UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO LEÃO SAMPAIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

HIRLA VANESSA TOMAZ LUCAS

ANÁLISE DA CORRELAÇÃO DOS NÍVEIS DE ÁCIDO FÓLICO E HOMOCISTEÍNA EM PACIENTES ATENDIDOS EM UM LABORATÓRIO NA CIDADE DE CRATO - CE

Juazeiro do Norte – CE
2019

HIRLA VANESSA TOMAZ LUCAS

ANÁLISE DA CORRELAÇÃO DOS NÍVEIS DE ÁCIDO FÓLICO E HOMOCISTEÍNA EM PACIENTES ATENDIDOS EM UM LABORATÓRIO NA CIDADE DE CRATO - CE

Artigo de conclusão de curso presentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Ma. Sâmia Macedo Queiroz Mota Castellão Tavares

Juazeiro do Norte – CE
2019

HIRLA VANESSA TOMAZ LUCAS

ANÁLISE DA CORRELAÇÃO DOS NÍVEIS DE ÁCIDO FÓLICO E HOMOCISTEÍNA EM PACIENTES ATENDIDOS EM UM LABORATÓRIO NA CIDADE DE CRATO - CE

Artigo de conclusão de curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Ma. Sâmia Macedo Queiroz Mota Castellão Tavares

Data de aprovação: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

_____

Profª: Ma. Sâmia Macedo Queiroz Mota Castellão Tavares
Orientadora

_____

Prof: Esp. Francisco Yhan Pinto Bezerra
Examinador 1

_____

Prof: Me. Cícero Roberto Nascimento Saraiva
Examinadora 2

ANÁLISE DA CORRELAÇÃO DOS NÍVEIS DE ÁCIDO FÓLICO E HOMOCISTEÍNA EM PACIENTES ATENDIDOS EM UM LABORATÓRIO NA CIDADE DE CRATO – CE

Hirla Vanessa Tomaz Lucas[1], Sâmia Macedo Queiroz Mota Castellão Tavares[2]

RESUMO

O presente estudo tem como objetivo analisar a correlação entre os níveis de ácido fólico e homocisteína em pacientes, com base no levantamento de dados coletados em um laboratório privado na cidade de Crato - CE. Tratou-se de um estudo retrospectivo, documental, temporário, pontual, descritivo e qualitativo. Foram coletados resultados dos exames de indivíduos de todas as idades, sem restrição de sexo que realizarem a dosagem de ácido fólico e de homocisteína nos períodos de janeiro de 2018 a janeiro de 2019. O estudo teve 208 pacientes, sendo que o gênero feminino corresponde por 72% (n-148) e do sexo masculino por 28% (n-60), a média de idade total que prevaleceu foi de 55 anos, assim analisando os níveis de ácido fólico, apenas três apresentaram valores abaixo do limite mínimo do valor de referência. Contudo, destaca-se que as mulheres possuem quantidades de ácido fólico em níveis superiores que dos homens. Os resultados das análises mostraram que em relação a homocisteína e o ácido fólico não houve diferença significativa, pois, o p foi maior que 0.05. Em relação a valores de homocisteína elevada, observou-se maior prevalência na quantidade de mulheres, na qual 29 mulheres correspondem a 19% e de 9 homens corresponde a 15%. Em conformidade com os dados analisados é possível compreender que a maioria dos pacientes se encontravam com os parâmetros de ácido fólico e homocisteína dentro da normalidade recomendados pelo laboratório, com exceção de três casos no qual apresentaram valores de ácido fólico abaixo dos valores referência.
Palavras-chave: Ácido fólico. Deficiência. Homocisteína.

ANALYSIS OF FOLIC ACID LEVELS IN HIGH HOMOCYSTEIN PATIENTS ATTENDED IN A LABORATORY IN CRATO - CE

ABSTRACT

This study aims to analyze the correlation between folic acid and homocysteine levels in patients, based on data collected from a private laboratory in the city of Crato - CE. It was a retrospective, documentary, temporary, punctual, descriptive and qualitative study. Test results were collected from individuals of all ages, without gender restriction, who were taking folic acid and homocysteine in the period from January 2018 to January 2019. The study had 208 patients. 72% (n-148) and male by 28% (n-60), the average total age that prevailed was 55 years, so analyzing folic acid levels, only three had values below the lower limit of the value of reference. However, it is noteworthy that women have higher levels of folic acid than men. The analysis results showed that in relation to homocysteine and folic acid there was no significant difference, since p was greater than 0.05. Regarding elevated homocysteine values, a higher prevalence was observed in the number of women, in which 29 women corresponded to 19% and 9 men corresponded to 15%. According to the data analyzed, it is possible to understand that most patients had normal and recommended folic acid and homocysteine parameters, except for three cases where folic acid values were below the reference values.
Keywords: Folic acid. Deficiency. Homocysteine.

[1]Discente do curso de Biomedicina, hirla.tomaz@gmail.com, Centro Universitário Leão Sampaio
[2]Docente do curso de Biomedicina, samia@leaosampaio.edu.br, Centro Universitário Leão Sampaio

1 INTRODUÇÃO

A homocisteína é um aminoácido sulfurado não proteico, não é formador de proteínas e não é um constituinte da dieta, mas é produzido exclusivamente como um produto intermediário do metabolismo intracelular do aminoácido essencial metionina. Indícios epidemiológicos mostram que a hiperhomocisteinemia é um fator de risco que é independente para a doença vascular coronariana, doença cerebral e arterial periférica (HERRMANN; OBEID; JOUMA, 2003; MUNIZ et al., 2006; NYGARD et al., 1999).

O metabolismo intracelular da mesma acontece por meio de duas vias de remetilação, que são responsáveis pela conversão da homocisteína em metionina, e uma via de transulfuração, que converte a homocisteína em cisteína. Essas vias dependem das vitaminas B6, B12 e folato, que atuam como coenzimas (SELHUB, 1999).

A concentração plasmática de homocisteína é influenciada tanto por fatores nutricionais, tais como os níveis do ácido fólico e as vitaminas B6 e B12, quanto por fatores hereditários, especialmente ligados às enzimas do metabolismo da metionina e da cisteína, como a metionina sintetase (MS), 5,10 metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) e cistationina β-sintetase (CβS), além de estados patológicos, como a redução da função renal (ANDREASSI et al., 2002; SCHUMACHER, 2005).

As causas mais comuns de hiperhomocisteinemia estão associados à deficiência nutricional de vitaminas, que estão envolvidas no metabolismo da homocisteína, ou aos defeitos genéticos na codificação de enzimas. A concentração plasmática de homocisteína está inversamente relacionada às concentrações sanguíneas de folato, vitamina B6 e B12 e à ingestão dessas vitaminas, principalmente em idosos (SELHUB et al., 1993).

O ácido fólico assim como a vitamina B12 age como coenzima em várias reações fundamentais, os dois são necessários na síntese de timina e purina que são produzidas nas células que estão em processamento de diferenciação e na transferência de carbonos no metabolismo de aminoácidos e ácidos nucleicos. O ácido fólico é o maior doador de grupamento metil para as reações de metilação, como por exemplo a metilação do ácido desoxirribonucleico (DNA), e dessa forma estes nutrientes não atuam somente em células hematopoiéticas, mas também em células do epitélio de revestimento, que se renovam constantemente (NEKEL, 2013).

A deficiência de ácido fólico causa anemia, que é uma disfunção hematológica caracterizada e associada a diminuição dos valores normais de hemoglobina circulante, ou seja, abaixo do limite do valor de referência que, como consequência, há também uma baixa e

inadequada oxigenação dos tecidos, e isso pode variar de acordo com o sexo, faixa etária, etnia e altitude. As anemias podem ser classificadas quanto ao grau de patogenia como: carenciais, hemolíticas, hemorrágicas, hemoglobinopatias, hipoproliferativas, e ainda podem ser classificadas quanto à aparência dos eritrócitos presentes no sangue periférico (ROCHA, 2011; SILVA et al., 2018).

Caso o indivíduo possua uma inadequada ingestão do complexo B, como vitaminas B6, B12 e ácido fólico, na qual atuam no metabolismo da homocisteína, tornam - se um importante fator de risco para o aumento da concentração da mesma. Assim, caso alguma das vias metabólicas sejam alteradas, por defeito enzimático ou deficiência das vitaminas, os níveis de homocisteína plasmática se elevam (JACQUES et al., 2001, NETO; CHAGAS, 2001). Por esta razão, faz-se necessário o estudo desse aminoácido, assim como a dosagem de ácido fólico para entender melhor a correlação entre os níveis elevados de homocisteína e o de ácido fólico.

Assim sendo, o objetivo deste trabalho é analisar a correlação entre os níveis de ácido fólico e homocisteína em pacientes, com base no levantamento de dados coletados em um laboratório privado na cidade de Crato - CE.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Tratou-se de um estudo retrospectivo e documental, temporário, pontual, descritivo, e qualitativo, em períodos de meses, com base no levantamento de dados coletados em um laboratório.

O estudo foi desenvolvido em um laboratório privado localizado na cidade de Crato - CE.

Foram utilizados registros e dados secundários obtidos no sistema de informação dos indivíduos de todas as idades, sem restrição de sexo que realizarem a dosagem de ácido fólico e de homocisteína nos períodos de janeiro de 2018 a janeiro de 2019.

Sendo excluídos aqueles pacientes que fizeram somente a dosagem de ácido fólico sem a associação com homocisteína.

O presente estudo foi submetido a plataforma Brasil, para aprovação do comitê de Ética e Pesquisa (CEP), seguindo as recomendações éticas e as normas estabelecidas pela Resolução n° 510 de 7 de abril de 2016 (BRASIL,2016).

Os dados coletados foram representados na forma de gráficos em planilhas *Microsoft Excel* e para análise estatística foi utilizado o programa SPSS versão 25.

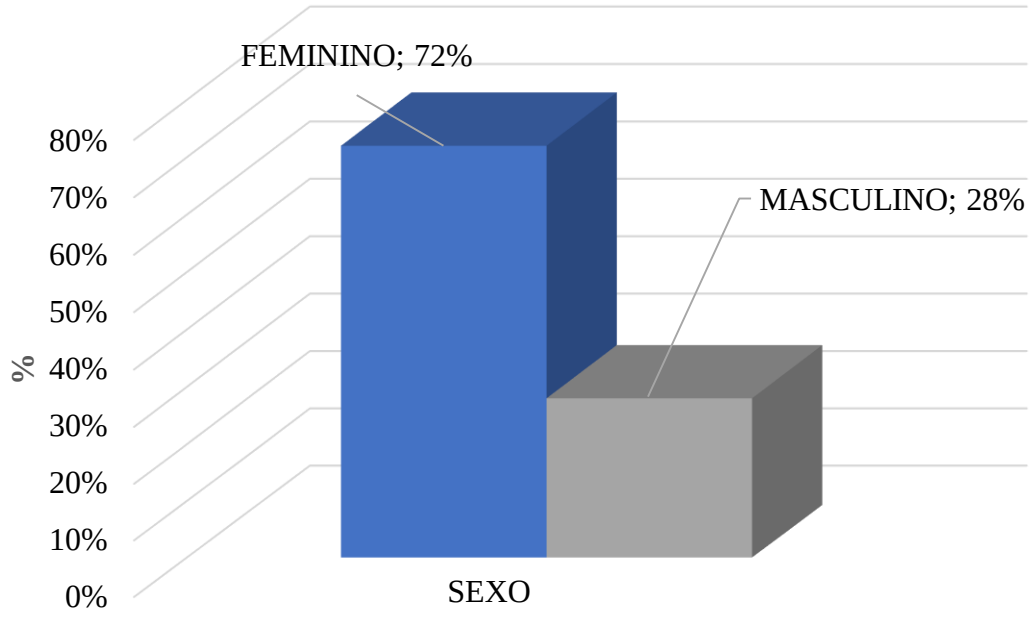
O presente trabalho apresenta risco mínimo ao paciente, pois os dados foram retirados apenas do banco de dados do laboratório. Porém, o pesquisador se comprometeu em guardar os dados em sigilo. Assim, este estudo ajudará outras futuras pesquisas, trazendo mais conhecimento sobre o tema, uma vez que a homocisteína é um fator de alto risco quando elevada no sangue e contribui para problemas cardiovasculares.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com o gráfico 1, o estudo teve 208 pacientes, nos quais 148 eram do sexo feminino que corresponde a 72% e 60 do sexo masculino que corresponde a 28%.

A carência de ácido fólico representa uma deficiência de vitamina que pode ser devida a um aumento da necessidade ou a uma inadequação do suprimento alimentar. Diversos trabalhos mostram que a deficiência na alimentação de ácido fólico e vitamina B12 induzem hiperhomocisteinemia moderada ou intermediaria (DURAND, PROST, BLACHER 1996, 1997).

Gráfico 1: Prevalência em relação ao sexo dos pacientes que realizaram a dosagem de ácido fólico e homocisteína no período de janeiro de 2018 a janeiro de 2019 em um laboratório privado na cidade de Crato - Ce.

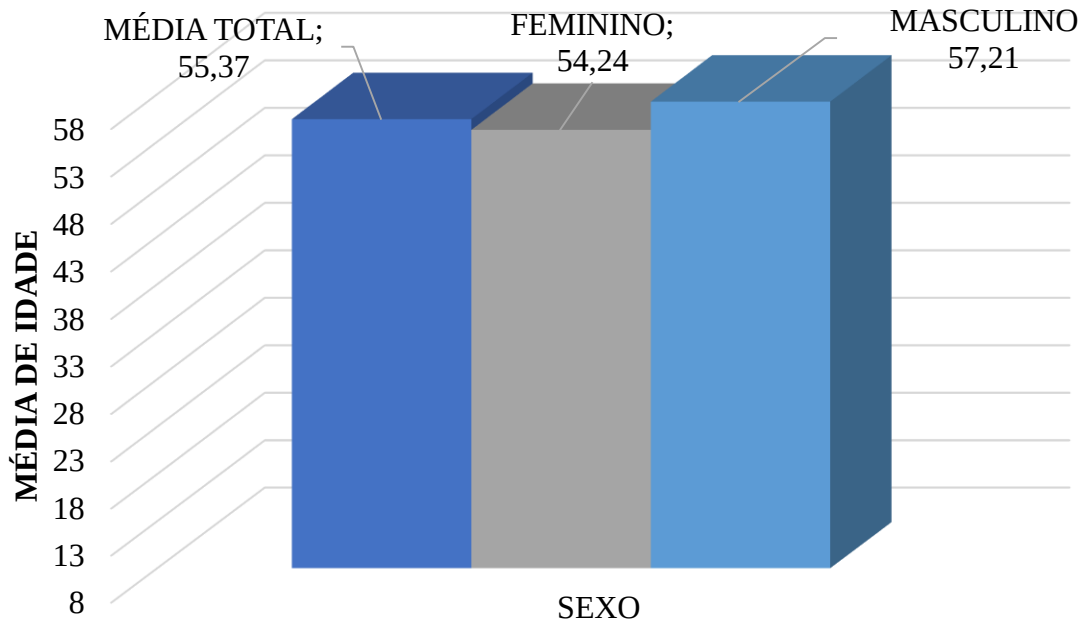


Fonte: Primária

Após análise das idades (Gráfico 2) observou-se que a média de idade no total é de 55 anos, na qual no grupo das mulheres obteve-se média de 54 anos, e a média de idade dos homens foi de 57 anos.

Segundo Gonçalves, Vaz e Buzzi (2005), sobre associação entre os níveis de homocisteína e acidente vascular isquêmico, em seus estudos obtiveram um grupo de pacientes na qual apresentou a média de idade de 56 ± 14,5 anos e a mediana foi 58 anos. Embora o presente estudo seja sobre a carência de ácido fólico e o aumento da homocisteína, pode-se notar que as faixas etárias de ambos os estudos foram aproximadas.

Gráfico 2: Avaliação da média de idade dos pacientes que realizaram a dosagem de ácido fólico e homocisteína no período de janeiro de 2018 a janeiro de 2019 em um laboratório privado na cidade de Crato - Ce.



Fonte: Primária

De acordo com o gráfico 3, a média total de ácido fólico é de 13,92 ng/mL sendo que a média do grupo das mulheres é de 14,19 ng/ml e a média do grupo dos homens é de 13 ng/ml. O valor de referência normal de ácido fólico utilizado pelo laboratório deve ser maior que 5,21 ng/mL. Assim, analisando os pacientes, apenas três apresentaram valores abaixo do limite mínimo de referência. Porém, destaca-se que as mulheres possuem quantidades de ácido fólico maior que os homens.

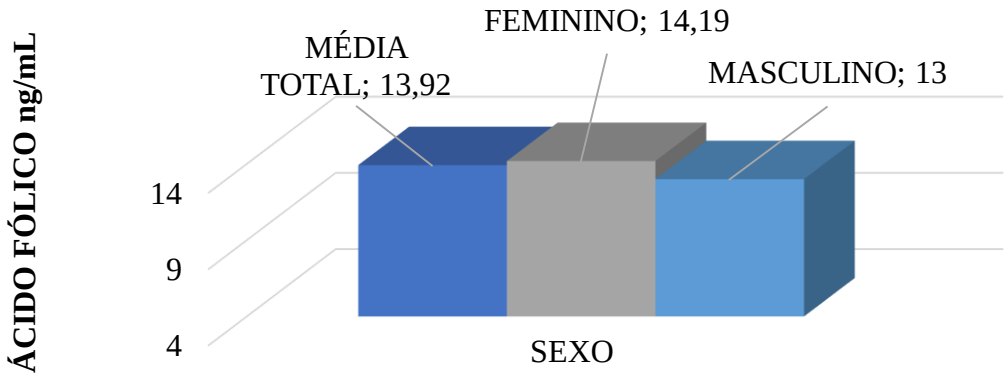
Segundo Amorim et al., (2011) o nível sérico de folato tem relação inversa com a homocisteína tanto em indivíduos doentes, como em indivíduos saudáveis, e a suplementação de folato reflete o único tratamento para reduzir os níveis de homocisteína em saudáveis.

Sabe-se que há uma tendência que se o valor de ácido fólico estiver baixo o valor da homocisteína aumenta acima do valor de referência. Contudo, no presente trabalho não se obteve resultados significativos após análise estatística utilizando o teste T. Entretanto, houve tendência para aumento de homocisteína quando os valores de ácido fólico estavam perto do limite mínimo.

Segundo Brattström et al., (1998) em meta analises com 1.114 indivíduos os efeitos redutores que o ácido fólico tem sobre a homocisteína na doença vascular foi verificada, na qual a utilização diária de 50 a 500 µmol/L de ácido fólico entre 3 e 12 semanas reduziu em 25% a concentração de homocisteína. Este estudo também relata a redução maior em indivíduos hiper-homocisteinêmicos (> 12 mol/L) e com deficiência sérica de folato (< 12 mol/L) antes do tratamento com ácido fólico. Os autores ainda destacam que a suplementação com vitamina B12 potencializou a redução da homocisteína em 7% e que a vitamina B6 não teve efeito adicional na redução da homocisteína.

Tendo em vista que no presente trabalho as mulheres se encontram com os valores de ácido fólico mais elevada do que os homens, o estudo acima retratado corrobora de forma positiva uma vez que verificou que o ácido fólico elevado pode diminuir os valores de homocisteína no sangue, embora neste trabalho os valores de ácido fólico tenham se mantido dentro do valor de referência.

Gráfico 3: Média dos níveis de ácido fólico em relação ao sexo dos pacientes, que realizaram a dosagem no período de janeiro de 2018 a janeiro de 2019 em um laboratório privado na cidade de Crato - Ce.



Fonte: Primária

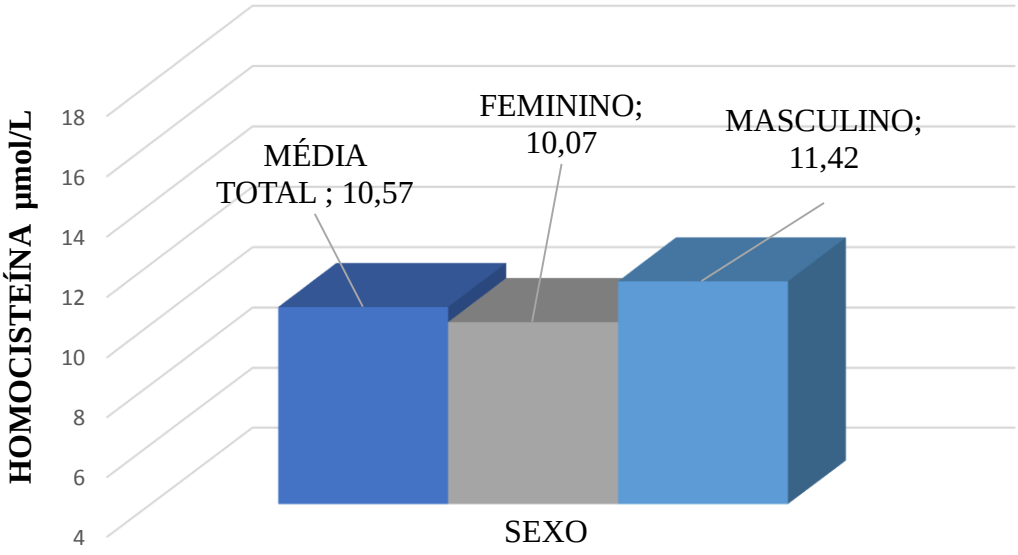
Segundo o gráfico 4, a média total encontrada de homocisteína é de 10,57 µmol/L, sendo que a média encontrada em mulheres é de 10,07 µmol/L e a de homens é de 11,42 µmol/L. Segundo os valores de referência do laboratório a homocisteína nas mulheres deve estar entre 4,44 a 13,56 µmol/L e nos homens deve estar entre 5,56 a 16,20 µmol/L.

Foi realizado o teste T a partir do programa SPSS versão 25 de análise estatística, no qual objetivava saber a relação entre o sexo e se havia ou não diferença significativa. Os resultados mostraram que em relação a homocisteína e o ácido fólico observou-se que não houve diferença significativa, pois, o p foi maior que 0.05. E houve apenas três casos de ácido fólico diminuídos, dois do sexo feminino e apenas um do sexo masculino.

Vani (2002), em seu estudo com as populações da zona rural e urbana para verificar o consumo de vitaminas como B12, B6 e o ácido fólico, analisando os dados obteve que em relação ao sexo na população total o sexo masculino apresenta uma concentração de homocisteína de 26% maior que no sexo feminino, com os valores de homocisteína plasmática nos homens de 16, 63 µmol/L e nas mulheres13,20 µmol/L.

Porém, no pressente trabalho os níveis de ácido fólico se mantiveram dentro dos padrões de normalidade, e, contudo, possivelmente sugere que há uma alimentação adequada destes indivíduos, uma vez que apenas 0,96% apresentaram deficiência do folato.

Gráfico 4: Média dos níveis de homocisteína em relação ao sexo dos pacientes, que realizaram a dosagem no período de janeiro de 2018 a janeiro de 2019 em um laboratório privado na cidade de Crato - Ce.



Fonte: Primária

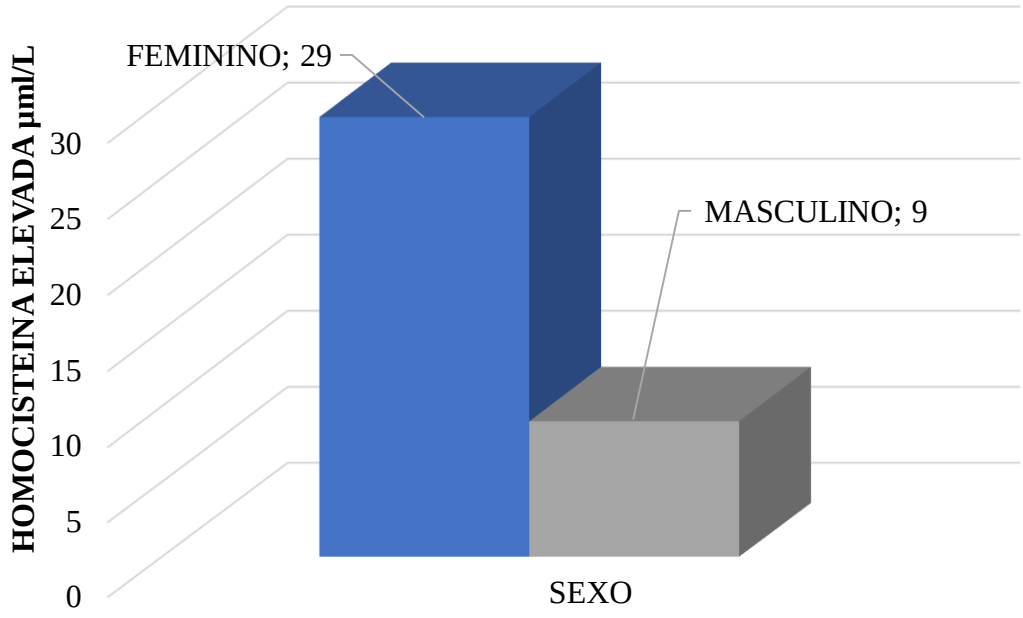
Analisando os valores de homocisteína elevada, (Gráfico 5) observou-se maior prevalência na quantidade de mulheres, na qual 29 mulheres correspondem a 19% e de 9 homens, corresponde a 15%.

Na deficiência de folato a elevada concentração de homocisteína plasmática tem sido associada com significância ao aumento do risco de várias doenças vasculares oclusivas, afetando a estrutura da parede vascular e o sistema de anticoagulação sanguínea (BALUZ; CARMO; ROSAS, 2002).

Segundo UBBINK et al., (1993) foi feito um estudo no qual avaliaram somente homens, medindo o estado nutricional de vitamina B12, Ácido fólico em homens aparentemente saudáveis, com hiper-homocisteinemia moderada, e neste apresentaram homocisteína maior que 16,3 µml/L. Ao final eles puderam concluir que como a hiper-homocisteinemia está implicada como fator de risco para doença vascular oclusiva prematura, a terapia vitamínica apropriada pode ser eficiente e econômica para controlar concentrações elevadas de homocisteína no plasma.

Dos três pacientes que tinham diminuição de ácido fólico, dois apresentaram a relação entre o aumento da homocisteína com o ácido fólico baixo.

Gráfico 5: Avaliação dos níveis elevados de homocisteína em relação ao sexo dos pacientes que realizaram a dosagem no período de janeiro de 2018 a janeiro de 2019 em um laboratório privado na cidade de Crato - Ce.



Fonte: Primária

4 CONCLUSÃO

Em conformidade com os dados analisados é possível compreender que a maioria dos pacientes se encontravam com os parâmetros de ácido fólico e homocisteína dentro da normalidade recomendados pelo laboratório, com exceção de três casos no qual apresentaram valores de ácido fólico abaixo dos valores de referência e destes, dois tinham homocisteína elevada. Apesar do estudo não poder avaliar uma patologia dos pacientes, ele mostra a importância de analisar os níveis de ácido fólico e homocisteína, pois uma vez desregulados podem trazer prejuízo a saúde dos mesmos.

Este trabalho também, pode servir como fonte de conhecimento para estudos posteriores, pois investigar outros tipos de vitaminas como B12, B6 e a B9 é importante para averiguar outras alterações no metabolismo que podem estar associadas com outras doenças.

REFERÊNCIAS

AMORIM, F.G et al. Bioquímica clínica da aterosclerose provocada por hiperhomocisteinemia. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v.8, n.1. 2011.

ANDREASSI et al. Human Gentics - Methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism, homocysteine, vitamin B12, and DNA damage in coronary artery disease, v. 112, n.2. 2002. Disponivel em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12522558>. Acesso em: 16 maio. 2019.

BALUZ, K; CARMO, G.T; ROSAS, G. O papel do ácido fólico na prevenção e na terapêutica oncológica: revisão. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.48 n.4. 2002.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Conselho Nacional de Saúde**. Resolução n° 510/16,2016.

Brattström et al. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials**, v.316, n.7135, 1998. Disponível em: <** https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9569395>**. Acesso em: 21. nov. 2019.**

DURAND, P; PROST, H; BLACHER, D. **Pro-thrombotic effects of a folic acid deficient diet in rat platelets and macrophages related to elevated homocysteine and decreased n-3 polyunsaturated fatty acids**, v. 121, n.2, 1996. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9125297>. Acesso em: 20 de nov 2019.

DURAND, P; PROST, H; BLACHER, D. **Folic acid deficiency enhances oral contraceptive-induced platelet hyperactivity**, v.17, n. 10,1997. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9351357>. Acesso em: 20 de nov. 2019.

GONÇALVES, L.H; VAZ, L.S; BUZZI, M. Associação entre níveis plasmáticos de homocisteína e acidente vascular cerebral isquêmico. **Revista de Arq Neuropsiquiatr**, v.63, n.1. 2005.

HERRMANN, W; OBEID, R; JOUMA, M. **Hyperhomocysteinemia and vitamin B-12 deficiency are more striking in Syrians than in Germans - causes and implications**, v.166 n.1, 2003. Disponivel em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021915002003209>. Acesso em: 16 maio. 2019.

JACQUES, P.F et al. **Determinantes da concentração total de homocisteína plasmática na coorte de Framingham Offspring**, v.73, n.3, 2001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11237940>. Acesso em: 15 mar. 2019.

MUNIZ et al. **Evaluation of MTHFR C677T gene polymorphism and homocysteine level in coronary atherosclerotic disease**, v.50, n.6, 2006. Disponível em: < https://bv.fapesp.br/en/publicacao/64106/evaluation-of-mthfr-c677t-gene-polymorphism-and-homocysteine/>. Acesso em: 15 maio. 2019.

NETO, J. R. F; CHAGAS, A. C. P. A homocisteína como fator de risco coronariano. **Revista Atherosclerosis**, v.1, n.12. 2001.

NEKEL, J.C. Anemia carencial em idosos por deficiência de ferro, ácido fólico e vitamina B12, 2013. Artigo de conclusão de curso (Pós-graduação em Hematologia laboratorial) Universidade regional do noroeste do estado do Rio Grande do Sul - UNIJUÍ, Rio Grande do Sul, 2013.

NYGARD et al. **Total homocysteine and cardiovascular disease**, v.246, n.5, 1999. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10583714>. Acesso em: 16 maio. 2019.

ROCHA, M. A. A**. Anemias: caracterização e implicações em medicina dentária**, 2011. Dissertação (mestrado medicina dentaria) - Universidade de Lisboa faculdade de medicina dentária, Lisboa, 2011.

SELHUB, J; et al. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population, v.8, n.22, 1993. Disponivel em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8133587>. Acesso em: 16 maio. 2019

SELHUB, J. **Homocysteine metabolism**, v.55, n.6, 1999. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10448523>. Acesso em: 16 maio. 2019.

SILVA, C.F et al**.** Suplementação de sulfato ferroso na gestação e anemia gestacional: uma revisão da literatura. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v.47, n.1. 2018.

SCHUMACHER, I.H; et al. Dietary, and other lifestyle determinants of serum homocysteine levels in young adults in Costa Rica**. Revista Original research**, v. 17, n.4, 2005.

UBBINK, J.B; et al. **Vitamin b-12, vitamin b-6, and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia 1993**. Disponível em: < https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/57/1/47/4715534?redirectedFrom=fulltext>. Acesso em: 19 nov. 2019.

VANI, G.S. H**iperhomocisteinemia e o risco cardiovascular**, 2002. Tese de doutorado em (doutor em ciências - área da bioquímica) - Instituto de química dá universidade de São Paulo, 2002.