

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

- Avaliação de Tecnologias em Saúde -

Homocisteína.

Porto Alegre, maio de 2025.

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação:

Dr. Vítor Magnus Martins

Dr. Daniel Lemons da Silva

Consultor Metodológico:

Dr. Fernando H. Wolff

Coordenador:

Dr. Alexandre M. Pagnoncelli

Cronograma de Elaboração da Avaliação

Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.

Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.

Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Elaboração do protocolo inicial da Avaliação.

Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.

Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.

Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Apresentação do protocolo na reunião do Colégio de Auditores.

Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

Estratégia de busca da literatura e resultados:

Busca de avaliações e recomendações elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde.

Apresentação da Recomendação:

Descreve-se sumariamente a situação clínica, a tecnologia a ser estudada e a questão a ser respondida, discutem-se os principais achados dos estudos mais relevantes e com base nestes achados seguem-se as recomendações específicas. Quando necessário são anexadas classificações ou escalas relevantes para utilização mais prática das recomendações.

1. Introdução

A homocisteína é um aminoácido sulfurado intermediário do metabolismo da metionina, não incorporado às proteínas, e seu acúmulo no plasma está associado a efeitos citotóxicos, inflamatórios e pró-aterogênicos. Níveis elevados de homocisteína (hiper-homocisteinemia) têm sido correlacionados com um aumento do risco cardiovascular, disfunção endotelial, trombose, e distúrbios neurológicos.

Metabolismo da Homocisteína

A homocisteína é metabolizada por dois principais caminhos:

- **Remetilação:** reconversão em metionina, dependente de folato e vitamina B12.
- **Transsulfuração:** conversão em cisteína, dependente da vitamina B6.

Distúrbios genéticos (como mutações no gene MTHFR - metilenotetrahidrofolato redutase), deficiência de vitaminas do complexo B (B6, B9 e B12), insuficiência renal e certos medicamentos (metotrexato, anticonvulsivantes) podem levar à elevação dos níveis séricos de homocisteína.

A homocistinúria é uma doença autossômica recessiva rara, caracterizada por elevações graves nas concentrações plasmáticas e urinárias de homocisteína. As manifestações clínicas da homocistinúria incluem anormalidades oculares (como ectopia lentis), fenótipo marfanoide, trombose precoce/inexplicada, aterosclerose prematura grave, atraso do desenvolvimento e osteoporose precoce.

A maioria dos casos de hiper-homocisteinemia é causada por baixos níveis de folato e vitamina B12. A homocisteína é metilada para formar metionina em uma reação que requer folato e vitamina B12 (o folato é um doador de metil). É por isso que as deficiências de folato e vitamina B12 resultam no acúmulo de homocisteína. A correção da inadequação nutricional de ácido fólico e vitamina B12 reduz os níveis de homocisteína na maioria dos pacientes.

Implicações Clínicas da Hiper-homocisteinemia

Estudos epidemiológicos e metanálises mostraram associação entre hiper-homocisteinemia e doenças cardiovasculares (DCV), acidente vascular cerebral (AVC), trombose venosa profunda, demência e osteoporose. No entanto, intervenções

terapêuticas para redução de homocisteína (suplementação de vitaminas B6, B9, B12) mostraram resultados controversos em termos de redução de eventos cardiovasculares.

Valores de Referência

Os valores séricos de homocisteína podem ser classificados da seguinte forma:

- Normal: < 15 µmol/L
- Moderadamente elevada: 15-30 µmol/L
- Intermediária: 30-100 µmol/L
- Severamente elevada: > 100 µmol/L

Estes valores podem variar conforme idade, sexo, função renal e hábitos de vida (tabagismo, dieta, etc.).

2. Objetivo da avaliação

Avaliar as recomendações existentes para realização do exame de homocisteína sérica.

3. Resultados

Abaixo estão recomendações orientadas por diretrizes clínicas para embasar os testes e a frequência de realização:

3.1 - Associação Brasileira de Nutrologia - ABRAN (2024)¹

Recomendações e orientações sobre Cobalamina (Vitamina B12).

- Em casos com quadro clínico suspeito e alteração hematológica, e se o nível sérico de cobalamina for indeterminado, as dosagens plasmáticas de homocisteína (nl 5-15 µmol/L) podem ser consideradas como testes complementares, pois são marcadores funcionais do estado da cobalamina no organismo.

3.2 - The Vitamin B12 Consensus Panelists Group (2024)²

- A medição de um marcador metabólico, como o ácido metilmalônico plasmático (ou homocisteína total, se o ácido metilmalônico não estiver disponível), é útil para orientar o diagnóstico de deficiência de B12.

3.3 - British Journal of Haematology (2014)³

Diretrizes para o diagnóstico e tratamento de distúrbios de cobalamina e folato.

- A cobalamina sérica continua sendo o teste de primeira linha, com ácido metilmalônico plasmático adicional como teste de segunda linha para ajudar a esclarecer incertezas sobre deficiências bioquímicas/funcionais subjacentes. A homocisteína plasmática pode ser útil como teste de segunda linha.

3.4 - UpToDate (Overview of homocysteine; Clinical manifestations and diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency)^{4,5}

- Em geral, medimos a homocisteína sérica apenas em pacientes com suspeita de homocistinúria, mas não em outros cenários clínicos.

- **Pacientes com suspeita de homocistinúria** — Medimos os níveis de homocisteína em pacientes com suspeita de homocistinúria e em parentes de primeiro grau de pacientes com homocistinúria.
- **Pacientes com doença cardiovascular ou tromboembolismo venoso** — Geralmente não medimos os níveis de homocisteína em pacientes com doença vascular ou tromboembolismo venoso (TEV), pois intervenções para reduzir a homocisteína não demonstraram prevenir doenças cardiovasculares ou TEV.
- Testes adicionais para intermediários no metabolismo da vitamina B12 e do folato (ex.: homocisteína) podem ser reservados para casos em que os resultados iniciais dos testes para vitamina B12 e/ou folato sejam limítrofes (próximos ao limite inferior do normal) ou inconclusivos, ou se os achados clínicos forem discordantes com os valores iniciais dos testes (por exemplo, nível de vitamina B12 abaixo do normal em um indivíduo com anemia macrocítica inexplicada ou achados neurológicos inexplicáveis).
- Devido a preocupações quanto à precisão dos testes de vitamina B12, na maioria dos casos de suspeita de deficiência, frequentemente confirmamos o diagnóstico testando os intermediários ácido metilmalônico [MMA] e homocisteína. Idealmente, pelo menos duas anormalidades bioquímicas devem ser investigadas para estabelecer o diagnóstico em indivíduos assintomáticos.

4. Considerações finais

Abaixo seguem recomendações orientadas por diretrizes clínicas para realização do exame de homocisteína:

- 1) Níveis de homocisteína sérica devem ser solicitados em pacientes com suspeita de homocistinúria. Os achados característicos em crianças e adolescentes incluem anormalidades oculares (como ectopia lentis), fenótipo marfanoide, trombose precoce/inexplicada, aterosclerose prematura grave, atraso do desenvolvimento e osteoporose precoce.
- 2) Testagem de homocisteína sérica pode ser realizada nos casos em que os resultados iniciais dos testes para vitamina B12 e/ou folato sejam limítrofes ou inconclusivos, ou se os achados clínicos forem discordantes com os valores iniciais dos testes.
- 3) Não é recomendada dosagem rotineira dos níveis de homocisteína em pacientes com doença cardiovascular ou tromboembolismo venoso.



5. Referências

1. Fernandes TL et al. (2025). Recommendations and guidance on Cobalamin (Vitamin B12) based on the Delphi method. *International Journal of Nutrology*, 18(1).
2. Obeid R et al. The Vitamin B Consensus Panelists Group. Diagnosis, Treatment and Long-Term Management of Vitamin B12 Deficiency in Adults: A Delphi Expert Consensus. *J Clin Med*. 2024 Apr 10;13(8):2176.
3. Devalia V et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol*. 2014 Aug;166(4):496-513.
4. Rosenson RS. Overview of homocysteine. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. (Acessado em maio de 2025).
5. Means RT Jr. Clinical manifestations and diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. (Acessado em maio de 2025).