

A HIPERHOMOCISTEINEMIA RELACIONADA A DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

Cindy Maiza Alves e Silva¹, Amanda Cristina Ferreira da Silva¹, Anderson José Gonzaga Lemos²

RESUMO

Introdução: A homocisteína é um composto gerado a partir do metabolismo da metionina, um aminoácido essencial obtido a partir de dietas hiperproteicas. A hiperhomocisteinemia é uma condição clínica multifatorial caracterizada pela elevação de homocisteína no plasma sanguíneo que vem sendo associada a doenças neurológicas. **Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática acerca dos principais fatores fisiológicos e bioquímicos que contribuem para a elevação da homocisteína no sangue dos indivíduos e associar ao desencadeamento da patologia em questão. **Metodologia:** Realizou-se uma revisão literária de dissertações de mestrado, teses de doutorado, sites governamentais, documentos e artigos científicos, disponíveis nas bases de dados SciELO, PubMed, LILACS e MEDLINE, utilizando os seguintes descritores: Homocisteína, Hiperhomocisteinemia, Doenças neurodegenerativas. **Discussão teórica:** O dano causado ao cérebro pelo estresse oxidativo advindo da hiperhomocisteinemia tem como consequência a degeneração neuronal, a ativação de apoptose e a hiperativação de receptores N-D-aspartato (NMDA). Um dos fatores que explica a relação da neurotoxicidade com a hiperhomocisteinemia é que a homocisteína, ao entrar no tecido nervoso, desenvolve ação agonista glutamatérgica e induz respostas semelhantes à ligação glutamato/receptor, permitindo a entrada de íons de cálcio no sistema nervoso. **Considerações finais:** Com a realização da pesquisa foi possível esclarecer as dúvidas iniciais, pois sabe-se que o estresse oxidativo é uma manifestação clínica comprovada em indivíduos com doenças neurodegenerativas pode ser causado pelo acúmulo de homocisteína na circulação.

Palavras-chave: Homocisteína. Hiperhomocisteinemia. Doenças neurodegenerativas.

ABSTRACT

Introduction: Homocysteine is a compound generated from the metabolism of methionine, an essential amino acid obtained from high protein diets. Hyperhomocysteinemia is a multifactorial clinical condition characterized by elevated blood plasma homocysteine that has been associated with neurological diseases. **Objective:** To perform a systematic review about the main physiological and biochemical factors that contribute to the elevation of homocysteine in the blood of individuals and to associate with the triggering of the pathology in question. **Methodology:** A literature review of master's dissertations, doctoral theses, government websites, scientific papers and articles SciELO, PubMed, LILACS and MEDLINE databases, using the following descriptors:

¹ Acadêmicas do curso de bacharel em Biomedicina do Instituto Educacional Santa Catarina-Faculdade Guaraí. Email: cindyalvesmaiza@gmail.com e amandacristinafs2408@gmail.com.

² Biomédico, mestre em Genética e Bioquímica, Professor do curso de Biomedicina no Instituto Educacional Santa Catarina-Faculdade Guaraí. Email: bioander1986@hotmail.com.

Homocysteine, Hyperhomocysteinemia, Neurodegenerative diseases. **Theoretical discussion:** The damage to the brain caused by oxidative stress from hyperhomocysteinemia results in neuronal degeneration, apoptosis activation and 6N-D-aspartate receptor (NMDA) overactivation. One of the factors that explain the relationship of neurotoxicity to hyperhomocysteinemia is that homocysteine, upon entering nervous tissue, develops glutamatergic agonist action and induces responses similar to glutamate / receptor binding, allowing the entry of calcium ions into the nervous system. **Final considerations:** With this research it was possible to clarify the initial doubts, since it is known that oxidative stress is a proven clinical manifestation in individuals with neurodegenerative diseases can be caused by the accumulation of homocysteine in the circulation.

Keywords: Homocysteine. Hyperhomocysteinemia. Neurodegenerative Diseases.

INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas estão classificadas em segundo lugar dentre as principais causas de morte no mundo, em primeiro lugar, destacam-se as doenças cardiovasculares. Dados epidemiológicos demonstraram que 15,2 milhões de óbitos registrados no ano de 2016 foram causados por alguma dessas enfermidades¹.

Entre os vários fatores de risco relacionados a doenças neurodegenerativas, a homocisteína (HCY) vem despertando o interesse da comunidade científica em relação ao aumento da sua concentração na corrente sanguínea, uma vez que dados experimentais das últimas décadas revelaram que níveis elevados desse composto podem contribuir para o desencadeamento de várias doenças².

A HCY é um aminoácido sulfurado, potencialmente nocivo, gerado a partir do metabolismo da metionina (MET), um aminoácido essencial ao organismo, adquirido através da dieta. Portanto, a produção e concentração de HCY é influenciada pela quantidade de MET ingerida através da alimentação³.

Em indivíduos saudáveis, os níveis séricos de HCY devem ser relativamente baixos, em torno de 10 µmol/L, no entanto, vários fatores podem ocasionar a elevação desse composto no sangue, entre eles a deficiência de vitaminas específicas, bem como defeitos genéticos envolvendo as enzimas atuantes no metabolismo de HCY. O quadro clínico caracterizado pela elevação sérica de HCY é definida como hiperhomocysteinemia (HHcy)^{4,5}.

Os casos de HHcy podem ser classificados em leve, moderado e severo. Em casos de HHcy severa, as concentrações de HCY são superiores a 100 µmol/L, essa condição é rara e decorrente de anomalia genética. Na HHcy leve, as concentrações são superiores a 15 µmol/L, já na moderada, são superiores a 30 µmol/L, ambas as condições são decorrentes de fatores adquiridos como a idade e a deficiência das vitaminas que auxiliam no metabolismo da HCY^{6,7}.

Na síntese de HCY, a MET obtida a partir da dieta é convertida a S-adenosilmetionina (SAM), o principal composto doador de unidades com um carbono, para reações de biossíntese. Quando essa unidade com um carbono (metila), é transferida para um aceptor biológico, forma-se S-Adenosil homocisteína, que é finalmente hidrolisada em adenosina e HCY. Por ser um produto metabólico, o aminoácido é direcionado para vias bioquímicas de reciclagem. O processo de aproveitamento da HCY pode ocorrer através de sua regeneração para MET, por via de remetilação, ou pela conversão da HCY gerando cisteína (Cys) na via de transulfuração^{8,9}.

Na via de remetilação a HCY sofre a ação da enzima metionina sintase, dando origem a molécula de MET, com participação de metilcobalamina (derivado da vitamina B12) como cofator. Na via de transulfuração, por ação da cistationina beta-sintase e a gama-cistationase, efetuam a síntese de Cys, aminoácido importante para o equilíbrio oxidante/antioxidante do organismo¹⁰.

O diagnóstico da HHcy pode ser realizado através de vários métodos, entre eles pode-se citar a cromatografia líquida de alta eficiência, cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa, imunoensaios e eletroforese capilar¹¹.

Observa-se que, em casos onde é realizada a administração de vitaminas como cobalamina (vitamina B12), piridoxina (vitamina B6) e folato (vitamina B9), ocorre um impedimento do dano causado aos indivíduos acometidos por essa condição. Desta forma, demonstra-se que as vitaminas do complexo B são fatores simples e importantes para o tratamento desse distúrbio^{2,11}.

A problemática fundamental dessa pesquisa é evidenciar a associação entre o aumento dos níveis séricos de HCY e o desencadeamento de doenças, bem como sua utilização para o diagnóstico precoce de doenças neurodegenerativas^{2,6,10}. Com base nisso, surge a seguinte questão norteadora: qual a relação entre o aumento dos níveis séricos de HCY e o desencadeamento de doenças neurológicas?

A relevância desse trabalho justifica-se pelo fato de vários estudos demonstrarem que a HCY pode ser um biomarcador de grande importância para o diagnóstico de doenças neurodegenerativas, porém, pouco conhecido pelos profissionais da área da saúde^{2,5}.

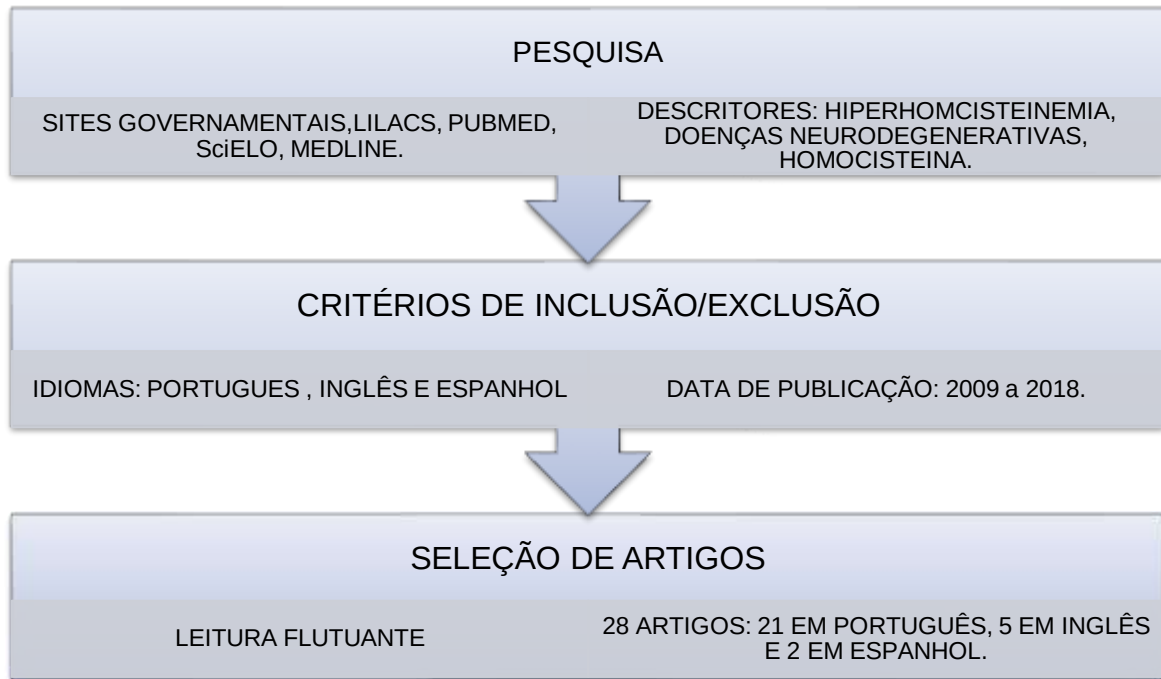
Diante das informações citadas, o trabalho apresenta como objetivo geral realizar uma revisão sistemática da literatura que busca informações essenciais, disponíveis em artigos científicos, livros online e sites governamentais sobre a relação entre o aumento dos valores séricos de HCY e o desencadeamento degenerativas do sistema nervoso, assim como os fatores que possibilitam a elevação deste aminoácido no organismo humano.

METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma pesquisa bibliográfica descritiva e exploratória, com o intuito de obter o máximo de informações, por meio da leitura dos estudos de diversos autores, a fim de evidenciar a relação do distúrbio metabólico da HCY com as doenças neurodegenerativas^{8,12}.

A pesquisa foi realizada recorrendo-se a uma revisão literária de dissertações de mestrado, teses de doutorado, sites governamentais, documentos e artigos científicos, disponíveis nas bases de dados do SciELO (do inglês; Scientific Electronic Library Online), PubMed, LILACS e MEDLINE, nos idiomas português, inglês e espanhol. Para a realização da pesquisa foram utilizados os seguintes descritores: Homocisteína, Hiperhomocisteinemia, Doenças neurodegenerativas.

Para manter a atualidade do tema proposto, foram preferíveis os artigos publicados entre os anos de 2009 e 2018, sem descartar a relevância de artigos publicados em anos anteriores para abordar os dados históricos do problema relatado no trabalho. Utilizou-se 28 artigos, sendo 5 em inglês, 2 em espanhol e 21 em português. Para seleção dos artigos, utilizou-se a leitura flutuante dos resumos.

Figura 1. Fluxograma metodológico da pesquisa.

Fonte: Próprio autor.

REVISÃO DA LITERATURA

Histórico da homocisteína

A HCY foi descrita, primeiramente por Butz e Vigneaud, em 1932, quando evidenciaram compostos com estrutura de aminoácido contendo um grupo tiol que, posteriormente, ficaram conhecidos como Homocisteína e Homocistina. O primeiro caso de presença de HCY na urina foi relatado um ano depois como estudo de caso, onde pesquisavam a causa da morte de um garoto de oito anos, portador de deficiência mental que morreu por ataque cardíaco fulminante⁴.

Em 1964 determinou-se a concentração exata de HCY na urina de crianças portadoras de deficiência mental e evidenciou-se a falta da enzima cistationina beta-sintase, através da biópsia hepática de crianças com homocistinúria¹³.

Somente em 1969, o pesquisador Kilmer McCully, médico no Hospital Geral de Massachusetts, juntamente com seus colaboradores estabeleceram uma relação direta entre a doença aterosclerótica e a disfunção metabólica, provocada pela deficiência de cistationina beta-sintase⁶.

Em 1978, a HCY foi determinada no plasma de indivíduos saudáveis, onde foi possível obter um valor de referência para esse composto. Desde então, a HCY vem auxiliando no diagnóstico de doenças cardiovasculares e recentemente, tem sido associada com as doenças neurodegenerativas¹³.

Biossíntese e metabolismo da homocisteína

A HCY é um aminoácido sulfurado, potencialmente oxidativo, sintetizado, principalmente no fígado, durante do metabolismo da MET, aminoácido essencial, adquirido através de dietas proteicas. Valores elevados desse composto na corrente sanguínea são consequências de transtornos ou de deficiências de cofatores derivados de vitaminas do complexo B, que participam ativamente do seu metabolismo. Durante seu metabolismo, a MET é primeiramente convertida a SAM, um importante carreador de metilas em reações de biossíntese, por ação da enzima metil-adenosil-tranferase. Ao doar metila para um aceptor biológico, SAM dá origem a

S-adenosil homocisteína, que sofre hidrólise e se divide em uma molécula de adenosina e outra de homocisteína^{8,9,2}.

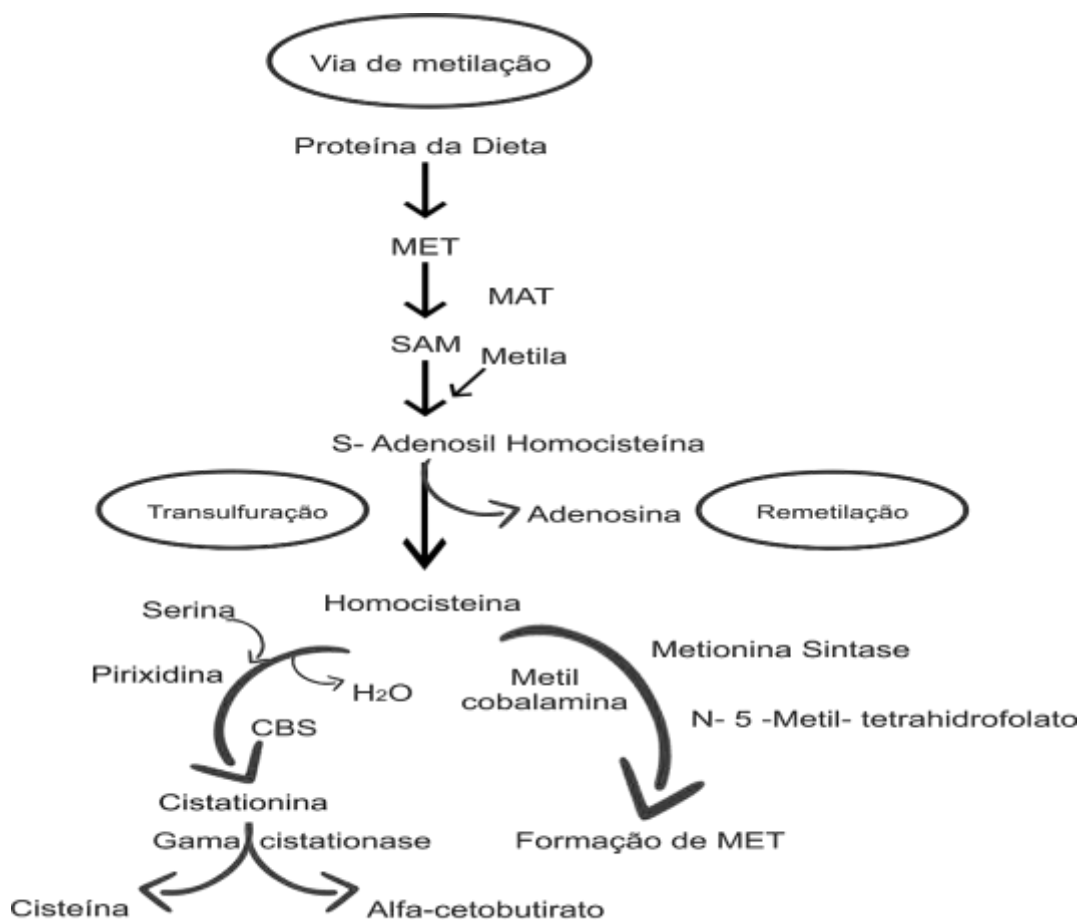
Por se tratar de um aminoácido que não participa de constituição de proteínas, a HCY é direcionada para vias bioquímicas de reciclagem, esse processo pode ocorrer por via de remetilação e transulfuração, onde a HCY gera uma nova molécula de MET e/ou uma molécula de cisteína, respectivamente^{8,9}.

Na via de remetilação a HCY recebe uma metila do N5-metil-tetrahidrofolato, forma ativa do ácido fólico no organismo humano. Para que ocorra essa reação é necessário a participação da enzima metionina sintase e seu cofator metilcobalamina, derivado da cobalamina (vitamina B12). Após isso, forma-se uma nova molécula de MET e uma de tetrahidrofolato^{14,15, 16}.

O tetrahidrofolato será novamente reduzido à N5-metil-tetrahidrofolato e a MET participará na produção de novas moléculas de SAM, sínteses de proteína e RNA mensageiro. O códon AUG, trinca de nucleotídeos que especifica a MET, é o códon de iniciação da polimerização das proteínas, tornando a participação da MET indispensável à síntese proteica^{8,9}.

Na via de transulfuração, a HCY reage com uma molécula de serina, produzindo cistationina através da ação da cistathionina beta-sintase, que depende de seu cofator, a piridoxina (vitamina B6). A cistationina formada é clivada pela enzima gama-cistationase, resultando na formação de uma molécula de Cys e outra de alfa-cetobutirato⁷.

Figura 2: Esquema do metabolismo da Homocisteína.



Fonte: Amorim¹⁷ CONITEC¹⁸(Adaptado).

Hiperhomocisteinemia

No organismo de indivíduos saudáveis a HCY se apresenta em concentrações plasmáticas entre 5 a 15 $\mu\text{mol/L}$, valores acima de 15 $\mu\text{mol/L}$ indicam níveis séricos elevados de HCY, esta condição é uma consequência de disfunção no metabolismo desse aminoácido e pode estar relacionada tanto à dieta alimentar, pela deficiência de vitaminas do complexo B, quanto a fatores genéticos, que dizem respeito a mutações ou deficiência de enzimas participantes do metabolismo desse composto como, a metionina sintase, a N5 metil tetra-hidrofolato redutase e a CBS^{2,5,19}.

De acordo com a intensidade das concentrações de HCY no plasma, classifica-se a HHcy como leve, moderada e severa. Em casos severos a concentração de HCY ultrapassa o valor de 100 $\mu\text{mol/L}$, a HHcy moderada corresponde a valores entre 31 e 100 $\mu\text{mol/L}$, o tipo mais leve, equivale a valores entre 15 e 30 $\mu\text{mol/L}$ ^{4,5}.

A HHcy severa é uma manifestação clínica rara, mais frequente em crianças, decorrente de uma anomalia genética ocasionada pela deficiência de uma das enzimas atuantes na via de metabolização da HCY por transulfuração, a cistathionina beta-sintase^{18,19}. A principal característica dessa anomalia é a presença de HCY no sedimento urinário, achado historicamente relatado em casos de indivíduos com doença mental^{6,4,13}.

As classificações leve e moderada da HHcy são observadas com maior ocorrência em idosos e estão relacionadas a deficiência das vitaminas do complexo B. Entre as doenças caracterizadas por essas condições estão a Doença de Alzheimer e a Doença de Parkinson^{18,19}. Outros fatores que podem influenciar no aumento de HCY plasmática são a idade, o estilo de vida e a disfunção hepática⁶.

Relação entre hiperhomocisteinemia e doenças neurodegenerativas

Doenças neurodegenerativas é a definição para condições em que as células nervosas sofrem alterações irreversíveis em sua estrutura parcial ou total, resultando em uma disfunção e, até mesmo, apoptose da parte afetada do tecido nervoso. O estresse oxidativo das células neuronais é causado pelo acúmulo de compostos oxidantes no tecido nervoso e pode ser citado como uma das causas de degeneração cerebral².

A HHcy é, recentemente, associada como um fator de risco, para o desencadeamento de doenças neurodegenerativas. Estudos revelam que 40% dos pacientes que apresentam esse tipo de doença possuem níveis séricos elevados deste composto, mesmo que não possuam nenhum outro sintoma ou distúrbio que possa acarretar tal situação¹⁰.

A primeira associação das doenças vasculares com o nível elevado de HCY na corrente sanguínea foi relatada por Kilmer McCully⁶. O patologista observou, durante a autópsia de uma criança diagnosticada com aterosclerose, que os níveis de HCY no sedimento urinário apresentavam-se elevados e que a mesma era portadora de anomalia genética causada pela deficiência de CBS, o que resultava em uma disfunção na síntese de cisteína ocasionando um acúmulo de HCY nos vasos sanguíneos^{6,7}.

Desde então, a HHcy tem sido observada em diversas doenças cardiovasculares e estudos demonstram que doenças neurodegenerativas como doença de alzheimer, doença de parkinson, epilepsia e doenças cerebrovasculares também podem ser uma consequência dessa condição¹⁵.

Pesquisas revelam que em idosos, população mais propensa a desenvolver doença de parkinson e doença de alzheimer, os níveis de HCY encontram-se elevados quando comparados com resultados de dosagens realizadas em crianças, adolescentes e adultos jovens saudáveis, o que pode justificar a relação entre esses fatores¹⁴.

Sabe-se que a HCY é um composto metabólico altamente oxidativo que necessita ser eliminado da corrente sanguínea, através do seu reaproveitamento por vias metabólicas, durante a síntese de outros compostos químicos^{6,7,8,9}. O acúmulo desse metabolito no organismo gera grande quantidade de substâncias oxidantes nos tecidos do corpo¹⁴. O sistema nervoso central é extremamente sensível, portanto, qualquer alteração que interfira no seu equilíbrio, sendo a apoptose ou o estresse oxidativo, pode acarretar em doenças degenerativas⁶.

O dano causado ao cérebro pelo estresse oxidativo advindo da HHcy é denominado neurotoxidade e tem como consequência a degeneração neuronal, a ativação de apoptose e a hiperativação de receptores 6N-D-aspartato (NMDA)^{14, 21}.

Um dos fatores que explica a relação da neurotoxidade com a HHcy é que a HCY, ao entrar no tecido nervoso, desenvolve ação agonista glutamatérgica e induz respostas semelhantes à ligação glutamato/receptor, permitindo a entrada de íons de cálcio no sistema nervoso. O acúmulo de HCY nesse tecido, conseqüentemente, acarreta o aumento da concentração desses íons, o que justifica o estresse oxidativo causado⁷.

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central e participa de várias sinalizações excitatórias envolvidas na aprendizagem, memória e cognição. Para exercer sua função, o glutamato desenvolve sua ação em receptores específicos localizados na superfície da membrana celular dos neurônios¹⁸. O receptor NMDA, quando ativado pelo glutamato, torna a membrana neuronal permeável para a entrada de íons^{7,15}.

O grande número de sinapses glutamatérgicas, induzidas pela HCY, ocasiona uma excitotoxicidade, condição em que as células nervosas são danificadas de forma irreversível por estimulação excessiva de seus receptores, causadas pelos seus neurotransmissores, nesse caso, pela HCY^{15,23}.

Diagnóstico laboratorial da hiperhomocisteinemia

A HCY é determinada no plasma sanguíneo e suas concentrações de referência estão entre 5 e 15 $\mu\text{mol/L}$, em jejum, nos indivíduos saudáveis. A dosagem laboratorial desse composto deve ser realizada de maneira eficiente para a obtenção de um diagnóstico preciso, tendo a necessidade de separar suas frações, uma vez que 70% desse aminoácido, circula na corrente sanguínea conjugado a proteínas plasmáticas^{2,4,5}.

Para realização do diagnóstico laboratorial de HCY, é necessário que o indivíduo esteja em jejum. Após a primeira coleta do sangue total, o paciente recebe uma sobrecarga de MET, em seguida, realiza-se a segunda coleta para próxima dosagem^{2,13}.

Após a coleta, a amostra deve ser centrifugada e o plasma deve ser separado e analisado imediatamente para que não ocorram resultados falsos, decorrente das reações de biossínteses contínuas da HCY. Se houver a necessidade de armazenamento, a amostra deve ser acondicionada a temperaturas extremamente negativas de, aproximadamente $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ ^{2,13}.

É comum indivíduos em jejum apresentarem concentrações séricas de HCY normais e, após a ingestão de MET, os valores de HCY se elevarem, pois a MET desencadeia a síntese do composto, aumentando a sua concentração³. Em indivíduos em jejum pesquisa-se disfunções relacionadas à via de remetilação, na qual o aminoácido é metabolizado normalmente. A ingestão de MET avalia alterações na via de transulfuração^{5,13}.

A HCY pode ser dosada por diferentes métodos, entre eles estão a cromatografia líquida de alta eficiência, cromatografia gasosa, imunoensaios e eletroforese capilar. A escolha do método é avaliada pela sensibilidade, precisão e capacidade de ser facilmente incorporado rotina laboratorial².

A cromatografia líquida de alta eficiência é a técnica mais indicada para a dosagem de HCY, porém, por ser uma técnica de alto custo, não é incorporada à rotina laboratorial. A sua eficiência na separação das frações totais de HCY garante resultados confiáveis. Outras vantagens é que, por meio da automação, é possível realizar a dosagens de vários compostos ao mesmo tempo, como a MET e a HCY, relacionando uma concentração a outra, uma vez que um aminoácido sintetiza o outro^{2,4,5, 24}.

A cromatografia gasosa é uma técnica altamente sensível e específica, características que fazem do método um dos mais eficientes para dosagem e detecção da HCY. A desvantagem apresentada por esta técnica é que, recentemente a etapa de separação da HCY foi excluída do teste, resultando em uma baixa especificidade, uma vez que outras substâncias podem ser identificadas falsamente como HCY. A eletroforese capilar apresenta uma metodologia que pode ser facilmente incorporada à rotina laboratorial por utilizar equipamento simples, de análise rápida e eficaz. A técnica possui eficiência no processo de separação da HCY e sua utilização vem se tornando popular, destacando-se no diagnóstico de HHcy².

Outro método simples e bastante utilizado na rotina laboratorial são os imunoensaios que apresentam rapidez e resultados confiáveis. Na metodologia dos imunoensaios a HCY deve estar em sua forma reduzida, para isso, a HCY é convertida a S-adenosil homocisteína por intermédio da enzima SAH hidrolase. Após a conversão da HCY, um anticorpo anti-SAH se liga as frações de S-adenosil homocisteína presente na amostra. A porção de S-adenosil homocisteína que se liga ao anticorpo é proporcional a concentração de HCY^{2,5}.

Tratamento da hiperhomocisteinemia

A causa do aumento de HCY na corrente sanguínea está intimamente ligada à deficiência de enzimas e cofatores participantes do seu metabolismo. Algumas dessas enzimas e cofatores não são produzidas pelo organismo e devem ser adquiridas através de dietas ricas em vitaminas principalmente as vitaminas do complexo B, como piridoxina, cobalamina e o ácido fólico^{8,11}.

Essas substâncias, além de desenvolverem um papel fundamental durante o processo de metabolização da HCY, são de grande importância para o equilíbrio da concentração do aminoácido no organismo^{11,25,26}.

O metabolismo de HCY é desempenhado a partir do seu reaproveitamento, onde o composto é utilizado para a síntese da MET e cisteína, essas reações acontecem mediante a ação de vitaminas e cofatores sintetizados pelas vitaminas do complexo B^{11,16,26}.

A deficiência dessas substâncias nas vias de metabolização da HCY pode se suprida pela aquisição de uma dieta alimentar rica em vitaminas do complexo B ou pela administração de fármacos que são responsáveis por essa suplementação².

Outros elementos importantes no tratamento dos danos causados pela HHcy são os minerais cobre e zinco, estudos revelam que a falta destes, causa um desequilíbrio nos níveis de antioxidantes, desta forma, mesmo que não tenham ação direta no metabolismo da HCY, podem auxiliar no controle do estresse oxidativo dos tecidos causados pelos altos níveis de HCY²⁷.

Para realizar a suplementação medicamentosa é importante saber qual via de metabolização da HCY apresenta disfunção e qual substância o organismo possui carência, para que assim seja realizado o tratamento correto, por isso a importância de obter-se, primeiramente, um diagnóstico que comprove a HHcy⁷.

Pesquisas demonstram que a suplementação de vitaminas, tanto pela dieta quanto pela administração de fármacos tem sido de grande relevância para o indivíduo com HHcy, tanto economicamente quanto fisiologicamente, pois trata-se de um método barato que não causa danos ao organismo. Ainda não foi estabelecido um padrão exato das concentrações desses compostos utilizadas no tratamento da HHcy, porém, estudos são realizados em diversas concentrações e não apresentam prejuízos a saúde dos indivíduos^{3,28}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta pesquisa buscou esclarecer a relação entre a HHcy e o desencadeamento de doenças neurodegenerativas, visto que esse tipo de enfermidade atinge grande parte da população mundial e uma porcentagem considerável de indivíduos acometidos apresentam níveis elevados de HCY na corrente sanguínea.

Com a realização desse estudo foi possível esclarecer as dúvidas iniciais, pois sabe-se que o estresse oxidativo é uma manifestação clínica comprovada em indivíduos com doenças neurodegenerativas e que pode ser causado pelo acúmulo de HCY na circulação, que realiza ação agonista glutamatergica desencadeando a excitação excessiva das células neuronais^{7,2}.

Porém, não se pode, ainda, afirmar a relação entre as duas situações. Desta forma, surge a necessidade de realizar estudos aprofundados e pesquisas de campo em busca de respostas comprobatórias sobre o aumento de HCY na circulação ter capacidade de desenvolver uma lesão irreversível ao tecido nervoso, levando em consideração a importância de um diagnóstico e prognóstico adequado para esse tipo de doença, a fim de evidenciar se o aumento da HCY influencia no desencadeamento de doenças neurodegenerativas ou se a HHcy é apenas uma resposta secundária a fisiopatologia dessas enfermidades.

A pesquisa colaborou para que os profissionais da área saúde tenham atenção quanto à elevação de HCY no organismo durante o diagnóstico de doenças neurodegenerativas, de maneira a obter-se um método de profilaxia, diagnóstico precoce e um melhor prognóstico, evitando complicações futuras ao indivíduo acometido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). As 10 Principais causas de morte. Ministério da Saúde, 2018.

2. Mendes TSS. Diagnóstico e tratamento da hiperhomocisteinemia no contexto das doenças cardiovasculares. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, 2015.
3. Sławek J, Białecka M. Homocysteine and Dementia. Diet and Nutrition in Dementia and Cognitive Decline, 2015; 611- 621.
4. Steed MM, Tyagi SC. Mechanisms of Cardiovascular Remodeling in Hyperhomocysteinemia. Antioxidants & Redox Signaling, 2011; 15,1926-1946.
5. Postolaki Y. Hiperhomocisteinemia e Doença Vascular. Universidade Fernando Pessoa, 2015.
6. Leite LO, Costa PRF, Conceição-Machado MEP, Pitangueira JCD. Homocisteína e cisteína: marcadores de risco cardiovascular em adolescentes. Adolescencia & Saúde, 2018; 15,104-3.
7. Vilaça CO, Freitas MRG, Nascimento OJM, Orsini M, Leite MAA, Souza JÁ. Metabolismo da Homocisteína em doenças neurológicas. Revista Brasileira de Neurologia, 2015; 51, 73-8.
8. Martins V. Fontes e níveis de metionina para frangos de corte. Universidade Federal da Grande Dourados, 2017.
9. Lima AP. Efeitos da suplementação combinada de lisina e metionina no desempenho e expressão de genes relacionados ao crescimento muscular de alevinos de tilápia do nilo, *Oreochromis niloticus*. Universidade Estadual de Ponta Grossa, 2018.
10. Santos AL. Avaliação dos efeitos da homocisteína em tecidos cardíaco e cerebral (ex vivo) e em cultura de astrócitos adultos – possível papel protetor da vitamina D. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2016.
11. Vizcaíno G, Vizcaíno J. Homocisteína: bases genéticas y sus implicaciones cardiovasculares y cognitivas como factor de riesgo. Rev Investigación Clínica, 2017; 58, 406-436.
12. Oliveira MF. Metodologia científica: um manual para a realização de pesquisas em administração. UFG- Campus Catalão, 2011.
13. Neves BL, Macedo BM, Lopes AC. Homocisteína. J Bras Patol Med Lab, 2004; 40,311-0.
14. Canever L. Ácido fólico materno como fator protetor para o desenvolvimento de esquizofrenia na prole adulta de ratas wistar. Universidade do Extremo Sul Catarinense, 2017
15. Perera RP. Restricción calórica, homocisteína y atrofia neuronal. Uniersidad de La Laguna, 2016.

16. Teixeira, JA. Padrões alimentares, nutrientes do metabolismo do folato e homocisteína e três desfechos em saúde. Universidade de São Paulo, 2018.
17. Amorim FG, Rezende LCD, Coitinho LB, Freitas JV, Dettogni RS. Bioquímica clínica da aterosclerose provocada por hiperhomocisteinemia. Revista eletrônica de Farmácia, 2011; 8, 36-9.
18. CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS). Fórmula metabólica isenta de metionina para homocistinúria clássica. Ministério da Saúde, 2018.
19. Valli LG, Sobrinho JÁ. Mecanismo de ação do glutamato no sistema nervoso central e a relação com doenças neurodegenerativas. Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria, 2014; 18, 58-7.
20. Fiorot Júnior JÁ, Barbosa LA, Sfalsini RR, Valério ECN, Souza MA, Gaspar PR, Aguiar JS, Pimentel CS, Spagnol C, Aguilar L, Nielsen MBP, Pitanga KC, Garrocho ES, Campagnoli CP, Miranda MA. Abordagem aos Pacientes com Acidente Vascular Cerebral. Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo, 2018.
21. Cobb CA, Cole MP. Oxidative and Nitrate Stress in Neurodegeneration. Neurobiol Dis, 2015; 84, 21-4.
22. Oliveira EMN. Doença neurodegenerativas: doença de Parkinson e síndrome de Prader-Willi. Portal dos psicólogos, 2013.
23. Barbosa TCC, Carvalho, MG; Silveira, JN, Rio JG, Komatsuzaki F, Godói LC, Costa GHY. Homocysteine: validation and comparison of two methods using samples from patients with pulmonary hypertension. J Bras Patol Med Lab, 2014; 50, 402-9.
24. Silva DP, Determinação de compostos fenólicos por HPLC. Universidade da Beira do interior, 2012.
25. Moreira DS. Ácido acetilsalicílico como estratégia neuroprotetora em ratos submetidos à hiperhomocisteinemia leve: Avaliações neuroquímicas e morfológicas. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2017.
26. Braum NM. Cianocobalamina como tratamento de doenças neuropsicomotoras em idosos com déficit de vitamina B12: revisão da literatura. Unisant Health Science, 2017; 1, 80-7.
27. VELLOSA JCR, Parabocz, GC, Manente FA, Ribas JT, Lima LW. Alterações metabólicas e inflamatórias em condições de estresse oxidativo. Rev Ciênc Farm Básica Apl, 2013; 34, 305-2.

28. George BO, Osharechiren OI. Oxidative stress and antioxidant status in sportsmen two hours after strenuous exercise and in sedentary control subjects. *Afr J Biotechnol*, 2009; 8, 480-3.