., JORDÃO Jr., A.A. Vitaminas hidrossolúveis. In: DUTRA-DE-OLIVEIRA, J.E., MARCHINI, J.S. (Eds) **Ciências nutricionais**. São Paulo: SARVIER, 1998, p.191-208.
- VANNUCCHI, H., MARCHINI, J.S., SANTOS, J.E., DUTRA DE OLIVEIRA, J.E. Avaliação antropométrica e bioquímica do estado nutricional. **Rev. Méd. HCFMRP-USP**, v.17, p.7-28, 1984.
- VENÂNCIO, L.S., FERREIRA, M.C., YOSHIDA, W.B., BURINI, R.C. Implicações nutricionais durante a internação de pacientes em enfermaria de cirurgia vascular. In: V CONGRESSO NACIONAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ALIMENTAÇÃO E NUTRIÇÃO, 12, 1999, São Paulo. **Livro de Resumos**, São Paulo, 1999.
- VERHOEF, P., HENNEKENS, C.H., MALINOW, M.R., KOK, F.J., WILLET, W.C., STAMPFER, M.J. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of ischemic stroke. **Stroke**, V.25, p.1924-30, 1994.
- VERHOEFF, B.J., TRIP, M.D., PRINS, M.H., KASTELEIN, J.J.P., REITSMA, P.H. The effect of a common methylenetetrahydrofolate reductase mutation on levels of homocysteine, folate, vitamin B12 and on the risk of premature atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v.141, p.161-6, 1998.
- WAITZBERG, D.L., FERRINI, M.T. Exame físico e antropometria. In: WAITZBERG, D. (Eds.) **Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica**. São Paulo: ATHENEU, 2000. p.255-78.
- WASSEF, M., BAXTER, B.T., CHISHOLM, R.L., DALMAN, R.L., FILLINGER, M.F., HEINECKE, J., HUMPHREY, J.D. *et al.* Pathogenesis of abdominal aortic aneurysms: A multidisciplinary research program supported by the National Heart, Lung, and Blood Institute. **J. Vasc. Surg.**, v.34, p.730-8, 2001.
- WELCH, G.N., LOSCALZO, J. Homocysteine and atherothrombosis. **N. Engl. J. Med.**, v.338, p.1042-9, 1998.
- WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. Geneva: WHO, 1998 (Reports of WHO).
- WHO. World Health Organization. **The World Health Report 2000**. Geneve, 1999. Disponível em: <http://www2.fmb.unesp.br/OutrasInformacoes/rel2000OMS/report.htm>. Acesso em 10 jan. 2002.
- YOUNG, V.R. Protein and amino acid metabolism with reference to aging and the elderly. **Prog. Clin. Biol. Res.**, v.326, p.279-300, 1990.

ZABOTTO, C.B., VIANNA, R.P.T., GIL, M.F. **Registro fotográfico para inquéritos alimentares**: utensílios e porções. Goiânia, 1996, p.74.

ZACARIAS-CASTILLO, R., HERNÁNDEZ-REBOLLAR, A.E., ZAJARIAS-RABCHINSKEY, A., GONZÁLEZ-BÁRCENA, D. Hiperhomocisteinemia. Un nuevo factor de riesgo coronariano. **Gac. Méd. Méx.**, v.137, p.335-45, 2001.

Apêndice A - CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA APLICADA

Objetivo: Investigar os níveis de homocisteína em pacientes portadores de doença arterial periférica.

Amostra: Pacientes com doença arterial periférica atendidos na Enfermaria de Cirurgia Vascular e Ambulatório de Claudicação do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP).

Orientador: Prof. Adjunto Winston Bonetti Yoshida

Colaborador: Prof. Titular Roberto Carlos Burini

Autora da Pesquisa: Luciene de Souza Venâncio - aluna da pós-graduação em Cirurgia Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP).

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado colaborador

Esse termo de consentimento que você deverá assinar foi elaborado de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde, sobre Pesquisa Envolvendo Seres Humanos. Neste estudo você será submetido aos procedimentos listados abaixo:

1. Avaliação Antropométrica com determinação do peso, estatura, dobras cutâneas, circunferência do braço, circunferência muscular do braço e cálculo do Índice de Massa Corporal;
2. Aplicação de questionário contendo perguntas sobre o hábito alimentar recente.
3. Dosagens laboratoriais, de homocisteína de jejum, além de outros exames bioquímicos como glicemia, lipídeos plasmáticos, provas de função hepática e renal.
4. Para obtenção dos dados laboratoriais serão necessários 10 ml de sangue .

Para seu esclarecimento informamos ainda, os resultados obtidos em análise serão arquivados e mantidos em sigilo conforme normas da ética.

Ciente do teor e implicações desta pesquisa, assino abaixo, meu consentimento em participar da mesma, com a liberdade de sair desse protocolo em qualquer momento da execução desse projeto.

Botucatu (SP), ----- de ----- de -----

Assinatura do paciente

Apêndice B - PROTOCOLO DE PESQUISA

Nº do Paciente _____

Data ____/____/____

I- Identificação e Dados Gerais

Nome: _____ RG.: _____ Leito: _____

Endereço: _____ Telefone: _____

Idade: _____ anos Sexo: M F Raça: B NB

Profissão/ocupação: _____

Internação: ____/____/____ Alta: ____/____/____ Nascimento: ____/____/____

II- História Clínica

Diag. Principal: AOP _____ TAO _____ OAA _____
 EC _____ SL _____ AAA _____
 Outros _____

Diag. Secundário: DM _____ HAS _____ AVC _____ DCV _____
 Dislip. _____ Obes. _____
 Outros _____

III- Quadro Clínico

() Claudicação: leve – moderada – severa _____ () tempo () metros
 () Dor em repouso _____ () Úlcera _____
 () Grau de isquemia () Categoria da isquemia

IV- Exames Complementares

Pressão Arterial – Índice T/B							Arterigrafia - % estenose ou oclusão					
	MSD	MSE	MID	MIE			Art.	%	Art.	%	Art.	%
Antes												
Depois												
Antes	Pulsos	aorta	fem.	poplit.	tibial p.	pedio.	carót.	subcla.	axilar	umer.	rad.	uln.
	D											
	E											
Depois	Pulsos	aorta	fem.	poplit.	tibial p.	pedio.	carót.	subcla.	axilar	umer.	rad.	uln.
	D											
	E											

V- Procedimento Cirúrgico

data	Procedimento cirúrgico

VI- Hábitos e Dados Gerais

Tabagismo _____ () tempo () nº cigarros/dia
 Etílico _____ () tempo () quantidade () tipo
 Suplementos vitamínicos () tempo () marca () quantidade
 Climatério () S () N () tempo
 TRH () S () N () tempo () tipo
 Infecção () S () N
 Pressão arterial (x)
 Atividade física () tipo () frequência

VII- Exames Laboratoriais

Exames	Uréia	Creatinina	TGO	TGP	γ GT	CT	TG	HDL-c	LDL-c
Valores normais	15-40 mg%	0,6-1,4 mg%	4-20 μ U/ml	2-18 μ U/ml	8-78 U/L	< 200 mg%	< 150 mg%	>40 mg%	< 100 mg%

Exames	Acido úrico	Proteínas totais	Albumina	Hb	Ht	Linfócitos	Glicemia
Valores normais	2,5-7,2 mg%	6-8 g%	3,5-5,5 g%			> 1.500	70-110 mg/%

Exames	Hcy jejum
Valores normais	5-15 μ mol/L

VIII- Dados Antropométricos

Parâmetro	Peso Atual Kg	Peso Habitual Kg	% amputação				Estatura m	IMC Kg/m ²	Comp. Braço cm		
Parâmetro	CB cm	CMB cm	PT mm	PB mm	PSE mm	PSI mm	Σ P	% G	CA cm	CQ cm	C/Q

Diagnóstico Nutricional	
-------------------------	--

IX- Dados de Consumo Alimentar

Recordatório de 24h

Refeições						
	Desjejum	Colação	Almoço	Lanche	Jantar	Ceia
Horário						
Local						
Tipo e quantidade dos alimentos						

Ingestão de Líquidos (tipo, quantidade, acréscimo de açúcar)

Refresco: _____

Suco natural: _____

Refrigerante: _____

Bebida alcoólica: _____

Café: _____

Chás: _____

Realiza algum tipo de dieta específica? () N () S. Qual? _____

X- Medicamentos em uso

Data	Medicamento	Data	Medicamento

XI- Evolução diária

data	Evolução

Apêndice C - Tabela com dados individuais

Número	Iniciais	RG	S	Idade	Raça	Diag	DA	Claud	GI	IPTB(mid) Tp	IPTB(mid) Pe	IPTB(mie) Tp	IPTB(mie) Pe	DP	PCAP	Fumo	Álcool	SV
1	A C L	353.154-6	M	48	B	2	0	2	I	0,8	0,6	0,9	1	S	S	S	N	N
2	O C	382.490-1	F	55	B	2	1	2	I	0,5	0,4	0,5	0	S	S	S	N	N
3	J A	411.149-4	M	67	B	1	1	2	III	0,4	0,45	0,6	0,3	S	S	S	S	N
4	F G S	411.130-3	M	61	B	1	1	2	III	0,5	Fi 0,5	Ta 0,2	0	S	S	S	N	N
5	J C	164.744-0	M	75	B	1	1	2	III	0,4	0	0,25	0	S	N	S	S	N
6	S P	258.146-9	F	76	B	1	1,3	2	III	0,28	Fi 0,3	Fi 0,4	0,68	S	S	S	N	N
7	I P C	231.397-9	M	50	B	3	1	0						S	N	S	N	N
8	A L S	412.217-8	M	59	B	1	2	2	III	0,6	0	0,6	0,5	S	N	S	N	N
9	PL	309.190-2	M	72	B	1	1	1	I	0,95	0,95	0,63	0	S	N	S	S	N
10	J V L B	366.822-3	F	75	B	1	1	1	I	0,58	0,64	0,58	0,64	S	N	N	N	S
11	E F	265.840-2	M	70	B	1	0	1	III	0,94	0,94	0,57	0	S	N	S	S	S
12	N R S	67.025	F	44	NB	1	1	1	I	0,78	0,78	1	1	S	N	S	N	S
13	T R C	142.803	F	65	B	1	1	1	I	0,86	0,8	0,86	0,8	S	N	S	N	N
14	V L	346,104-1	F	64	B	1	1	1	I	0,64	0,57	1	0,57	S	N	S	N	N
15	J A S	228.496	M	74	B	1	1	1	I	0,6	0,6	0,55	0,55	S	N	S	N	S
16	N C M F	327.742-9	M	49	B	2	1,2	2	I	0,65	0,65	1	0,78	S	S	S	N	S
17	A M F	215.133-2	M	50	B	1		1	I	1,2	0,84	0,65	0,65	S	S	S	N	N
18	A N	407.550-1	M	59	B	1	1	1	I	Ta 0,6	0,6	Ta 0,53	0,53	S	N	S	S	N
19	B M	391.340-6	F	62	B	2	1	2	III	0,5	0,5	0,2	0,2	S	S	S	N	S
20	J B S	394,113-2	M	58	B	2	1,2	1	I	0,5	0	0,44	0,38	S	N	S	S	N
21	S P	40,376	F	63	B	1	2	1	I	0,5	0,41	0,5	0,41	S	N	S	N	N
22	R G	286.162-3	M	52	B	1	1	2	II	0,91	0,66	0,83	0,83	S	S	S	S	S
23	L F C	359.671	F	74	B	2	1	2	III	0,2	0	0,4	0,3	S	S	S	N	N
24	A M G	328,157	F	47	B	1	1	1		radial0,94	ulnar0,91	radial0,9	ulnar1,0	S	S	S	N	S
25	A B C	322.510	M	61	B	5	1,2	2	II	0,47	Ta 0,50	0,8	0,8	S	S	S	S	N
26	J B C	407.735	M	52	B	1	1	2	II	0,95	0	0,65	0	S	N	S	N	S
27	C V R	405.666-3	F	60	B	1	1,2	2	III					S	S	N	N	N
28	F P R	239,053	F	59	B	1	1	1	I	0,81	0,87	0,68	0,68	S	N	S	N	N
29	L U	412.457	M	65	B	1	1	1	I	0,8	0,76	0,42	0,42	S	N	S	N	N

Apêndice C - Tabela com dados individuais

Número	Iniciais	RG	S	Idade	Raça	Diag	DA	Claud	GI	IPTB(mid) Tp	IPTB(mid) Pe	IPTB(mie) Tp	IPTB(mie) Pe	DP	PCAP	Fumo	Álcool	SV
30	JVF	236.161	M	71	B	1	0	2	I	0,76	0	0,64	0,64	S	S	S	S	N
31	SMS	355.438	M	47	NB	2	1	2	I	Ta 0,5	0,5	Ta 0,5	0,5	S	N	S	S	N
32	MJSF	353.053	F	61	NB	1	1	2	I	0,29	0,47	0,52	0,58	S	N	S	N	N
33	MM	329.899	M	62	B	1	1	1	I	0,45	0,41	0,5	0,41	S	S	S	N	N
34	MM	309.458	M	72	B	1	1	1	I	0	0,69	0,7	1	S	S	S	N	N
35	GJGS	189.723	F	78	B	1	1	1	I	0,47	0,57	0,36	0,31	S	N	N	N	N
36	MSSR	15.050	F	70	B	1	1, 2	2	I	0,66	0,28	1,14	1	S	N	N	N	N
37	MBH	77.624	F	50	B	4	1, 2	0		radial0,92	ulnar1	radial 1	ulnar1,0	S	S	S	N	N
38	VTA	419.087	M	22	B	1	0	1	I	0,37	0	0,87	0,81	S	S	S	N	N
39	CS	399.894	M	65	B	1	1	1	I	0,78	0,78	0,28	0,57	S	N	S	S	N
40	LCAS	309.045	M	46	B	1	1	1	I	1	0,9	fi 0,2	tp 0,2	S	S	S	S	N

LEGENDA

S (Sexo) F= feminino/ M= masculino; Raça B= branca/ NB= não branca; Diag (Diagnóstico) 1=isquemia crítica de membros/ 2=Síndrome de Leriche/ 3=aneurisma de aorta abdominal/ 4=oclusão arterial aguda/ 5=aneurisma de artéria femoral; DA (Doenças Associadas)0= nenhuma/ 1= doenças do aparelho circulatório/ 2= doenças endócrinas/ 3=doenças do aparelho respiratório; Claud (Claudicação) 0= sem claudicação/ 1= claudicação leve/ 2= claudicação severa; GI (Grau de Isquemia) I= claudicação/ II= dor em repouso/ III= perda tecidual; IPTB (Índice de Pressão Tornozelo-Braço) Tp (tibial posterior)/ Ta (tibial anterior)/ Pe (pediosa)/ Fi (fibular); DP (Diminuição dos pulsos) S= sim/ N= não; PCAP (Procedimento cirúrgico arterial periférico) S=sim/ N= não; Fumo S= sim/ N= não; Álcool S= sim/ N= não; SV (Suplemento vitamínico) S= sim/ N= não.

Apêndice C - Tabela com dados individuais

Número	DN	Peso	Estatura	IMC	CMB	%G	CC	Uréia	Creat	AST	ALT	G GT	CT	TG	HDL	LDL	Alb	Hb	Ht	CLT	Glicose	HCT J	Dieta
1	E	63,2	1,68	22,4	24,1	25,8	86	43	0,9	8	12	49	213	339	21	134	4,4	16,5	48	2500	82	14,9	N
2	E	51,4	1,46	24,1	20,2	39,1	83	27	0,8	5	11	24	271	222	22	205	4,1	14,4	42,1	1500	88	14,3	S
3	E	68,4	1,69	24	24,1	27	94	79	2,5	6	8	25	153	64	35	105	4	15,4	45,2	1700	146	22	S
4	E	53,8	1,57	21,8	23,3	26,5	88	30	0,9	28	33	302	182	85	28	137	3,4	11,4	34,2	2000	100	36,9	N
5	E	56,1	1,63	21,1	25,9	21,7	89	31	1	16	7	27	182	98	32	130	3,9	14,7	43,3	1900	118	14,7	N
6	M I	35	1,44	16,9	18,3	28,3	92	31	1,2	8	3	21,6	187	70	66	107	4	15	44,8	1700	127	18,9	N
7	SP	90	1,75	29,4	30,1	36,6	107	34	1,4	10	12	84	165	281	18	91	4,1	12,9	40	2600	83	13,7	N
8	E	56,3	1,54	23,7	25,8	24	92	28	1	10	19	40	165	98	28	117	3,4	12,1	37,2	2100	108	15,6	S
9	E	58,7	1,565	24	22,6	25,4	96	26	1,3	5	2	46	95	113	27	46	3,7	15,1	44,2	2570	106	19,46	S
10	SP	52,9	1,48	26,2	21	38,7	91	52	1,4	6	4	33	214	229	45	123	3,5	12	36,5	2170	101	19,84	S
11	E	57	1,7	19,7	23,3	19,8	79	37	1,4	8	8	19	227	109	67	138	4,6	14,4	41,7	2330	110	30,97	N
12	O I	92,4	1,59	36,6	25	47,6	101	30	1	10	15	61	219	135	47	145	4,1	14,2	43,7	1730	109	10,5	N
13	SP	65,5	1,6	25,5	22,1	39,4	112	40	1,2	9	7	9	360	167	37	290	4,4	14,8	43,9	1780	117	32,75	N
14	SP	61,5	1,55	25,6	22,1	41,6	94	18	1,3	9	6	45	328	560	33		3,7	13	38,5	2640	102	19,1	N
15	SP	68,8	1,65	25,2	17,7	31,3	97	18	1,2	11	7	48	172	79	43	113	4,7	13,7	40,5	1260	107	24,7	N
16	SP	83,2	1,77	26,5	26,9	35	100	26	0,7	13	13	42	295	231	46	203	4	14,1	41,8	2250	131	9,35	N
17	E	68,5	1,71	23,4	24,3	34,3	91	27	0,9	12	11	54	263	142	63	172	4,3	15,8	46,6	1620	92	17,8	N
18	SP	75	1,625	28,4	28,1	30,1	99	32	1	9	9	43	224	283	22	145	4,1	16,3	48,5	3220	105	22,8	N
19	E	49,3	1,47	22,8	19,9	40	83	36	0,9	7	8	75	191	169	31	108	3,7	12,6	36,5	1900	91	12,3	N
20	SP	76,1	1,685	26,8	27,8	29,6	98	50	1,1	15	17	93	196	271	38	104	4	17,8	52,2	2490	163	24	N
21	SP	56,8	1,5	25,2	22,2	37,6	94	42	0,8	9	5	24	214	78	36	162	3,9	13,2	38,4	2150	237	13,3	N
22	E	67,4	1,71	23	25,7	30,8	91	24	0,9	16	11	41	248	116	46	179	4,5	13,2	38,4	1590	94	18,07	S
23	MM	42,8	1,62	16,3	19,6	31,7	82	36	0,9	6	6	26	207	83	67	123	3,9	12,6	37,5	2330	98	12,86	N
24	E	52,8	1,51	23,1	22,2	34,6	89	18	0,7	11	9	43	254	169	45	175	3,5	13,6	40,5	2520	83	12,62	N
25	E	58,3	1,605	22,6	24,3	25,4	88	26	1,2	22	18	129	203	153	40	132	4	15,1	42,7	3770	122	24,88	S
26	O I	87,5	1,675	31,2	25,4	37,3	111	39	1,2	19	13	32	200	94	22	159	3,9	14,7	42,7	1770	85	18,5	N
27	O I	69	1,52	29,8	26,1	45,7	111	37	1	14	11	49	184	159	31	121	3,7	12,8	37,3	2650	134	13,56	S
28	O I	56	1,37	29,9	23,9	42,1	89	35	1	15	56	57	615	1890	56		3,8	14,2	41,2	2770	116	12,2	N
29	O I	95,4	1,69	33,4	30,8	36,1	114	34	1,4	13	15	78	178	131	30	122	4,1	15,7	45,8	2390	133	19,6	S

Apêndice C - Tabela com dados individuais

Número	DN	Peso	Estatura	IMC	CMB	%G	CC	Uréia	Creat	AST	ALT	G GT	CT	TG	HDL	LDL	Alb	Hb	Ht	CLT	Glicose	HCT J	Dieta
30	E	60,9	1,64	22,7	27,2	28,4	88	35	1,2	12	7	21	247	146	31	187	3,7	15,3	45,3	1530	87	15,15	N
31	SP	70	1,57	28,4	28,9	25,8	98	39	1,4	17	20	169	290	160	39	220	3,8	16,5	47,5	2510	92	20,3	S
32	E	50,8	1,56	20,9	22,8	30,1	78	15	0,5	12	7	54	186	54	34	141	4	13,3	39,3	2120	86	42,96	N
33	E	60,3	1,605	23,4	23,3	27,3	91	44	1,5	17	24	40	171	177	31	105	3,9	14,9	44,1	1820	117	13,75	S
34	O I	103	1,73	34,4	29,2	38,5	115	32	1,1	21	15	32	261	99	54	187	4,1	15,6	44,7	2410	94	14,98	N
35	SP	59,8	1,465	27,9	22	42,7	98	48	0,9	21	13	10	320	146	64	227	4,3	12,9	37,6	1430	116	15,3	N
36	O I	79,4	1,56	32,6	26,4	40,7	107	62	1,2	21	24	111	300	233	63	190	4	13,9	40,2	2000	161	15,14	S
37	SP	69,8	1,54	29,4	23,7	43	100	38	0,8	32	25	63	265	178	44	185	4,1	15,8	45,5	1880	292	13,08	S
38	O I	92,5	1,74	30,6	29,7	26,7	101	23	0,7	27	78	130	254	234	29	178	4,3	15,7	44,2	2350	99	9,02	N
39	E	66,5	1,675	23,7	24,4	31,8	92	64	1,5	11	9	29	216	158	39	145	4,4	16,7	50,3	2060	100	17,8	S
40	SP	70,6	1,665	25,4	26,6	28,4	92	36	1,5	15	17	45	190	197	44	107	4,2	15,7	45,2	1970	93	18,07	N

LEGENDA

DN (Diagnóstico nutricional) E= Eutrofia/ MI= Magreza leve/ MM= Magreza moderada/SP= Sobrepeso/ OI= Obesidade Grau I; Dieta S= sim/ N= não;; Peso (Kg); Estatuta (m); IMC (Índice de massa corporal); CMB (Circunferência muscular do braço); %G (porcentagem de gordura); CC (Circunferência da cintura); Creat (Creatinina); AST (Aspartato amino transferase); ALT (Alanina amino transferase); G GT (Gama glutamil transferase); CT (Colesterol total); TG (Triacilglicerol); HDL (High density lipoprotein); LDL (Low density lipoprotein); Alb (Albumina); Hb (Hemoglobina); Ht (Hematócrito); CLT (Contagem linfocitária total); HCT J (Homocisteína de jejum); Dieta S= sim/ N= não.

Apêndice C - Tabela com dados individuais

Número	Medic	Cal	Prot (%)	Lip (%)	CHO (%)	Met+Cist / Kg	B6 (mg)	Fol (ug)	B12 (ug)
1	AI	1924	19,9	26,4	53,7	35,25	1,21	329,3	5,72
2	AH, AI	2019	26,2	16,3	57,5	98,47	3,54	371,4	2,96
3	ACO	1382	21,7	14,2	64,1	34,58	1,44	106,2	1,17
4	AH	1291	18,6	33,9	47,5	34,17	1,26	84,2	1,61
5	AH	654	17,7	14,9	67,4	7,63	0,56	35,1	0
6	AH	816	23,2	23,3	53,4	33,71	0,65	116,1	3,98
7	D, AH	2613	18	38,2	43,8	30,5	0,48	98,9	6,46
8	N	891	21,9	17,5	60,6	15,45	0,63	48,1	0,1
9	AH, D, AI	1978	14,8	11,4	73,9	28,31	1,38	148,4	2,69
10	AI, AH	1859	19,9	20	60,1	39,96	0,99	174,9	1,94
11	N	1505	12,4	28,6	59	20,53	0,82	119,2	1,93
12	AH, D	2186	14,3	35,7	49,9	20,36	0,84	120	1,7
13	N	1349	20,8	18,5	60,7	36,76	1,61	171,1	0,42
14	AI, D, AH	584,5	14,7	2,8	82,5	13,81	1,22	151,9	0
15	D, AH	1792,6	12,8	17,7	69,4	20,44	1,53	103,02	1,76
16	AI, ACO	1697,9	22,1	35,9	42	35,65	1,42	216,3	3,77
17	ACO	788,3	26,6	17,6	55,8	22,29	0,91	43,7	0,61
18	AI, AH	1743,8	18,7	41,2	40,1	31,02	1,01	73,6	2,86
19	AI, AH	1338,8	16,4	39,4	44,2	32,91	1,39	91,03	2,14
20	D, AD, AH, AI	1588,6	20,6	29,9	49,5	36,38	1,3	200,9	3,5
21	AD	1498,1	26,9	30,8	42,3	42,77	1,11	97,73	7,14
22	AI	1100,2	18,2	16,1	65,6	23,9	1,21	75,45	0,68
23	AH, AI, ACO	630,33	18,3	17,1	64,6	24,78	0,63	73,89	1,62
24	AI, AH	1849	17,6	17	65,4	47,92	2,14	176,61	3,72
25	D, AH	696	31,8	36,1	32,1	0	0	15	0
26	AH, AI	1640	25,4	13	61,6	20,91	2,41	192,73	0,01
27	AH, D, AD	575,44	24,2	16,9	58,8	17,06	0,33	55,84	1,63
28	AI, AH, D	1025,9	14,9	20,7	64,4	12,37	0,68	112,97	0,95
29	AI	1750,1	18,1	16,3	65,6	15,74	1,33	302	1,09

Apêndice C - Tabela com dados individuais

Número	Medic	Cal	Prot (%)	Lip (%)	CHO (%)	Met+Cist / Kg	B6 (mg)	Fol (ug)	B12 (ug)
30	AH, AI	1092,4	19	33,7	47,3	25,73	1,04	83,08	1,43
31	AI, D, AH	1519,5	16,2	24,7	59,1	28,72	1,96	100,8	2,08
32	AH, D	1763	17,5	37,1	45,4	38,44	1,14	126,89	2,15
33	DC, AI	1287	23	18,5	58,5	31,42	1,43	111	4,94
34	DC, AI, D	995,88	9,9	24,6	65,5	3,11	0,16	73,08	0,95
35	DC, D	1112,4	15,5	29,9	54,6	14,08	0,53	36,68	0,96
36	DC, D, AH	995,92	29	8,9	62,1	28,96	1,36	153,53	1,38
37	AD, DC, D, AH	1056,8	34,7	12,4	53	41,3	1,69	129,03	3,29
38	N	2097,3	9,2	24	66,8	8,86	0,38	93,39	0,89
39	AI, DC	1694,8	16	32,5	51,5	10,73	0,35	41,31	1,25
40	AH, AI, D	1940,5	19,9	37,6	42,5	44,17	1,5	145,76	5,98

LEGENDA

Medic (Medicamentos) N= nenhum/ AH= antihipertensivo/ AI= antiinflamatório/ D= diurético/ DC= dilatador coronariano/ AD= antidiabético/ ACO= anticoagulante; Cal (Ingestão de calorias); Prot % (Ingestão de proteína em %); Lip % (Ingestão de lipídeo em %); CHO % (Ingestão de carboidratos em %); Met+Cist/Kg (Ingestão de metionina + cistina/ Kg de peso corporal); B6 (Ingestão de vitamina B6); Fol (Ingestão de folato); B12 (Ingestão de vitamina B12).