

Homocisteína e transtornos psiquiátricos

Homocysteine and neuropsychiatric disorders

Perminder Sachdev

Faculdade de Psiquiatria, Universidade de New South Wales, e Instituto de Neuropsiquiatria, Hospital Prince of Wales, Sydney, Austrália

Resumo O autor apresenta uma visão geral da literatura atual sobre homocisteína como um fator de risco para os transtornos neuropsiquiátricos. Foram pesquisados os bancos de dados MEDLINE, Current Contents e EMBASE (entre 1966 e 2002) para publicações em língua inglesa utilizando as palavras-chave “Homocisteína” e “AVC”; “Doença de Alzheimer”; “Déficit Cognitivo”, “Epilepsia”, “Depressão” ou “Doença de Parkinson”. Artigos individuais foram pesquisados para referências cruzadas relevantes. É biologicamente plausível que altos níveis de homocisteína possam causar lesão cerebral e transtornos neuropsiquiátricos. A homocisteína é pró-aterogênica e pró-trombótica. Dessa forma, aumenta o risco de acidente vascular cerebral, podendo ter um efeito neurotóxico direto. Evidências de que a homocisteína seja um fator de risco para doença microvascular cerebral são conflitantes, mas justificam maiores estudos. Estudos transversais e alguns longitudinais suportam a crescente prevalência de acidente vascular cerebral e demência vascular em indivíduos com hiper-homocisteinemia. As evidências de crescente neurodegeneração estão se acumulando. A relação com a depressão ainda é experimental, da mesma forma como com a epilepsia. Atualmente, estudos sobre tratamentos são necessários para colocar as evidências sobre bases mais sólidas. Os pacientes de alto risco também devem ser pesquisados para hiper-homocisteinemia, cujo tratamento deve ser feito com ácido fólico. Mais evidências são necessárias antes que pesquisas populacionais possam ser recomendadas.

Descritores Homocisteína. Doença de Alzheimer. Depressão. Demência vascular. Acidente vascular cerebral. Alcoolismo. Doença de Parkinson. Folato. Vitamina B12. Vitamina B6.

Abstract The author presents an overview of the current literature on homocysteine as a risk factor for neuropsychiatric disorders. The databases MEDLINE, Current Contents and EMBASE were searched (between 1966 and 2002) for English language publications with the key words ‘Homocysteine’ and ‘Stroke’; ‘Alzheimer Disease’; ‘Cognitive Impairment’; ‘Epilepsy’; ‘Depression’; or ‘Parkinson’s disease’. Individual articles were hand searched for relevant cross-references. It is biologically plausible that high homocysteine levels may cause brain injury and neuropsychiatric disorders. Homocysteine is proatherogenic and prothrombotic, thereby increasing the risk of cerebrovascular disease, and may have a direct neurotoxic effect. Evidence for homocysteine as a risk factor for cerebral microvascular disease is conflicting but warrants further study. Cross-sectional and some longitudinal studies support increased prevalence of stroke and vascular dementia in hyperhomocysteinemic individuals. The evidence of increased neurodegeneration is accumulating. The relationship with depression is still tentative, as it is with epilepsy. Currently, treatment studies are necessary to place the evidence on a stronger footing, and maybe high-risk patients should be screened for hyperhomocysteinemia and this should be treated with folic acid. More research evidence is necessary before population screening can be recommended.

Keywords Homocysteine. Alzheimer’s disease. Depression. Vascular dementia. Stroke. Alcoholism. Parkinson’s disease. Folate. Vitamin B12. Vitamin B6.

Introdução

A literatura neuropsiquiátrica conheceu recentemente uma enxurrada de artigos sobre o papel da homocisteína (Hcy), um aminoácido sulfuroso que não é um constituinte dietário e não forma proteínas.¹ A Hcy é exclusivamente derivada da desmetilação da metionina, um aminoácido abundante em proteínas de plantas e animais e a principal fonte de átomos sulfurosos de proteínas. O processo de desmetilação é uma importante via metabólica que resulta em reações de metilação vitais no corpo. A Hcy resultante pode ser tanto remetida para metionina, um processo que utiliza folato e vitamina B12 como cofatores, ou catabolizada pela transulfuração em cistationina se Hcy excessiva estiver presente, usando a vitamina B6 como um cofator.² Três enzimas principais estão envolvidas no metabolismo da Hcy: metionina sintetase (MS) e 5-metil-tetra-hidrofolato redutase (MTHFR) na remetilação, e cistationina β-sintase (CBS) na transulfuração. Essas enzimas, juntamente com as co-enzimas, mantêm a concentração intracelular de Hcy dentro de uma estreita faixa, mesmo que os níveis plasmáticos variem consideravelmente.

Cerca de 70% da Hcy plasmática combina-se com a albumina e existe em muitas formas: Hcy reduzida, Hcy oxidada e disulfetos mistos compreendendo a Hcy e outros tióis. A maior parte dos laboratórios mede a combinação total de Hcy (tHcy) no plasma, usualmente a partir de uma amostra em jejum.³ Um teste desafio pode ser realizado medindo a tHcy de duas a oito horas após uma carga de metionina oral (100 mg de metionina por quilograma corporal). Os limites aceitáveis de tHcy plasmático variam de 5 a 15 μmol/L.⁴ A hiperhomocisteinemia é comum e os níveis elevados de Hcy podem ser moderados (15-30 μmol/L), intermediários (31-100 μmol/L) ou graves (>100 μmol/L).⁴ As causas dos níveis elevados de Hcy são múltiplas e podem ser genéticas ou adquiridas e são listadas na Tabela 1.

A anormalidade genética mais comum no metabolismo da homocisteína é uma substituição no nucleotídeo 677 (C677T) no gene que codifica a enzima MTHFR, tornando-a cerca de 50% menos ativa.⁵ Em estudos populacionais em países ocidentais, entre nove e 17% da população era homozigótica para essa enzima mutante e entre 30 e 41% heterozigótica.⁵⁻⁸ A deficiência homozigótica de CBS é rara e causa homocistinúria, mas sua deficiência heterozigótica, conduzindo à moderada elevação de Hcy, está presente em um a cada 300 indivíduos.⁶ As causas adquiridas da hiper-homocisteinemia incluem deficiências nos cofatores (vitaminas B12, B6 e folato), idade avançada, doenças como insuficiência renal e hipotireoidismo, medicações que interferem no metabolismo das vitaminas B12, B6 ou folato, e fatores ligados ao estilo de vida, como tabagismo, alcoolismo, dieta e falta de atividade física.

Homocisteína e transtornos neuropsiquiátricos

As evidências epidemiológicas acumularam-se gradualmente para implicar a Hcy na fisiopatologia de muitos transtornos neuropsiquiátricos.⁹ A Hcy é reconhecida como pró-aterogênica e pró-trombótica. A associação da Hcy com aterosclerose foi primeiramente demonstrada por McCully¹⁰ em uma criança com

homocistinúria e, posteriormente, demonstrada para doença arterial coronária (DAC) por Wilcken and Wilcken.¹¹ A Hcy é reconhecida como um fator de risco independente para aterosclerose das artérias coronárias, cerebrais e periféricas.¹² Altos níveis de Hcy causam lesões nas células endoteliais pelo prejuízo na vasodilatação endotélio-dependente¹³ e na ação ativadora do plasminogênio tecidual endógeno e pela diminuição da síntese do ADN endotelial.¹⁴ Altos níveis de Hcy também conduzem a níveis intracelulares mais baixos de adenosina, que possui efeitos cardíacos e vaso protetores.¹⁵ A Hcy causa a liberação de muitos mediadores inflamatórios que exercem um papel ativo na aterosclerose, tais como o TNFα e o receptor para produtos finais de glicolização avançada (RAGE) e seu ligante transdutor de sinal (EN-RAGE).¹⁶ A trombose é aumentada pelos efeitos na agregação plaquetária – aumento na síntese de tromboxane A₂ e diminuição na síntese de prostaciclina – e a cascata de coagulação – ativação dos fatores V, X, e XII e inibição dos anticoagulantes naturais.¹ A Hcy promove o crescimento da musculatura lisa¹⁴ e a ligação da lipoproteína à fibrina.¹⁷

A Hcy pode também ter efeitos neurotóxicos por meio da indução da apoptose¹⁸ e da excitotoxicidade mediada por NMDA,¹⁹ e seu metabólito ácido homocisteico é também excitotóxico. A exposição de neurônios do hipocampo de ratos à Hcy mostrou levar à ativação da enzima poli ADP-ribose polimerase (PARP) e à depleção de NAD, que precede a disfunção mitocondrial e o estresse oxidativo, ativação da caspase e apoptose neuronal.¹⁸ Uma limitação dessas evidências é que a maioria dos estudos foi realizada em animais com níveis

Tabela 1 - Causas da hiperhomocisteinemia.

Causas genéticas	
	Deficiência de MTHFR (mutação C677T termolábil homozigótica) (10%)
	Defeito de MTHFR (mutação termoestável homozigótica) (raro)
	Deficiência de CBS (heterozigóticos) (0,5-1,5%)
	Defeito de CBS (homocistinúria – homozigóticos) (raro)
	Deficiência funcional de sintase metionina (rara)
Causas nutricionais	
	Deficiência de ácido fólico
	Deficiência de vitamina B12
	Deficiência de vitamina B6
	Excesso de proteína animal rica em metionina
Transtornos sistêmicos	
	Doença renal
	Câncer
	Hipotireoidismo
	Psoríase
	Diabetes mellitus
	Fase aguda de infarto cerebral ou infarto do miocárdio
Fatores fisiológicos	
	Idade avançada
	Sexo masculino
	Menopausa
	Etnia
Drogas	
	Anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina)
	Contraceptivos orais
	Metotrexate
	Óxido nítrico
	Trimetropim
	Sulfasalazina
	Drogas redutoras de lipídios
Fatores do estilo de vida	
	Tabagismo
	Abuso de álcool
	Inatividade física
	Dieta

muito altos de Hcy, podendo os achados não serem generalizáveis aos seres humanos com elevação moderada de Hcy.

Acidente vascular cerebral

Uma meta-análise de 27 estudos casos-controle transversais feita por Boushey et al¹² demonstrou que a Hcy era um fator de risco independente para doença cerebrovascular, com um incremento do sumário do *odds ratio* de 1,9 por 5 µmol/L na homocisteína plasmática. Uma meta-análise mais recente relatou um *odds ratio* de 3,97 para doença cerebrovascular com um tHcy acima do nonagésimo quinto percentil.²⁰ Os resultados de estudos prospectivos têm sido mistos. De três estudos negativos, dois tiveram níveis sorológicos de tHcy surpreendentemente baixos.^{21,22} Apenas um tinha níveis dentro da média.²³ Dos estudos prospectivos que relataram uma associação positiva, Perry et al²⁴ encontraram uma tendência significativa a um risco aumentado de acidente vascular cerebral (AVC) com o aumento de tHcy, ao passo que o Women's Health Study²⁵ encontrou um risco aumentado de AVC e infarto do miocárdio somente em pacientes cujos níveis de homocisteína estavam pelo menos em 13.26 µmol/L. Nos estudos de Framingham²⁶ e Rotterdam,²⁷ o risco de todos os AVCs era significativamente maior para o mais alto, comparado com o mais baixo quartil de Hcy. O estudo de Rotterdam encontrou uma correlação positiva entre um aumento de tHcy e o risco de AVC, particularmente derrames lacunares, com um aumento de 7% para todos os infartos a cada 1 µmol/L de aumento na tHcy.

As diferenças nos achados acima podem ser devidas: i) à proporção de indivíduos com níveis elevados de Hcy (e.g., 25% no estudo de Framingham, mas somente 10% no finlandês (21)); ii) à idade da amostra, ainda que as evidências disso sejam mistas;²¹⁻²³ iii) a outros fatores de risco para doença vascular cerebral, tais como hipertensão, podem exercer um papel; iv) a fatores genéticos. No entanto, indivíduos com a mutação C677T MTHFR não parecem ter um risco aumentado para eventos isquêmicos,²⁸⁻³⁰ provavelmente devido ao fato de os níveis elevados de homocisteína aparecerem somente em presença de fatores ambientais, tais como deficiência de folato.

Há boas evidências epidemiológicas que sugerem que homocisteína elevada é um fator de risco significativo para infarto.

A prova conclusiva virá de ensaios de intervenção com o objetivo de examinar os efeitos da redução dos níveis de Hcy, tais como os ensaios VITATOPS e VISP.

Demência vascular (DVa)

A associação da Hcy com infarto poderia torná-lo também um fator de risco para DVa, e isso foi examinado empiricamente em pelo menos sete estudos,³¹⁻³⁷ ainda que em nenhum deles o diagnóstico tenha sido confirmado pelo exame neuropatológico. Um estudo examinou um grupo clinicamente homogêneo de pacientes idosos com encefalopatia vascular subcortical e encontrou que a tHcy era um fator de risco mais forte que idade, hipertensão, diabetes ou tabagismo, com um *odds ratio* de 5,7 (IC 95% 2,5-12,9).³² A relação de Hcy com aumento de doenças de pequenos vasos nesse estudo não foi confirmada por nosso próprio trabalho.³⁷ No entanto, em uma amostra mais jovem da comunidade (60-64 anos) encontramos que a Hcy era um determinante significativo de hiperintensidades profundas, mas não periventriculares.³⁸ Um estudo sobre pacientes com doença de Alzheimer relatou um *odds ratio* para leucoaraiose de 1,40 para cada aumento de 5 µmol/L nos níveis de Hcy.³⁹ O papel da Hcy na doença microvascular cerebral é, portanto, incerto e necessita de mais estudos. Níveis elevados de homocisteína foram relatados em pacientes com DVa diagnosticada pelos critérios do NINDS-AIREN comparada com os controles.³⁴ Outro estudo também encontrou níveis significativamente mais altos de homocisteína em pacientes de clínicas de memória com demência vascular, demência de Alzheimer e *dismênia* (dysmen-tia) comparados com aqueles somente com déficit de memória subjetiva, com os altos valores vistos no grupo com demência vascular.³³

Demência de Alzheimer (DA)

O fato de que Hcy possa ser relacionado à doença neurodegenerativa é um achado intrigante apoiado por muitas linhas de evidência. De 10 estudos transversais que examinaram a associação entre DA e níveis de Hcy,^{33,34,40-47} oito relataram níveis de Hcy mais altos em pacientes com DA, quando comparados com controles. Vários autores demonstraram uma

Tabela 2 - Mecanismos patogênicos para o efeito de alta homocisteína no cérebro.

Risco aumentado de doença e lesão cerebrovascular	Prejuízo à vasodilatação endotélio-dependente Prejuízo à atividade ativadora do plasminogênio tecidual Diminui a síntese de ADN endotelial Diminui os níveis intracelulares de adenosina Promove mediações inflamatórias como TNFα, RAGE e EN-RAGE Altera a expressão dos genes reguladores do crescimento e da diferenciação celulares Inibe o óxido nítrico sintetase Melhora a peroxidação lipídica Prejudica o potencial antioxidativo celular Aumenta a síntese de thromboxan A ₂ e diminui a síntese da prostaciclina, desta forma aumentando a agregação plaquetária Ativação dos fatores V, X, e XII e inibição dos anticoagulantes naturais Melhora a ligação da lipoproteína à fibrina
Neurotoxicidade direta	Estresse oxidativo aumentado, e potencial antioxidativo celular prejudicado Ativação de poli (ADP-ribose) polimerase (PARP) e depleção de NAD Ativação da caspase e apoptose neuronal Excitotoxicidade mediada por NMDA

correlação entre níveis de homocisteína e a gravidade do déficit cognitivo^{33,43,45} exceto nos pacientes muito idosos.⁴⁸ O relato de Clarke et al⁴² merece um comentário especial. Esses autores examinaram 164 pacientes com DA, com confirmação histológica em 76 deles, e encontraram que aqueles com tHcy na linha de base nos dois tercís superiores tinham significativamente mais atrofia do lobo temporal após três anos que os do tercil mais baixo. Tais resultados sugerem que níveis elevados de tHcy possam determinar o índice de progressão da doença. Um recente estudo transversal de Ressonância Magnética por Imagem (MRI) descreveu uma correlação similar entre altos níveis de homocisteína e atrofia cerebral em indivíduos idosos saudáveis, sugerindo a possibilidade de que a hiper-homocisteinemia seja neurotóxica.⁴⁹ Outro relato do estudo de Framingham foi de que o risco de desenvolver demência (RR 1,3 [IC 95%, 1,1-1,6]) e especificamente DA (RR 1,9; [IC 95%, 1,2-3,0]) durante um período de acompanhamento médio de oito anos foi de quase o dobro entre aqueles cujos níveis de homocisteína estavam acima de 14 $\mu\text{mol/L}$.⁵⁰ Nesse estudo, o risco de DA aumentou em 40% para cada aumento de 5 $\mu\text{mol/L}$ de tHcy, depois do ajuste das variáveis de confusão. Esse achado é intrigante o bastante para recomendar mais estudos prospectivos e de intervenção, controlados com placebo para estabelecer definitivamente a relação entre Hcy e DA.

Déficit cognitivo

As evidências no sentido de que homocisteína elevada seja um fator de risco para déficit cognitivo em indivíduos não-demenciados permanecem controversas e limitadas pelo pequeno número de estudos. Os transversais^{33,37,51-54} relataram uma associação inversa entre níveis elevados de homocisteína e medidas de déficit cognitivo, mas os déficits diferiram em cada estudo. O estudo de Duthie et al⁵⁴ encontrou que a Hcy era responsável por aproximadamente 7-8% da variância na performance cognitiva em indivíduos idosos. No Sydney Stroke Study, encontramos que os níveis de Hcy estavam associados com déficit cognitivo, depois de feito o controle para idade e níveis de folato, bem acima do que podia ser detectado em doenças vasculares cerebrais visíveis por MRI e a associação era mais forte no quartil superior dos níveis de Hcy.³⁷ Dos estudos prospectivos, um não encontrou nenhuma associação entre homocisteína e déficit ou declínio cognitivo concorrente, avaliado pelo Mini-Mental State Examination (MMSE), após acompanhamento de quase três anos.⁵⁵ Outro estudo, utilizando uma bateria de testes cognitivos, encontrou uma associação entre tHcy e déficit cognitivo na linha de base, mas nenhum com declínio cognitivo após três e sete anos.⁵⁶ Um pequeno estudo (N=32) concluiu que altos escores de tHcy na linha de base predisseram declínio nos escores no MMSE após cinco anos.⁴³ Infelizmente, o declínio mediano no MMSE foi de um ponto, e a sensibilidade de uma pequena alteração nessa escala é pobre. Em resumo, os estudos transversais sugerem uma relação entre homocisteína e déficit cognitivo, mas as evidências de estudos longitudinais não são consistentes.

Depressão

A relação entre depressão e vitaminas B, em particular o ácido fólico e a B12, foi de interesse por muito mais tempo que o foco na Hcy. Estudos que examinaram a associação entre homocisteína e os níveis vitamínicos do grupo B e depressão relataram achados não consistentes. Em dois grandes estudos de correlação, a associação com depressão foi encontrada com ácido fólico⁵⁷ e B12,⁵⁸ em vez de com os níveis de Hcy. O estudo de Bottiglieri et al⁵⁹ é interessante porque de 46 pacientes internados por depressão, cerca da metade possuía níveis elevados de homocisteína comparada com os controles, e somente alguns poucos indivíduos tinham baixos níveis de folato nas células vermelhas. Alguns indivíduos com altos níveis de homocisteína obtiveram escores mais graves na Escala de Depressão de Hamilton. Um estudo sobre depressão de início tardio⁶⁰ encontrou altas taxas de mutação C677T MHTFR nesse grupo comparado com a depressão de início precoce, mas não foram relatados altos níveis de tHcy.

Os números relativamente altos de pacientes deprimidos com deficiências sub-clínicas no grupo vitamínico B nesses estudos sugerem que eles podem resultar de anorexia associada à depressão em vez de estarem envolvidos na patogênese da depressão. É de se destacar que a deficiência em folato esteve associada com uma resposta pobre à medicação antidepressiva, sugerindo que a potencialização com folato poderia melhorar a resolução da depressão. Um estudo examinou o efeito do folato como auxiliar da medicação antidepressiva suplementando a fluoxetina com 0,5 mg de ácido fólico em um ensaio placebo-controlado aleatorizado.⁶¹ Somente as mulheres demonstraram melhora significativa com essa combinação. A diminuição na Hcy plasmática em mulheres tomando folato e fluoxetina relacionou-se com a melhora, ao passo que os níveis de B12 não estiveram associados à resposta clínica. Os autores especularam sobre se a resposta diferenciada das mulheres à suplementação com folato poderia ser atribuída à necessidade de uma quantidade maior pelos homens para alterar significativamente seus níveis de folato e de Hcy. Em resumo, ainda que nenhum estudo prospectivo tenha sido realizado, existem evidências de que o status do folato e da Hcy predigam a gravidade da depressão e a resposta ao tratamento antidepressivo e que a suplementação de folato efetivamente melhora a resposta à fluoxetina. Também se sugeriu que a Hcy possa cumprir um papel nos elevados índices de mortalidade cardiovascular na depressão.⁶²

Alcoolismo

A hiper-homocisteinemia foi relatada no alcoolismo crônico.⁶³ Um recente estudo⁶⁴ sugeriu que a atrofia cerebral vista em pacientes com alcoolismo pode estar relacionada aos altos níveis de Hcy. Esse estudo transversal necessita de confirmação, preferivelmente em um desenho longitudinal.

Epilepsia

Pacientes com homocistinúria e altos níveis sorológicos de Hcy (50-200 $\mu\text{mol/L}$) têm convulsões em 20% dos casos,⁶⁵ mas essa relação com menores níveis de Hcy não foi estabelecida.

A administração de altas doses de Hcy a animais resulta em crises convulsivas.⁶⁶ Além disso, muitos anticonvulsivantes reduzem os níveis de ácido fólico e, dessa forma, elevam os níveis de Hcy e aumentam o risco de doença vascular e déficit cognitivo. Os altos níveis de Hcy em epiléticos também foram implicados nos efeitos teratogênicos dos anticonvulsivantes, levando à recomendação pela American Academy of Neurology⁶⁷ de que todas as mulheres em condições de engravidar e que estiverem tomando anticonvulsivantes consumam pelo menos 0,4 mg/dia de ácido fólico.

Doença de Parkinson

A hiper-homocisteinemia foi descrita em pacientes com doença de Parkinson (DP). Provavelmente é o resultado da formação de S-adenilhomocisteína durante o metabolismo da levodopa, i.e., é secundária ao tratamento com levodopa. A hiper-homocisteinemia é mais grave em pacientes com DP homocigóticos para a mutação C667T MTHFR,^{68,69} mas mesmo os heterocigóticos a têm mais do que aqueles sem a mutação.⁶⁹ Pacientes tratados com levodopa podem, portanto, ter um risco maior de déficit cognitivo e doença aterosclerótica, especialmente aqueles com o genótipo T/T. Além disso, se a homocisteína for neurotóxica, o tratamento com a levodopa pode piorar a degeneração nigroestriatal.

Conclusões

A partir da revisão feita, fica evidente que a Hcy é um aminoácido intrigante e que continuará a estimular a pesquisa neuropsiquiátrica. Seu papel na doença vascular está bem fundamentado, mas existem ainda algumas questões sobre seus efeitos neurotóxicos que requerem mais estudos. As melhores evidências advirão de estudos que tenham como objetivo examinar o efeito dos tratamentos que diminuem a Hcy. Já que a relação entre os níveis desse aminoácido com a patologia vascular e com o déficit cognitivo é linear, a faixa “normal” dos níveis de Hcy deve ser cuidadosamente analisada, pois níveis mais baixos podem ser vantajosos. A analogia aqui é com a pressão sanguínea e com o colesterol.

Felizmente, os níveis de Hcy podem ser facilmente reduzidos pela suplementação com ácido fólico e, numa menor escala, pela B12 e B6. Vários estudos demonstraram que a suplementação com folato é a forma mais efetiva de intervenção. A Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration⁷⁰ publicou uma meta-análise de 12 estudos envolvendo 1.114 indivíduos, e concluiu que o ácido fólico em doses entre 0,5 e 5 mg de folato por dia diminuiu os níveis de homocisteína em 25%, (IC 95%: 23-28%). Um estudo comparando doses de 0,2, 0,4, 0,6, 0,8 e 1,0 mg de ácido fólico por dia demonstrou redução máxima de Hcy com a dose de 0,8 mg.⁷¹ Ambos estudos relataram um efeito mais profundo

naqueles indivíduos com concentrações mais altas de homocisteína prévias ao tratamento e que doses de pelo menos 0,5 mg/dia de ácido fólico eram necessárias, sendo a betaína menos eficaz.⁷² A eficácia a longo prazo do ácido fólico para reduzir os níveis de Hcy não é completamente conhecida.

Os benefícios das vitaminas B12 e B6 são mais modestos. Uma meta-análise sobre o efeito da vitamina B12 sugeriu que uma dose de 0,02 a 1 mg/dia produziu uma redução adicional de Hcy de cerca de 7% (IC 95%: 3-10%), mas a vitamina B6 não teve efeito adicional.⁷⁰ Em um estudo aberto,⁷³ os efeitos da suplementação com folato e cobalamina em 33 pessoas com demência de leve a moderada foram estudados. Após dois meses quase todos os pacientes com tHcy elevada previamente ao tratamento tinham melhorado cognitivamente e comportamentalmente, ao passo que a maioria dos pacientes com tHcy normal previamente ao tratamento não melhoraram. O tratamento com ácido fólico encerra o risco de precipitar a degeneração combinada sub-aguda da medula espinhal em indivíduos com deficiência subclínica de vitamina B12. Isso pode ser evitado pela exclusão da deficiência de vitamina B12 antes do início da terapia com folato ou pela suplementação de ácido fólico com vitamina B12 em uma dose de 400 µg/dia ou maior. Tratamento crônico com vitamina B6 em doses maiores que 400 mg/dia pode causar neuropatia periférica sensorial. Nos EUA há um requisito obrigatório de que o trigo e os cereais sejam fortificados com 140 µg de ácido fólico por cada 100 g de farinha de trigo. Estima-se que a medida esteja associada a uma redução de 3% no risco de estenose arterial coronária associada à homocisteína.⁷⁴

Como deve essa informação influenciar a prática clínica atual? Recomendamos que os pacientes com infarto, sintomas de doença vascular cerebral, DA ou déficit cognitivo leve devam ser investigados para hiperhomocisteinemia, e altos níveis de Hcy sejam tratados com ácido fólico. Condições sabidamente associadas a altos níveis de Hcy (e.g., insuficiência renal, hipotireoidismo, alcoolismo etc.) devem ser tratadas de forma similar. A pesquisa populacional sobre hiperhomocisteinemia não pode ser justificada nesse estágio, ainda que, no estudo de Framingham 29% da coorte de idosos tiveram níveis acima de 14 µmol/L.⁷⁵ Novos estudos são necessários antes que isso possa ser recomendado. Embora o foco da fortificação dos cereais com ácido fólico ter sido até agora defeitos no tubo neural, o potencial de redução dos níveis de Hcy na população (76) deve também ser um fator na determinação da política governamental.

Agradecimentos

O Dr. S Reutens auxiliou na pesquisa da literatura e Angie Russell na preparação do artigo.

Referências

- Durand P, Prost M, Loreau N, Lussier-Cacan S, Blache D. Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. *Lab Invest* 2001;81:645-72.
- Finkelstein JD. The metabolism of homocysteine: pathways and regulation. *Eur J Pediatr* 1998;157:S40-4.
- Mudd SH, Finkelstein JD, Refsum H, Ueland PM, Malinow MR, Lentz SR, et al. Homocysteine and its disulfide derivatives: a suggested consensus terminology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1704-6.
- American Society of Human Genetics/American College of Medical Genetics Test and Technology Transfer Committee Working Group. ASHG/ACMG statement: Measurement and use of total plasma homocysteine. *Am J Hum Genet* 1998;63:1541-3.
- Kang SS, Wong PW, Susmano A, Sora J, Norusis M, Ruggie N, et al. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary artery disease. *Am J Hum Genet* 1991;48:546-51.
- Stein JH, McBride PE. Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease: pathophysiology, screening, and treatment. *Arch Intern Med* 1998;158:1301-6.
- Goyette P, Sumner JS, Milos R, Duncan AM, Rosenblatt DS, Matthews RG, et al. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nat Genet* 1994;7:195-200.
- Ma J, Stampfer MJ, Hennekens CH, Frosst P, Selhub J, Horsford J, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, plasma folate, homocysteine, and risk of myocardial infarction in US physicians. *Circulation* 1996;94:2410-6.
- Reutens S, Sachdev P. Homocysteine in neuropsychiatric disorders of the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:859-64.
- McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-28.
- Wilcken DEL, Wilcken B. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest* 1976;57:1079-82.
- Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-57.
- Tawakol A, Omland T, Gerhard M, Wu JT, Creager MG. Hyperhomocyst(e)inemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation* 1997;95:1119-21.
- Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, Hsieh CM, Haber E, Schlegel R, et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: A link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:6369-73.
- Riksen NP, Rongen GA, Blom HJ, Russel FGM, Boers GHJ, Smits P. Potential role for adenosine in the pathogenesis of the vascular complications of hyperhomocysteinemia. *Cardiovas Res* 2003;59:271-6.
- Hajjar KA. Homocysteine: a sulph'rous fire. *J Clin Invest* 2001;107:663-664.
- Harpel PC, Chang VT, Borth W. Homocysteine and other sulfhydryl compounds enhance the binding of lipoprotein(a) to fibrin: a potential link between thrombosis, atherogenesis, and sulfhydryl compound metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:10193-7.
- Kruman II, Culmsee C, Chan SL, Kruman Y, Guo S, Penix L, et al. Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. *J Neurosci* 2000;20:6920-36.
- Kim W-K, Pae Y-S. Involvement of N-methyl-D-aspartate receptor and free radical in homocysteine-mediated toxicity on rat cerebellar granule cells. *Neurosci Lett* 1996;216:117-20.
- Moller J, Nielsen GM, Tvedegaard KC, Andersen NT, Jorgensen PE. A meta-analysis of cerebrovascular disease and hyperhomocysteinemia. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;60:491-500.
- Alfthan G, Pekkanen J, Jauhiainen M, Pitkaniemi J, Karvonen M, Tuomilehto J, et al. Relation of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis* 1994;106:9-19.
- Verhoef P, Hennekens CH, Malinow R, Kok FJ, Willett WC, Stampfer MJ, et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of ischemic stroke. *Stroke* 1994;25:1924-30.
- Fallon UB, Elwood P, Ben-Shlomo Y. Homocysteine and ischaemic stroke in men: the Caerphilly study. *J Epidemiol Community Health* 2001;55:91-6.
- Perry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG et al. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* 1995;346:1395-8.
- Ridker TM, Manson JE, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH, et al. Homocysteine and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *JAMA* 1999;281:1817-21.
- Bostom AG, Rosenberg IH, Silbershatz H, Jacques PF, Selhub J, D'Agostino RB, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1999;131:352-5.
- Bots ML, Launer LJ, Lindemans J, Hoes AW, Hofman A, Witteman JC, et al. Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly: The Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 1999;159:38-44.
- Markus HS, Ali N, Swaminathan R, Sankaralingam A, Molloy J, Powell J, et al. A common polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene, homocysteine, and ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 1997;28:1739-43.
- Matsui T, Arai H, Yuzuriha T, Yao H, Miura M, Hashimoto S, et al. Elevated plasma homocysteine levels and risk of silent brain infarction in elderly people. *Stroke* 2001;32:1116-9.
- Lalouschek W, Aull S, Serles W, Schnider P, Mannhalter C, Pabinger-Fasching I. C677T MTHFR mutation and factor V Leiden mutation in patients with TIA/minor stroke. *Thromb Res* 1999;93:61-9.
- Chapman J, Wang N, Treves TA, Korczyn AD, Bornstein NM. ACE, MTHFR, Factor V Leiden, and APOE polymorphisms in patients with vascular and Alzheimer's dementia. *Stroke* 1998;29:1401-4.
- Fassbender K, Mielke O, Bertsch T, Nafe B, Froschen S, Hennerici M, et al. Homocysteine in cerebral macroangiography and microangiopathy. *Lancet* 1999;353:1586-7.
- Lehmann M, Gottfried CG, Regland B. Identification of cognitive impairment in the elderly: Homocysteine is an early marker. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:12-20.
- Leblhuber F, Walli J, Artner-Dworzak E, Vreko K, Widner B, Reibneggar G, et al. Hyperhomocysteinemia in dementia. *J Neural Transm* 2000;107:1469-74.
- Pollak RD, Pollak A, Idelson M, Bejarano-Achache I, Doron D, Blumenfeld A. The C677T mutation in the methyltetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene and vascular dementia. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:664-8.
- Yoo J-H, Choi G-D, Kang S-S. Pathogenicity of thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase for vascular dementia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1921-5.
- Sachdev P, Valenzuela M, Brodaty H, Wang XL, Looi J, Lorentz L, et al. Homocysteine as a risk factor for cognitive impairment in stroke patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;15:155-62.
- Sachdev PS, Wen W, Christensen H, Jorm A. The topography and determinants of white matter hyperintensities in a middle-aged community sample (Abstract S093-005). Eleventh Congress of the International Psychogeriatric Association, 17-22 August, 2003, Chicago, Illinois, USA.
- Hogervorst E, Ribiero HM, Molyneux A, Budge M, Smith D. Plasma homocysteine levels, cerebrovascular risk factors, and cerebral white matter changes (leukoaraiosis) in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2002;59:787-93.
- Fekkes D, van der Cammen TJM, van Loon CP, Verschoor C, van Harskamp F, de Koning I, et al. Abnormal amino acid metabolism in patients with early stage Alzheimer dementia. *J Neural Transm* 1998;105:287-94.
- Joosten E, Lesaffre E, Riezler R, Ghekiere V, Dereymaeker L, Pelemans W, et al. Is metabolic evidence for vitamin B12 and folate deficiency more frequent in elderly patients with Alzheimer disease? *J Gerontol Series A - Biol Sci & Med Sci* 1997;52:M76-9.
- Clarke R, Smith DA, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM, et al. Folate, vitamin B12, serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1998;55:1449-55.
- McCaddon A, Davies G, Hudson P, Tandy P, Cattell H. Total serum homocysteine in senile dementia of Alzheimer type. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13:235-9.

44. Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. The plasma homocysteine concentration is better than that of serum methylmalonic acid as a marker for sociopsychological performance in a psychogeriatric population. *Clin Chem* 2000;46:691-6.
45. Miller JW, Green R, Ramos MI, Allen LH, Mungas DM, Jagust J, et al. Homocysteine and cognitive function in the Sacramento area Latino study on aging. *Am J Clin Nutr* 2003;78:441-7.
46. Postiglione A, Milan G, Ruocco A, Gallotta G, Guiotto G, Di Minno G, et al. Plasma folate, vitamin B(12), and total homocysteine and homozygosity for C677T mutation of the 5,10-methylene tetrahydrofolate reductase gene in patients with Alzheimer's dementia. *Gerontology* 2001;47:324-9.
47. Miller JW, Green R, Mungas DM, Reed BR, Jagust WJ, et al. Homocysteine, vitamin B6, and vascular disease in AD patients. *Neurology* 2002;58:1471-5.
48. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Vettori C, Grossi G, Bargossi AM, et al. Elevated plasma homocysteine levels in centenarians are not associated with cognitive impairment. *Mech Ageing Dev* 2000;121:251-61.
49. Sachdev PS, Valenzuela M, Wang XL, Looi JC, Brodaty H, et al. Relationship between plasma homocysteine levels and brain atrophy in healthy elderly individuals. *Neurology* 2002;58:1539-41.
50. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, RB D'Agostino, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002;346:476-83.
51. Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J. Hyperhomocysteinemia associated with poor recall in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr* 2001;73:927-33.
52. Riggs KM, Spiro A III, Tucker K, Rush D. Relations of vitamin B12, vitamin B6, folate, and homocysteine to cognitive performance the Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr* 1996;63:306-14.
53. Budge M, Johnston C, Hogervorst E, de Jager C, Milwain E, Iversen SD, et al. Plasma total homocysteine and cognitive performance in a volunteer elderly population. *Ann NY Acad Sci* 2000;903:407-10.
54. Duthie SJ, Whalley LJ, Collins AR, Leaper S, Berger K, Deary IJ, et al. Homocysteine, B vitamin status, and cognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2002;75:908-13.
55. Kalmijn S, Launer LJ, Lindemans J, Bots ML, Hofman A, Breteler MM. Total homocysteine and cognitive decline in a community-based sample of elderly subjects: The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1999;150:283-9.
56. Kado D, Selhub J, Seeman TE. Plasma total homocysteine levels and cognitive function in older high functioning adults: Macarthur Studies of Successful Aging. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:S13.
57. Fava M, Borus JS, Alpert J, Nierenberg AA, Rosenbaum JF, Bottiglieri T, et al. Folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:426-8.
58. Penninx BW, Guralnik JM, Ferrucci L. Vitamin B(12) deficiency and depression in physically disabled older women: epidemiologic evidence from the Women's Health and Aging Study. *Am J Psychiatry* 2000;157:715-21.
59. Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, Toone BK, Carney MW, Reynolds EH, et al. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:228-32.
60. Hickie I, Scott E, Naismith S, Ward PB, Turner K, Parker G, et al. Late-onset depression: genetic, vascular and clinical contributions. *Psychol Med* 2001;31:1403-12.
61. Coppen A, Bailey J. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: A randomised, placebo controlled trial. *J Affect Disord* 2000;60:121-30.
62. Severus WE, Littman AB, Stoll AL. Omega-3 fatty acids, homocysteine, and the increased risk of cardiovascular mortality in major depressive disorder. *Harvard Rev Psychiatry* 2001;9:280-93.
63. Bleich S, Degner D, Kropp S, Ruther E, Kornhuber J. Red wine, spirits, beer and serum homocysteine. *Lancet* 2000;356:512.
64. Bleich S, Bandelow B, Javaheripoure K, et al. Hyperhomocysteinemia as a new risk factor for brain shrinkage in alcoholism: A volumetric MR imaging study. *Neurosci Lett (in press)*.
65. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985;37:1-31.
66. Kubva H, Folbergrova J, Mares P. Seizures induced by homocysteine in rats during oncogenesis. *Epilepsia* 1995;36:750-6.
67. Morrell MJ. Guidelines for the care of women with epilepsy. *Neurology* 1998;51:S21-7.
68. Yasui K, Kowa H, Nakaso K, Takeshima T, Nakashima K, et al. Plasma homocysteine and MTHFR C677T genotype in levodopa-treated patients with PD. *Neurology* 2000;55:437-40.
69. Kuhn W, Hummel T, Woitalla D, Muller T. Plasma homocysteine and MTHFR C677T genotype in levodopa-treated patients with PD (letter). *Neurology* 2001;56:281
70. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 1998;316:894-8.
71. Wald D, Bishop L, Wald NJ, Law M, Hennessy E, Weir D, et al. Randomized trial of folic acid supplementation and serum homocysteine levels. *Arch Intern Med* 2001;161:695-700.
72. Franken DG, Boers GH, Blom HJ, Trijbels FJ, Kloppenborg PW, et al. Treatment of mild hyperhomocysteinemia in vascular disease patients. *Arterioscler Thromb* 1995;14:465-70.
73. Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. Improvement of cognitive functions after cobalamin/folate supplementation in elderly patients with dementia and elevated plasma homocysteine. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:609-14.
74. Tucker KL, Mahnken B, Wilson PW, Jacques P, Selhub J. Folic acid fortification of the food supply: Potential benefits and risks for the elderly population. *JAMA* 1996;276:1879-85.
75. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993;270:2693-8.
76. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PW, Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999;340:1449-54.

Correspondência:

Perminder Sachdev
NPI, Prince of Wales Hospital, Barker Street
RANDWICK NSW 2031, Austrália
E-mail: p.sachdev@unsw.edu.au
