



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2010/2011

Joana Raquel Pereira Gomes
Acidente Vascular Cerebral e Homocisteinemia

Abril, 2011

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Joana Raquel Pereira Gomes
Acidente Vascular Cerebral e Homocisteinemia

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Angiologia e Cirurgia Vascular

Trabalho efectuado sob a Orientação de:

Professor Doutor Roberto César Augusto Correa da Silva Roncon de Albuquerque

Revista Portuguesa de Cirurgia Cardio-Torácica e Vascular

Abril, 2011

FMUP

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
2010/2011

Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante"

Projecto de Opção do 6º ano – DECLARAÇÃO DE REPRODUÇÃO

Nome: Joana Raquel Pereira Gomes

Endereço electrónico: med05239@med.up.pt

Telefone ou Telemóvel: 965780781

Número do Bilhete de Identidade: 13210621

Título da Monografia: Acidente Vascular Cerebral e Homocisteinemia

Orientador: Prof. Dr. Roberto César Augusto Correa da Silva Roncon de Albuquerque

Ano de conclusão: 2011

Designação da área do projecto: Angiologia e Cirurgia Vascular

É autorizada a reprodução integral desta Monografia para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 3/04/2011

Assinatura: Joana Raquel Pereira Gomes

Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante"

Eu, Joana Raquel Pereira Gomes, abaixo assinado, nº mecanográfico 050801239, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 13/04/2011

Assinatura: Joana Raquel Pereira Gomes

ÍNDICE

Resumo.....	2
Introdução.....	4
Métodos.....	5
Metabolismo da homocisteína.....	5
Homocisteína plasmática.....	6
Determinantes dos níveis plasmáticos da homocisteína.....	7
Mecanismos de lesão vascular da hiperhomocisteinemia.....	9
Hiperhomocisteinemia é um factor de risco cardiovascular.....	9
Hiperhomocisteinemia e doença cerebrovascular.....	11
Associação entre os polimorfismos do gene MTHFR, os níveis plasmáticos da homocisteína e o risco de AVC isquémico.....	11
Interacção entre a hiperhomocisteinemia e os factores de risco convencionais para a doença cerebrovascular.....	12
Impacto da hiperhomocisteinemia na gravidade e prognóstico do AVC isquémico.....	13
Impacto da hiperhomocisteinemia nos subtipos de AVC isquémico.....	14
Terapêutica de suplementação vitamínica na hiperhomocisteinemia e doença cerebrovascular.....	14
Discussão/Conclusão.....	15
Tabelas e Figuras.....	17
Agradecimentos.....	19
Referências.....	20
ANEXOS.....	26

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL E HOMOCISTEINEMIA

Joana Raquel Pereira Gomes

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

3211 palavras

Joana Raquel Pereira Gomes

Morada: Estrada da Ponte Oliveira nº20, Edifício Canicentro Golden, bloco F 1ºCR,
9125-035 Caniço, Madeira

Telefone: 965780781

E-mail: med05239@med.up.pt

Resumo

A hiperhomocisteinemia é observada em aproximadamente 5% da população e são múltiplos os factores fisiológicos e patológicos que determinam a concentração plasmática da homocisteína. A hiperhomocisteinemia aumenta a propensão aterogénica e trombogénica e alguns estudos têm demonstrado que constitui um factor de risco independente para a doença cerebrovascular, enfarte agudo do miocárdio e tromboembolismo venoso. A associação entre a hiperhomocisteinemia e o Acidente Vascular Cerebral isquémico permanece controversa, com alguns autores a sugerir que o aumento da homocisteína plasmática pode ser uma consequência da agressão vascular aguda em vez da sua causa. Nos últimos anos, vários ensaios clínicos têm sido realizados no sentido de esclarecer esta questão.

Este trabalho constitui uma revisão bibliográfica sobre o metabolismo da homocisteína, os seus mecanismos de agressão vascular e os determinantes da sua concentração plasmática. No presente trabalho será igualmente abordado o impacto da hiperhomocisteinemia na gravidade, prognóstico e subtipo de Acidente Vascular Cerebral isquémico. Será também discutido o papel da suplementação vitamínica na prevenção da doença cerebrovascular.

Palavras-Chave: Acidente Vascular Cerebral Isquémico, Hiperhomocisteinemia

Abstract

Hyperhomocysteinemia is observed in approximately 5% of the population and there are multiple physiological and pathological factors that determine the plasma concentration of homocysteine. Hyperhomocysteinemia increases the atherogenic and thrombogenic propensity and some studies have shown that it is an independent risk factor for cerebrovascular disease, myocardial infarction and venous thromboembolism.

The association between the hyperhomocysteinemia and the ischemic stroke remains controversial, with some authors suggesting that increased plasma homocysteine may be a consequence of the acute vascular injury rather than its cause. In recent years, several clinical trials have been conducted to clarify this issue.

This study is a literature review on the metabolism of homocysteine, its mechanisms of vascular injury and its determinants of plasma concentration. The present study will also examine the impact of hyperhomocysteinemia on the severity, prognosis and subtype of ischemic stroke. It will also be discussed the role of vitamin supplementation in the prevention of cerebrovascular disease.

Keywords: Ischemic Stroke, Hyperhomocysteinemia

Introdução

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é uma das maiores causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo [1]. Dois terços dos AVC ocorrem nos países desenvolvidos e estima-se que em 2020 esta patologia seja a maior causa de incapacidade nesses países [2].

Foram identificados numerosos factores de risco para a doença cerebrovascular e a modificação desses factores constitui a chave para a prevenção primária e secundária [1].

Os factores de risco convencionais para o AVC isquémico incluem história prévia de doença cerebrovascular, fibrilhação auricular [3], hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade [4], dislipidemia e tabagismo [1]. Contudo, o AVC isquémico também ocorre em indivíduos sem nenhum dos factores de risco tradicionais [4] e apenas dois terços dos AVC podem ser atribuídos a tais factores [1]. Há, portanto, um grande interesse na identificação de novos factores de risco que possam desempenhar um papel na patogénese da doença cerebrovascular.

Nos últimos anos tem sido focada grande atenção no papel da homocisteína como um desses factores emergentes [2]. Vários estudos têm demonstrado que a hiperhomocisteinemia constitui um factor de risco independente para a doença arterial oclusiva coronária, cerebral e periférica e para a trombose venosa [5].

No presente trabalho é feita uma revisão bibliográfica sobre o metabolismo da homocisteína e os determinantes fisiológicos e patológicos da sua concentração plasmática. Serão igualmente abordados o impacto da hiperhomocisteinemia na gravidade, prognóstico e subtipo de AVC isquémico, bem como o papel da suplementação vitamínica na prevenção da doença cerebrovascular.

Métodos

Trata-se de uma revisão bibliográfica realizada entre Setembro de 2010 e Março de 2011. A pesquisa de artigos decorreu entre Setembro e Dezembro de 2010, tendo sido efectuada na MEDLINE, através da Pubmed. Foram incluídos artigos a partir de 2000, em língua portuguesa, inglesa e espanhola, sendo a sua selecção baseada na revisão dos títulos e resumos.

Efectuou-se também uma revisão das listas de referências de cada artigo, procedendo-se à inclusão dos artigos considerados mais relevantes.

Metabolismo da homocisteína

A homocisteína é um aminoácido derivado da desmetilação da metionina, um aminoácido essencial proveniente da dieta [2].

A homocisteína pode ser metabolizada através de duas vias: transulfuração para cistationina e remetilação para metionina (**Figura 1**) [6, 7]. A taxa de remetilação está dependente do aporte de metionina proveniente da dieta [6].

Na via da remetilação, a homocisteína adquire um grupo metil proveniente do 5-metiltetrahidrofolato e forma a metionina [6]. Esta reacção é catalisada pela enzima síntase da metionina, que é dependente da vitamina B12 [6]. Alternativamente, o grupo metil também pode ser fornecido pela betaína, estando esta reacção principalmente limitada ao fígado [6]. O 5-metiltetrahidrofolato resulta da conversão do ácido fólico proveniente da dieta para 5,10-metiltetrahidrofolato, sendo este último, finalmente convertido a 5-metiltetrahidrofolato, reacção que é catalisada pela enzima reductase do 5,10-metiltetrahidrofolato (MTHFR) [7].

A metionina é depois activada pela adenosina trifosfato (ATP), para formar S-adenosilmetionina, o dador universal do grupo metil no organismo [7], sendo este

último utilizado na síntese de ácido desoxirribonucleico (ADN), proteínas, neurotransmissores e fosfolídeos. [8]

Na via da transulfuração, a homocisteína é convertida em cistationina pela β -sintase da cistationina e finalmente em cisteína, utilizando a vitamina B6 como co-factor [7]. A cisteína é uma molécula precursora de glutatona, um importante antioxidante celular e sequestrador de radicais livres no organismo [9].

Homocisteína plasmática

A concentração da homocisteína no plasma humano é definida como a soma de todas as formas de homocisteína plasmática, incluindo as formas livres, as oxidadas e as que se ligam às proteínas plasmáticas [2].

Cerca de 80 a 90% da homocisteína plasmática circula ligada à albumina, o seu principal transportador no plasma [7]. Os restantes 10 a 20% circulam na forma livre oxidada, formando dois tipos de dissulfitos: dímeros de homocisteína ou dímeros de homocisteína-cisteína [2]. Aproximadamente 1% da homocisteína plasmática está na sua forma livre reduzida [2].

A hiperhomocisteinemia é uma condição caracterizada por um aumento na concentração total da homocisteína plasmática [4], sendo observada em aproximadamente 5% da população geral [7]. A concentração normal da homocisteína no plasma varia entre 5 e 10 μ mol/L, em jejum [2]. A hiperhomocisteinemia pode ser classificada como ligeira (15-30 μ mol/L), moderada (31-100 μ mol/L) e grave (>100 μ mol/L) [2].

Determinantes dos níveis plasmáticos da homocisteína

A concentração plasmática da homocisteína pode ser afectada por uma variedade de factores (**Tabela 1**).

A idade e o sexo são dois dos determinantes fisiológicos mais importantes da homocisteína plasmática [4]. Os níveis plasmáticos da homocisteína aumentam com a idade, o que pode ser explicado pela nutrição inadequada e pelo declínio da função renal que ocorrem nas idades mais avançadas [2]. Por outro lado, as mulheres tendem a ter níveis basais mais baixos de homocisteína [2]. Esta diferença entre os dois sexos deve-se em parte ao efeito dos estrogénios na mulher [6] e à maior produção de homocisteína no homem, consequentemente à sua maior massa muscular [4].

O estado nutricional pode afectar a homocisteína plasmática. A deficiência de vitamina B é provavelmente a causa mais comum de hiperhomocisteinemia moderada [2]. As concentrações plasmáticas da homocisteína estão inversamente relacionadas com as concentrações plasmáticas de folato, vitamina B6 e vitamina B12 [2]. A ingestão crónica de álcool está associada a défices nutricionais, podendo levar a um aumento do nível da homocisteína [2].

O tabaco está positivamente associado à concentração da homocisteína [2, 4]. O mecanismo exacto pelo qual o tabaco aumenta a homocisteína plasmática ainda não está identificado, mas parece estar relacionado com a inibição da enzima síntase da metionina [2].

Várias doenças podem interferir nas concentrações plasmáticas da homocisteína. A insuficiência renal é o estado clínico mais frequentemente responsável pela elevação da homocisteína [4]. Outras causas conhecidas de hiperhomocisteinemia incluem o hipotireoidismo, a anemia perniciosa e a doença oncológica [4].

Numerosos fármacos podem afectar o metabolismo da homocisteína, aumentando a sua concentração plasmática: anti-epilépticos, metformina, omeprazol, levodopa, ciclosporina A, isoniazida, [6] e contraceptivos [4].

Defeitos genéticos nas enzimas que metabolizam a homocisteína podem contribuir para a hiperhomocisteinemia ligeira, moderada ou grave, dependendo do produto genético e do nível de actividade enzimática residual. Estes defeitos incluem mutações na codificação genética das enzimas β -sintase da cistationina, MTHFR e sintase da metionina. [2, 4, 6, 9].

A causa genética mais frequente para a hiperhomocisteinemia grave e a homocistinúria é a deficiência homozigótica da enzima β -sintase da cistationina, condição que se caracteriza por um aumento de até 40 vezes da homocisteína plasmática em jejum [2, 4]. Esta condição é herdada como um traço autossómico recessivo [4]. As características clínicas incluem deslocação da lente e outras complicações oculares, atraso mental, deformidades esqueléticas, aterosclerose prematura e eventos vasculares precoces [4]. Os doentes com homocistinúria homozigótica normalmente não sobrevivem até à terceira década de vida, sendo o tromboembolismo a principal causa de morte em aproximadamente 80% dos casos [6]. Embora doses elevadas de vitamina B6 possam melhorar o prognóstico da doença, muitos dos doentes não respondem a este tratamento [6].

Causas raras para a hiperhomocisteinemia grave incluem a deficiência homozigótica de MTHFR, a deficiência de sintase da metionina e actividade deficitária desta última devido a problemas genéticos no metabolismo da vitamina B12 [2].

O defeito genético mais frequentemente responsável pela hiperhomocisteinemia moderada envolve a enzima MTHFR [10]. O gene MTHFR tem pelo menos dois polimorfismos funcionais: a substituição de citosina para timina no nucleotídeo 677

(C677T) e de adenina para citosina no nucleotídeo 1298 (A1298C) [2]. O alelo MTHFR 677T está associado a redução da actividade enzimática, diminuição das concentrações séricas de folato e a aumento moderado da homocisteína plasmática [7]. O polimorfismo A1298C afecta igualmente a actividade da MTHFR, mas não está associado a níveis mais altos de homocisteína plasmática ou a níveis mais baixos de folato [7]. Os indivíduos com o genótipo 677TT têm aproximadamente 50% da actividade enzimática normal da MTHFR, enquanto os heterozigóticos 677CT têm cerca de 75% da actividade [9].

Mecanismos de lesão vascular da hiperhomocisteinemia

A hiperhomocisteinemia produz dano e disfunção endotelial, aumentando a propensão aterogénica e trombogénica [11].

O dano endotelial ocorre através de vários mecanismos: (1) lesão directa da íntima da artéria [12], (2) activação da cascata de coagulação [12], (3) oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) [12], (4) indução de citocinas pró-inflamatórias [4], (5) promoção da proliferação do músculo liso [13], (6) indução de stress oxidativo, através da formação de espécies reactivas de oxigénio e [6] (7) diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico [12].

Hiperhomocisteinemia é um factor de risco cardiovascular

A relação entre a hiperhomocisteinemia e a doença vascular foi pela primeira vez descrita em 1969 por McCully, que observou evidências de trombose arterial precoce e aterosclerose num doente com homocistinúria [9]. Estando a homocistinúria associada a níveis elevados de homocisteína plasmática, McCully concluiu que, a hiperhomocisteinemia contribui para a doença aterosclerótica e trombótica [9].

Em 1976, Wilcken e Wilcken foram os primeiros a publicar resultados que implicavam a hiperhomocisteinemia moderada na patogénese da doença arterial coronária [9]. Desde então, foram realizados vários estudos retrospectivos e prospectivos que demonstraram que a hiperhomocisteinemia constitui um factor de risco independente para o enfarte do miocárdio, doença cerebrovascular e tromboembolismo venoso [14, 15].

Uma vez que o aumento da homocisteína ocorre após a lesão tecidual que se segue a um enfarte do miocárdio ou a um AVC, alguns autores sugeriram que a hiperhomocisteinemia pode ser uma consequência em vez da causa da oclusão vascular aguda [16]. Por outro lado, a estimativa do risco relativo associado à hiperhomocisteinemia moderada foi maior em estudos retrospectivos (nos quais a homocisteína plasmática foi medida antes do evento) do que nos estudos prospectivos (nos quais a homocisteína plasmática foi medida após o evento vascular) [17, 18, 19]. Contudo, mesmo quando a análise é limitada aos estudos prospectivos e ajustada a outros factores de risco, a hiperhomocisteinemia moderada continua a surgir como um factor de risco modesto, mas significativo, para os eventos vasculares. [17, 18, 19]. Outra evidência que suporta a teoria de que a hiperhomocisteinemia constitui uma causa para a doença cardiovascular assenta no facto das manifestações vasculares serem extremamente comuns em doentes com hiperhomocisteinemia grave [20].

Uma meta-análise demonstrou que uma elevação de 25% na homocisteína plasmática estava associada a um risco 10% maior de eventos cardiovasculares e a um risco 20% maior de AVC, após o ajuste para outros factores de risco conhecidos [17]. Outra meta-análise recente, concluiu que uma elevação de 5 $\mu\text{mol/L}$ na homocisteína plasmática estava associada a um risco 27% maior de tromboembolismo venoso [19].

Hiperhomocisteinemia e doença cerebrovascular

Tornou-se cada vez mais evidente que, além dos factores de risco convencionais associados ao AVC, vários novos marcadores de risco independentes, como a hiperhomocisteinemia, podem contribuir para a patogénese da doença cerebrovascular [21].

A hiperhomocisteinemia tem sido associada a um risco duas a três vezes maior para o AVC isquémico [2], sendo o nível de homocisteína plasmática um factor de risco independente para AVC entre idosos [3] e adultos jovens [1].

Níveis elevados de homocisteína têm sido igualmente associados a doença carotídea extracraniana [22, 23] e a eventos isquémicos nos doentes com estenose carotídea significativa [24].

Estudos prospectivos mostraram também, que uma homocisteína plasmática aumentada constitui um factor de risco independente para eventos vasculares secundários nos doentes com história prévia de AVC, bem como para novos enfartes cerebrais aterotrombóticos [25].

Associação entre os polimorfismos do gene MTHFR, os níveis plasmáticos da homocisteína e o risco de AVC isquémico

O AVC representa uma doença multifactorial e poligénica, onde o papel dos factores ambientais está bem definido, por oposição ao papel dos factores genéticos, que necessita ser melhor esclarecido [5].

Se a homocisteína é um factor causal para a doença vascular, será lícito pensar que os indivíduos com genótipo TT677 MTHFR, que se traduz por níveis mais elevados de homocisteína, apresentem um risco maior para AVC isquémico, comparativamente àqueles com genótipo CC677 MTHFR [4]. Os aspectos genéticos da relação entre a

homocisteína e o AVC isquémico têm sido amplamente estudados. O polimorfismo mais frequentemente citado como tendo maior impacto na actividade enzimática da MTHFR é o genótipo TT677 [3, 5, 26, 27, 28]. Vários estudos demonstraram que os indivíduos portadores do genótipo TT677 MTHFR apresentam níveis mais elevados de homocisteína plasmática comparativamente aos indivíduos CC677 MTHFR, pelo que, a presença do alelo MTHFR T está associada a um risco maior de AVC isquémico [3, 5, 26, 27, 28]. Num dos ensaios, 80% dos indivíduos portadores do alelo T, tinham menos de 50 anos, o que faz desta mutação um forte factor de risco herdado para o AVC isquémico no adulto jovem [5].

O polimorfismo A1298C também reduz a actividade enzimática da MTHFR. Contudo, a associação entre este polimorfismo e o risco de AVC isquémico tem sido mais controversa. Alguns estudos dizem não haver relação entre o genótipo A1298C e o risco de AVC [2, 3], enquanto outro sugere que o polimorfismo A1298C pode ser um factor de risco genético para o enfarte cerebral silencioso [29].

Interacção entre a hiperhomocisteinemia e os factores de risco convencionais para a doença cerebrovascular

A hiperhomocisteinemia tem sido sugerida como factor de risco para a aterosclerose, capaz de potenciar o efeito de outros factores de risco cardiovascular [3, 30].

A magnitude da influência da hiperhomocisteinemia no AVC isquémico parece ser modesta quando comparada com os factores de risco clássicos, como a hipertensão arterial e o tabagismo [26]. Alguns estudos sugeriram que a associação entre a homocisteína e o AVC isquémico é co-dependente de factores de risco ambientais e vasculares [25, 31], enquanto outros estudos demonstraram que a hiperhomocisteinemia

moderada é um factor de risco potencialmente modificável e independente do efeito de factores convencionais como o tabagismo, a dislipidemia e a hipertensão arterial [31, 32, 33].

Impacto da hiperhomocisteinemia na gravidade e prognóstico do AVC isquémico

As primeiras horas após o início do AVC são de capital importância, pelo que todos os fenómenos que ocorrem nesse período irão definir a extensão e gravidade da área isquémica. Contudo, poucos estudos têm sido efectuados no sentido de esclarecer o impacto da hiperhomocisteinemia na gravidade dos sintomas neurológicos e possível influência na evolução clínica.

A relação entre os níveis plasmáticos da homocisteína e o prognóstico do AVC permanece controversa, com alguns estudos a demonstrar uma clara associação, e outros não. Alguns estudos têm demonstrado que níveis mais elevados de homocisteína plasmática não estão relacionados com a ocorrência de eventos cerebrovasculares de maior gravidade [21, 34] e que a hiperhomocisteinemia na admissão não é determinante no prognóstico a curto prazo, nem está associada a um impacto negativo nos doentes com défices funcionais pós-AVC [21, 33].

Por outro lado, um estudo demonstrou que os doentes com deterioração neurológica nas primeiras horas, tendem a apresentar níveis mais elevados de homocisteína comparativamente àqueles que permaneceram estáveis ou tiveram uma melhoria, sugerindo que a homocisteína pode exercer um papel deletério activo na fase aguda do AVC isquémico [11].

Impacto da hiperhomocisteinemia nos subtipos de AVC isquémico

Atendendo às diferentes etiologias e factores de risco, o AVC isquémico é provavelmente das síndromes clínicas com maior heterogeneidade etiológica [35]. Alguns autores levaram em conta este aspecto e focaram-se no estudo dos subtipos de AVC [35]. A grande maioria dos ensaios que levaram a cabo o estudo da relação entre a hiperhomocisteinemia e os subtipos de AVC, classificaram o AVC isquémico de acordo com os critérios TOAST (Trial of Org 10179 in Acute Stroke Treatment) em: doença de grandes vasos, doença de pequenos vasos, cardioembólico, AVC de outra etiologia determinada e AVC de etiologia indeterminada [36].

Contudo, no que respeita a esta associação, os estudos têm-se mostrado bastante díspares. Alguns estudos sugerem não haver relação entre a hiperhomocisteinemia e o subtipo de AVC isquémico [1, 28, 37] por oposição a um ensaio que implicou a hiperhomocisteinemia em todos os subtipos de AVC [27].

Um ensaio demonstrou que níveis plasmáticos elevados de homocisteína estavam associados à oclusão de pequenos vasos, sugerindo que a hiperhomocisteinemia aumenta o risco de microangiopatia cerebral [35]. A hiperhomocisteinemia foi também associada ao AVC de grandes vasos [38] e ao AVC de origem cardioembólica [31, 39].

Terapêutica de suplementação vitamínica na hiperhomocisteinemia e doença cerebrovascular

A suplementação diária com ácido fólico e vitamina B12 reduz a concentração plasmática da homocisteína de um quarto para um terço [2]. Contudo, a utilidade da terapêutica vitamínica em indivíduos com doença cardiovascular e AVC não é clara. O estudo VISP (The Vitamin Intervention for Stroke Prevention) não demonstrou a

eficácia da terapêutica vitamínica combinada na prevenção de eventos vasculares recorrentes em doentes com AVC não incapacitante [40]. Analogamente, o estudo HOPE 2 (Heart Outcomes Prevention Evaluation) concluiu que, a suplementação vitamínica com ácido fólico e vitamina B12 não reduziu o risco de eventos cardiovasculares major em indivíduos com doença vascular prévia [41]. Por outro lado, a melhoria da mortalidade nos doentes com AVC, observada após a suplementação com ácido fólico nos Estados Unidos e Canadá, tem sugerido que a terapêutica vitamínica pode ajudar a reduzir a mortalidade nestes doentes [42]. Uma meta-análise realizada para avaliar a eficácia da suplementação com ácido fólico na prevenção do AVC demonstrou que a terapêutica com ácido fólico reduziu significativamente o risco de eventos em cerca de 18% [43].

O estudo BVAIT (The B-Vitamin Atherosclerosis Intervention Trial) demonstrou um efeito estatisticamente significativo do tratamento com suplementação vitamínica do complexo B em alta dose na progressão da espessura da íntima da carótida [44]. Este estudo concluiu que a suplementação com vitamina B reduz significativamente a progressão de aterosclerose sub-clínica inicial em indivíduos saudáveis e com baixo risco cardiovascular que apresentem níveis de homocisteína plasmática em jejum iguais ou superiores a 9.1 $\mu\text{mol/L}$ [44].

Discussão/Conclusão

O papel da hiperhomocisteinemia como factor de risco para a doença cerebrovascular, durante anos discutido, está hoje, amplamente aceite.

Vários estudos têm demonstrado que a homocisteína é capaz de causar dano endotelial através de diversos mecanismos, favorecendo a aterogénese tanto a nível cerebral, como coronário e periférico. Os factores de risco convencionais para o AVC

isquémico não estão muitas vezes presentes no adulto jovem com doença cerebrovascular, o que torna esta população um alvo preferencial para o estudo de factores de risco cardiovasculares emergentes como a hiperhomocisteinemia.

Dada a natureza complexa e multifactorial da doença cerebrovascular, mais estudos são necessários para avaliar a interacção entre a hiperhomocisteinemia e os subtipos de AVC isquémico, bem como para esclarecer a interacção entre os polimorfismos genéticos e os factores de risco cardiovasculares tradicionais.

Por outro lado, são imprescindíveis mais ensaios para determinar se a diminuição da homocisteína com a suplementação vitamínica é efectiva na redução da alta incidência de doença cerebrovascular.

Tabela 1. Determinantes fisiológicos e patológicos da homocisteína plasmática

Fisiológicos

Idade: aumenta com a idade

Sexo: as mulheres têm níveis mais baixos que os homens

Patológicos

Hiperhomocisteinemia grave (>100µmol/L)

Homocistinúria (deficiências homozigóticas das enzimas β-síntase da cistationina e MTHFR; deficiência da enzima síntase da metionina)

Deficiência grave de vitamina B12

Hiperhomocisteinemia moderada (31-100 µmol/L)

Deficiência de vitamina B12

Insuficiência Renal

Hiperhomocisteinemia ligeira (15-30 µmol/L)

Defeitos genéticos na enzima MTHFR (polimorfismo C677T MTHFR)

Insuficiência renal

Deficiências de Vitamina B6 e B12

Alcoolismo

Hipotireoidismo

Anemia perniciosa

Doença oncológica

Fármacos (anti-epilépticos, metformina, omeprazol, levodopa, ciclosporina A, isoniazida, contraceptivos)

MTHFR, Reductase do 5,10-metiltetrahidrofolato.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Roncon de Albuquerque, pela orientação científica, sugestões e conselhos oportunos e pela total disponibilidade.

A Margarida Fernandes, pelo apoio incansável e esclarecimento de questões de cariz formal.

Referências

- [1] Modi M, Prabhakar S, Majumdar S, Khullar M, Lal V, Das CP. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for ischemic stroke: an Indian scenario. *Neurol India* 2005; 53: 297-301.
- [2] Christopher R, Nagaraja D, Shankar SK. Homocysteine and cerebral stroke in developing countries. *Curr Med Chem* 2007; 14: 2393-2401.
- [3] Sawula W, Banecka-Majkutewicz Z, Kadzinski L, Jakóbkiewicz-Banecka J, Wegrzyn G, Nyka W, Banecki B. Homocysteine level and metabolism in ischemic stroke in the population of Northern Poland. *Clin Biochem* 2009; 42: 442-447.
- [4] Pezzini A, Del Zotto E, Padovani A. Homocysteine and cerebral ischemia: pathogenic and terapeutical implications. *Curr Med Chem* 2007; 14: 249-263.
- [5] Alluri RV, Mohan V, Komandur S, Chawda K, Chaudhuri JR, Hasan Q. MTHFR C677T gene mutation as a risk factor for arterial stroke: a hospital based study. *Eur J Neurol* 2005; 12: 40-44.
- [6] Herrmann W, Herrmann M, Obeid R. Hyperhomocysteinemia: a critical review of old and new aspects. *Curr Drug Metab* 2007; 8: 17-31.
- [7] Brustolin S, Giugliani R, Félix TM. Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders. *Braz J Med Biol Res* 2010; 43: 1-7.
- [8] Lentz SR. Mechanisms of homocysteine-induced atherothrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1646-1654.
- [9] Parnetti L, Caso L, Amici S, Lanari A, Gallai V, Bottiglieri T. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for cerebrovascular disease. *Clin Exp Hypertens* 2002; 24: 501-509.

- [10] Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, Bell R, D'Souza R, Jeffrey S, Bamford JM, Markus HS. Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. *Brain* 2004; 127: 212-219.
- [11] Ribó M, Montaner J, Monasterio J, Molina C, Arenillas J, Chacón P, Álvarez-Sabín J. Papel de la homocisteína en la fase hiperaguda del ictus. *Neurologia* 2004; 19: 10-14.
- [12] Solenski NJ. Emerging risk factors for cerebrovascular disease. *Curr Drug Targets* 2007; 8: 802-816.
- [13] Zhou J, Austin RC. Contributions of hyperhomocysteinemia to atherosclerosis: causal relationship and potential mechanisms. *Biofactors* 2009; 35: 120-129.
- [14] Eikelboom JW, Lonn E, Genest J, Hankey G, Yusuf S. Homocysteine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999; 131: 363-375.
- [15] Heijer M, Keijzer MB. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thrombosis. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 710-713.
- [16] Bautista LE; Arenas IA, Penuela A, Martínez LX. Total plasma homocysteine level and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 882-887.
- [17] Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2015-2022.
- [18] Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002; 325: 1202.
- [19] Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 292-299.

- [20] Lentz SR, Haynes WG. Homocysteine: it is a clinically important cardiovascular risk factor?. *Cleve Clin J Med* 2004; 71: 729-743.
- [21] Okubadejo NU, Oladipo OO, Adeyomoye AA, Awosanya GO, Danesi MA. Exploratory study of plasma total homocysteine and its relationship to short-term outcome in acute ischaemic stroke in Nigerians. *BMC Neurol* 2008; 8: 26.
- [22] Aronow WS, Ahn C, Schoenfeld MR. Association between plasma homocysteine and extracranial carotid arterial disease in older persons. *Am J Cardiol* 1997; 149: 1432-1433.
- [23] Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, O'Leary DH, Wolf PA, Schaefer EJ, Rosenberg IH. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid stenosis. *N Eng J Med* 1995; 149: 1432-1433.
- [24] Streifler JY, Rosenberg N, Chetrit A, Eskaraev R, Sela BA, Dardik R, Zivelin A, Ravid B, Davidson J, Seligsohn U, Inbal A. Cerebrovascular events in patients with significant stenosis of the carotid artery are associated with hyperhomocysteinemia and platelet antigen 1(Leu33Pro) polymorphism. *Stroke* 2011; 32: 2753-2758.
- [25] Mizhari EH, Noy S, Sela BA, Fleissig Y, Arad M, Adunsky A. Further evidence of interrelation between homocysteine and hypertension in stroke patients: a cross-sectional study. *Isr Med Assoc J* 2003; 5: 791-794.
- [26] Pezzini A, Grassi M, Zotto ED, Assanelli D, Archetti S, Negrini R, Caimi L, Padovani A. Interaction of homocysteine and conventional predisposing factors on risk of ischaemic stroke in young people: consistency in phenotype-disease analysis and genotype-disease analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1150-1156.

- [27] Parnetti L, Caso V, Santucci A, Corea F, Lanari A, Floridi A, Conte C, Bottiglieri T. Mild hyperhomocysteinemia is a risk factor in all etiological subtypes of stroke. *Neurol Sci* 2004; 25: 13-17.
- [28] Goracy I, Cyrylowski L, Kaczmarczyk M, Fabian A, Koriarska D, Goracy J, Ciechanowicz A. C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolatereductase gene and risk of ischemic stroke in Polish subjects. *J Appl Genet* 2009; 50: 63-67.
- [29] Han IB, Kim OJ, Ahn JY, Oh D, Hong SP, Huh R, Chung SS, Kim NK. Association of methylenetetrahydrofolatereductase (MTHFR 677C>T and 1298A>C) polymorphisms and haplotypes with silent brain infarction and homocysteine levels in a Korean population. *Yonsei Med J* 2010; 51: 253-260.
- [30] Blum A, Hijazi I, Eizenberg MM, Blum N. Homocysteine follow-up study. *Clin Invest Med* 2007; 30: 21-25.
- [31] Tascilar N, Ekem S, Aciman E, Ankarali H, Mungan G, Ozen B, Unal A. Hyperhomocysteinemia as an independent risk factor for cardioembolic stroke in the Turkish population. *Tohoku J Exp Med* 2009; 218: 293-300.
- [32] Dikmen M, Ozbabalik D, Gunes HV, Degirmenci I, Bal C, Ozdemir G, Basaran A. Acute stroke in relation to homocysteine and methylenetetrahydrofolatereductase gene polymorphisms. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 307-314.
- [33] Song IU, Kim JS, Ryu SY, Lee SB, Lee SJ, Jeong D, Kim YI, Lee KS. Are plasma homocysteine levels related to neurological severity and functional outcome after ischemic stroke in the Korean population? *J NeurolSci* 2009; 278: 60-63.
- [34] Kalita J, Kumar G, Bansal V, Misra UK. Relationship of homocysteine with other risk factors and outcome of ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111: 364-367.

- [35] Choi BO, Kim NK, Kim SH, Kang MS, Lee S, Ahn JY, Kim OJ, Kim S, Oh D. Homozygous C677T mutation in the MTHFR gene as an independent risk factor for multiple small-artery occlusions. *Thromb Res* 2003; 111: 39-44.
- [36] Adams HP Jr, Bendixen BH, Kapelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35-41.
- [37] Linnebank M, Montenarh M, Kolsch H, Linnebank A, Schnez K, Schweichel D, Pohl C, Urbach H, Heun R, Harbrecht U, Klockgether T, Wullner U. Common genetic variants of homocystein metabolism in ischemic stroke: a case-control study. *Eur J Neurol* 2005; 12: 614-618.
- [38] Tan NC, Venketasubramanian N, Saw SM, Tjia H. Hyperhomocysteinemia and risk of ischemic stroke among young asian adults. *Stroke* 2002; 33: 1956-1962.
- [39] Tanne D, Haim M, Goldbourt U, Boyko V, Doolman R, Adler Y, Brunner D, Behar S, Sela BA. Prospective study of serum homocysteine and risk of ischemic stroke among patients with preexisting coronary heart disease. *Stroke* 2003; 34:632-636.
- [40] Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, Sides EG, Wang CH, Stampfer M. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 29:565-75.
- [41] Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, McQueen MJ, Probstfield J, Fodor G, Held C, Genest J. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE-2). *N Engl J Med* 2006; 354: 1567.

- [42] Yang Q, Botto LD, Erickson JD, Berry RJ, Sambell C, Johansen H, Friedman JM. Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation* 2006; 11:1335-43.
- [43] Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, Sun N, Liu L, Xu X. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 1876-1882.
- [44] Hodis HN, Mack WJ, Dustin L, Mahrer PR, Azen SP, Detrano R, Selhub J, Alaupovic P, Liu C, Liu C, Hwang J, Wilcox AG, Selzer RH. High-dose B vitamin supplementation and progression of subclinical atherosclerosis: a randomized controlled trial. *Stroke* 2009 Mar; 40:730-6.

ANEXOS

NORMAS DE PUBLICAÇÃO DE TRABALHOS

A Revista da SPCCTV destina-se à publicação de artigos originais nos campos da Cirurgia Cardiorotáica e Vascular. Os manuscritos serão revistos pelo Editor e a sua aceitação dependerá do seu interesse, originalidade e validade científicas.

Os manuscritos devem ser acompanhados de uma Carta de Submissão que terá de incluir:

- a declaração de originalidade,
- a concordância de todos os autores com o teor do artigo,
- a transferência da propriedade intelectual para a Revista e,
- a declaração da presença ou ausência de conflitos de interesse. Se existentes, os Autores devem revelar as relações comerciais com tecnologias em estudo, as fontes de financiamento, a sua filiação Institucional ou Corporativa, incluindo consultadorias.
- Os Autores poderão ser responsabilizados por falsas declarações.

Os autores devem declarar na secção de "Material e Métodos", quando aplicável, se o consentimento informado foi obtido e a aprovação de estudo pela Comissão de Ética Institucional. Em caso de Estudos Animais, os autores devem declarar na secção de "Material e Métodos" que todos os animais foram tratados de acordo com a Convenção Europeia e a aprovação do estudo pela Comissão de Ética Institucional. Os Ensaiois Clínicos randomizados devem ser descritos de acordo com as "guidelines"/linha de orientação Consort.

ARTIGOS

Os Artigos serão publicados no âmbito da Cirurgia Cardíaca, Cirurgia Torácica ou Cirurgia Vascular e poderão ser submetido nas seguintes categorias:

- Artigo Original
- Editorial
- Artigo de Revisão
- Caso Clínico
- Imagens em Cirurgia
- Carta ao Editor

Para cada categoria, a Revista especifica o seguinte formato:

Item	AO	ED	AREV	CC	IC	CE
Página de Título	s	s	s	s	s	s
Número Máximo de Autores	8	s/ lim	8	4	4	4
Resumo (max. palavras- 350 a 500)*	s	n	n	n	n	n
Resumo curto (200 palavras) * para indexação						
Contagem de palavras (na página do título)	s	s	s	s	s	s
Número máximo de palavras	5000	1000	s/ lim	1000	50	850
Número máximo de referências bibliográficas	25	10	s/ lim	10	0	8
Número máximo de tabelas e figuras	8	2	8	2	2	2

* Em Português e Inglês obrigatoriamente.

NOTA 1: O Editor poderá aceitar a nomeação de um maior número de autores, dependendo da relevância do artigo ou da sua proveniência de mais do que uma Instituição, por exemplo. Nestes e noutros casos, o pedido por parte dos Autores dever-se-á acompanhar das contribuições específicas de cada Autor.

NOTA 2: A cada imagem deverá corresponder um ficheiro electrónico.

NOTA 3: No Item Imagens em Cirurgia, não são permitidas tabelas.

NOTA 4: As cartas ao Editor deverão comentar artigos previamente publicados.

NOTA5: Os Editoriais são da responsabilidade do Editor e/ou Direcção da SPCCTV a convite do Editor.

Lingua: Os manuscritos devem ser em Português ou Inglês. Aconselha-se o uso de um revisor ortográfico electrónico antes da submissão.

Apresentação: O manuscrito deverá ter sempre uam cópia em formato electrónico. As páginas devem ser numeradas, as fontes devem ser Times New Roman, tamanho

12, os parágrafos devem ser formatados a duplo espaço e justificados.

O manuscrito deverá ser organizado da seguinte forma (a) Página de Título; (b) Resumo; (c) Artigo com as seguintes secções: Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão; (d) Tabelas; (e) Figuras e legendas; (f) Referências.

Página de Título.

Esta deve incluir o Título sem abreviações e em Maiúsculas; o nome e apelido dos autores e o(s) nome(s) e local(ais) da Instituição(ões) onde o estudo foi realizado.

O nome, endereço, telefone e email do autor correspondente, deve ser inscrito no fundo da página de título. No caso do manuscrito ter sido apresentado nalguma Reunião, esta deve ser discriminada juntamente com a data de apresentação. A contagem total de palavras do artigo (incluindo os resumos, mas excluindo tabelas, figuras e referências) deve ser referida.

Resumo: O Resumo por ser a secção mais lida de todos os artigos é fundamental. Deve ser factual, sem abreviações (excepto unidades do SI) e ser impresso em página própria. Deve ser estruturado em Objectivos – problema em estudo ou realizado, Métodos, explicando como o estudo foi realizado, Resultados, revelando os dados encontrados e sua importância e Conclusão, revelando a conclusão do estudo.

Texto

Introdução: deve revelar o objectivo da investigação e fazer uma revisão bibliográfica curta do estado da arte em relação ao problema em estudo.

Material e Métodos: estes devem ser descritos em detalhe com a informação adequada sobre Estudos Humanos ou Animais como atrás referido. O uso de abreviações deve ser limitado às unidades de medida do SI ou às de uso comum. As tecnologias devem ser nomeadas através do seu nome genérico, com o seu nome comercial, nome e local do fabricante entre parentesis.

Resultados: estes devem ser considerados a parte mais importante do artigo. Por tal, é importante que sejam descritos de forma concisa mas simultaneamente realçando os todos os resultados de forma completa, através de tabelas ou figuras, incluindo os comentários dos autores no texto. A análise estatística deve seguir as "Guidelines for data reporting and nomenclature" (Ann Thorac Surg 1988;46: 260-261).

Discussão: a discussão, deve ser clara e breve, devendo incluir a interpretação da significância dos resultados e da sua relação com outros trabalhos publicados na mesma área. A importância dos resultados e as limitações metodológicas, se existirem, devem ser enunciadas.

Agradecimentos: a existirem, devem ser referidos no final do texto.

Tabelas: devem ser simples, suplementando mas não duplicando informações do texto. Deve ser titulada e todas as abreviações (excepto unidades de medida do SI) devem ser definidas no final da tabela. Cada tabela deve ser apresentada em página própria.

Legendas: todas as figuras devem ser legendadas e as abreviações usadas para identificar estruturas devem ser identificadas.

Referências: devem ser apresentadas sequencialmente de acordo com a ordem de uso no texto e apresentadas como números entre parêntesis rectos. Comunicações pessoais e dados não publicados não devem ser incluídos na lista de referências, embora possam ser referidos no texto. Nas referências todos os autores devem ser referidos e os jornais ou revistas apresentados de acordo com as abreviações usadas no Index Medicus. As referências devem ser apresentadas do seguinte modo:

Revistas

[1] Dinis da Gama A, Perdigão J, Ministro A, Evangelista A, Damião A, Garcia Alves A. The utilization of the "simplified technique" in the simultaneous management of independent thoracic and abdominal aortic aneurysms. A clinical report. Rev Port Cir Cardiorac V 2009;3:149-155.

Livros

[2] Antunes M J. A Doença da Saúde. Lisboa: Quetzal 2001:167-176.

Vários Autores

[3] Fragata J, Martins L. Como evitar o erro em Medicina. Em: Fragata J, Martins L, autores. O Erro em Medicina. Lisboa: Almedina, 2008:313-348.

Publicações Online (O DOI é referência obrigatória e a única necessária para citações de artigos de publicações online)

[4] Azevedo O, Almeida J, Nolasco T, Medeiros R, Casanova J, Bartosch C, Almeida J, Pinho P. Massive right atrial myxoma presenting as syncope and exertional dyspnea: case report. Cardiovascular Ultrasound doi:10.1186/1476-7120-8-23.

Os autores devem sempre que adequado citar prévios artigos da Rev Port Cir Cardiorac Vasc., para fundamentar ou discutir resultados.

Figuras.

Devem ter qualidade profissional e ser numeradas na ordem em que aparecem no texto. A reprodução de fotografias a cores é possível dependendo do critério do editor.

Procedimentos de Submissão**Manuscritos Electrónicos – método de submissão preferido**

Os manuscritos submetidos electronicamente são geralmente processados de forma mais eficiente e a sua revisão mais breve. Os manuscritos electrónicos devem ser enviados para:

O manuscrito electronic deve ser organizado da seguinte forma:

O Texto (incluindo a página de título) e as Tabelas devem ser combinados num ficheiro de texto (.doc ou .rtf) – e enviados sob o título Manuscrito; As Figuras devem ser enviadas na forma de ficheiros .jpg (72 pontos por polegadas/600 pixel de largura de écran, em escala de cinzentos para imagens a preto e branco e RGB para imagens a cores). Uma figura por ficheiro e enviadas numeradas de acordo com a sua ordenação no artigo; Os Desenhos Originais devem ser enviados obrigatoriamente como ficheiros tif (300 pontos por polegada) e nomeados com Ficheiros Suplementares. Na impossibilidade de enviar figuras ou desenhos electronicamente, podem ser enviados os originais em papel fotográfico para o seguinte endereço:

Manuscritos em papel

Deve ser enviada uma cópia do manuscrito em papel e 3 conjuntos de ilustrações originais – no verso das fotografias deve ser referido o nome do primeiro autor, o número da figura e a respectiva orientação no texto. Simultaneamente deve ser submetido um ficheiro electrónico do texto em CD ou DVD.

Manuscritos Aceites para Revisão

Os manuscritos revistos devem ser enviados convenientemente titulados – revisão2, revisão3, incluindo novas figuras e tabelas. Os comentários dos editores e/ou revisores devem ser discutidos ponto a ponto numa carta anexa e as alterações propostas discutidas. Eventuais alterações no texto original devem ser sublinhadas com traço duplo.

Assunto: RES: Permission

De: "Temis Maria Felix" <tfelix@hcpa.ufrgs.br>

Data: Ter, Abril 5, 2011 2:29 pm

Para: med05239@med.up.pt

Prioridade: Normal

[Ver cabeçalho completo](#) | [Ver Versão para Impressão](#) | [Descarregar como ficheiro](#)

Opções: *Whitelist:* [Sender](#) | [Domain](#)
Blacklist: [Sender](#) | [Domain](#)

Joana

Podes utilizar a figura do artigo citado abaixo. Favor acrescentar a referência do mesmo na legenda da figura.
Atenciosamente

Temis Felix

De: med05239@med.up.pt [mailto:med05239@med.up.pt]
Enviada: dom 4/3/2011 12:55
Para: Temis Maria Felix
Assunto: Permission

Dear Dr. Félix,

I found most interesting your paper entitled "Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders", published in "Brazilian Journal of Medical and Biological Research (2010) 43: 1-7".
I would like to know if you allow me to include the figure 1 of that paper, concerning the homocysteine metabolism, in my Master's thesis whose title is: "Stroke and homocysteinemia".

Thanks in advance
Yours sincerily,

Joana Gomes MD student
Faculty of Medicine of University of Porto, Porto
Portugal