

Yuliana Postolaki



Hiperhomocisteínemia e Doença Vascular

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2015

Hiperhomocisteinemia e Doença Vascular

Hiperhomocisteínemia e Doença Vascular

Yuliana Postolaki

Hiperhomocisteínemia e Doença Vascular

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2015

Hiperhomocisteínemia e Doença Vascular

Yuliana Postolaki

Hiperhomocistínemia e Doença Vascular

Atestado de originalidade do trabalho,

(Yuliana Postolaki)

“Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre
em Ciências Farmacêuticas.”

Hiperhomocisteinemia e Doença Vascular

Sumário

O objetivo foi estudar a ligação entre a homocisteína (Hcy) e a doença vascular, assim como os possíveis danos na saúde que podem ser causados devido ao seu aumento.

O metabolismo da Hcy acontece através de duas vias: a via de transulfuração e a via de remetilação, sendo a coenzima tetra-hidrofolato (THF) e a S-adenosilmetionina (SAM) compostos importantes deste metabolismo. O piridoxal fosfato, um derivado de vitamina B6, é necessário para a atividade da cistationina β – sintase, e o tetra-hidrofolato e a vitamina B12 auxiliam a metilação da homocisteína a metionina.

A determinação da concentração da Hcy parece ser de vital importância porque o aumento desta pode provocar danos vasculares nos seres humanos difíceis de recuperar. Além disso, e como consequência destes danos, o aumento da Hcy pode danificar um variado conjunto de órgãos tais como, o coração (artérias), fígado, cérebro (nervos) e também as articulações, causando assim uma ampla variedade de doenças (doenças arteriais coronárias, AVC, doenças vasculares periféricas, doenças cerebrovasculares etc).

Assim, a hiperhomocisteinemia (HHcy) derivada logicamente do aumento da Hcy, não deve ser descurada. O controlo HHcy passa por uma alimentação equilibrada e um aporte correto de nutrientes e vitaminas.

Hiperhomocisteinemia e Doença Vascular

Abstract

This thesis was elaborated for the conclusion of Master Degree in Pharmaceutical Sciences. The subject was chosen taken into account the connection between hyperhomocysteinemia (HHcy) and vascular diseases. Thus described the importance of the homocysteine (Hcy) in the everyday life, its determination and possible damage to health that can be caused due to its increase.

It is described the metabolism of homocysteine (Hcy) through its two pathways: the pathway of transsulfuration and the pathway remethylation . Also mentioned was the importance of coenzyme tetrahydrofolate (THF) and *S*-Adenosyl methionine (SAM) in the metabolism of Hcy. The pyridoxal phosphate, a derivative of vitamin B6 is required for the activity of cystathionine β - synthase, and tetrahydrofolate and vitamin B12 assist the methylation of homocysteine to methionine.

The evaluation of Hcy it has vital importance because its increase may cause vascular damage of difficult recover. The increase of Hcy may damage several vital organs, such as the heart (arteries), liver, brain (nerves) and also articulations, causing a wide variety of diseases (coronary artery disease, stroke, peripheral vascular disease, etc).

The HHcy can't be neglected since it may have harmful health consequences. However it can be controlled by a balanced diet and a proper supply of nutrients and vitamins by which may be evidenced in the researched studies for the completion of this article.

Agradecimentos

A elaboração deste trabalho não teria sido possível sem a colaboração e empenho de diversas pessoas. Gostaria, por este facto, de expressar a minha gratidão a todos os docentes da UFP, pela sua dedicação, orientação e simpatia, principalmente à minha orientadora Prof. Dr.^a Cristina Almeida, que foi um grande apoio para a concretização deste trabalho e ao Prof. Dr. Pedro Barata, que tornou o quase impossível em possível!

Um especial obrigado ao meu namorado, pela dedicação e paciência incansável.

Agradeço também à minha família, por estarem sempre do meu lado, não sendo executável a concretização do meu curso sem o seu apoio.

Deixo também uma palavra de agradecimento aos meus amigos, em especial à Ana Paula e à Glória Almeida pela sua ajuda na concretização deste trabalho.

Obrigada a todos e nunca esquecerei o vosso apoio!

Dedicatória

Dedico este trabalho à minha família.

Índice

Sumário.....	V
Abstract.....	VI
Agradecimentos.....	VII
Dedicatória.....	VIII
Índice.....	IX
Índice de Figuras.....	XI
Índice de Tabelas.....	XII
Lista de Abreviaturas.....	XIII
I. Introdução.....	1
II. Desenvolvimento.....	5
1. Metabolismo da Homocisteína.....	5
i. Via de Transsulfuração.....	6
ii. Via de Remetilação.....	6
iii. A importância da coenzima Tetra-hidrofolato (THF).....	8
iv. S-Adenosilmetionina como o principal doador de grupo metilo.....	9
2. Doseamento da Homocisteína.....	11
3. Hiperhomocisteinemia (HHcy).....	11
i. Classificação da Hiperhomocisteinemia.....	12
4. Exemplos das doenças vasculares provocadas por Hiperhomocisteinemia.....	14

Hiperhomocisteínemia e Doença Vascular

5. Doenças cerebrovasculares provocadas pela hiperhomocisteínemia.....	19
III. Conclusão.....	24
Bibliografia.....	25

Índice de Figuras

Figura 1 - Cisteína (Wikipédia 2014)	1
Figura 2 – Metionina (Wikipédia 2014)	1
Figura 3 - Homocisteína (Wikipédia 2013).....	2
Figura 4 - Metabolismo da homocisteína (adaptado da referencia original Robinson, 2000; Cardoso, 2000).	6
Figura 5 - Metabolismo da homocisteína e a sua relação com as doenças aterotrombóticas (Neves, <i>et al.</i> , 2004)	8
Figura 6 - A síntese da THF a partir da vitamina B9 (Slide Player, 2005).	9
Figura 7 - Hiperhomocisteinemia e os danos vasculares (adaptado de Bioquímica Clínica, 2010).....	15
Figura 8 Anatomia da parede arterial (Wikipédia, 2015).....	16
Figura 9 - Trombose venosa (Trombose Venosa e Embolia Pulmonar, 2015)	18
Figura 10- Demência vascular (Demência vascular, 2014).....	21

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Fatores que podem provocar a HHcy (adaptado de Zhou *et al.*, 2014)..... 3

Hiperhomocisteinemia e Doença Vascular

Lista de Abreviaturas

5-MTHF - 5-metil-tetra-hidrofolato

AVC – Acidente vascular cerebral

CBS - Cistationina β -sintetase

Cys - Cisteína

Hcy - Homocisteína

HHcy – Hiperhomocisteinemia

HPLC - cromatografia líquida de alta pressão

LDL - Lipoproteínas de baixa densidade

MAT - Metionina-adenosiltransferase

Met - Metionina

MPTP - 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina

MS - Metionina sintetase

MTHFR - Metilenotetrahidrofolato redutase

SAM – S-adenosilmetionina

THF - Tetra-hidrofolato

I. Introdução

A cisteína (Cys), cuja estrutura química está apresentada na figura 1, é um dos componentes das proteínas dos seres vivos. Não é um aminoácido essencial, no entanto é sintetizado no organismo humano a partir da metionina (figura 2), via processo de transulfuração. Para isso acontecer, é necessário que haja uma quantidade suficiente de metionina (Bydlowski, *et al.*, 1998).

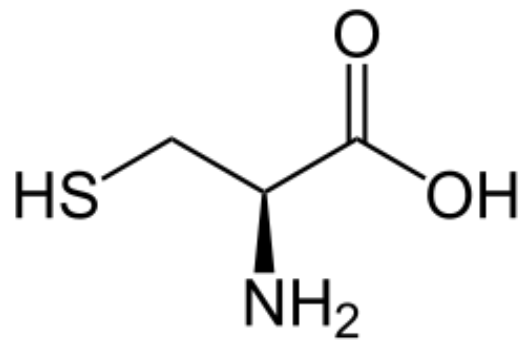


Figura 1 - Cisteína (Wikipédia 2014)

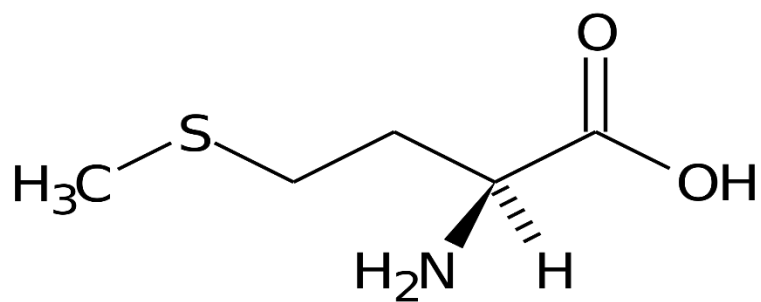


Figura 2 – Metionina (Wikipédia 2014)

Hiperhomocisteinemia e Doença Vascular

A homocisteína (Hcy) é um análogo do aminoácido natural cisteína, diferindo na sua cadeia lateral que contém um metileno adicional grupo (-CH₂-) antes do grupo tiol (-SH-). A Hcy é derivada da metionina proveniente da dieta sendo um metabólito intermediário na via que converte a metionina em cisteína. A figura 3 representa a estrutura química da Hcy.

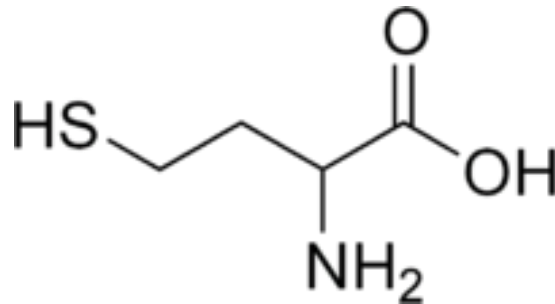


Figura 3 - Homocisteína (Wikipédia 2013).

O aumento da concentração plasmática da Hcy pode ser causada por diversos fatores tais como: fatores genéticos, fisiológicos, nutricionais, transtornos sistêmicos, fármacos e fatores associados ao estilo de vida (tabela 1). Este acontecimento vão dar origem a um quadro de hiperhomocisteinemia (HHcy) (Sachdev 2004).

A base molecular da ação da HHcy não foi claramente identificada, ela não vai só lesar as células que revestem vasos sanguíneos e aumentar o crescimento do músculo liso vascular como também eleva a agressão oxidativa. (Tymoczko *et al.*, 1948). A HHcy é um dos mais importantes fatores de risco para as doenças vasculares, coronárias e aterosclerose, favorecendo a instalação de placas de ateroma nas artérias elásticas e musculares, assim como pode também acometer vasos de todos os calibres com trombozes, tanto arteriais como venosas (Panico 2004).

Uma das causas genéticas mais comum de HHcy é uma mutação no gene que codifica a cistationina β-sintase, a enzima que combina a Hcy com a serina, para formar cistationina (intermediário da síntese da cisteína). Existem, no entanto, outras causas de HHcy (tabela 1). (Tymoczko *et al.*, 1948).

Hiperhomocisteinemia e Doença Vascular

Tabela 1 - Fatores que podem provocar a HHcy (adaptado de Zhou *et al.*, 2014).

Defeito genético	Deficiência das vitaminas	Outros fatores
Deficiência da Cistationina β -sintetase; Deficiência da 5,10-metilenotetrahidrofolato redutase; Metionina sintetase Defeitos genéticos no metabolismo da vitamina B12.	Falta de ácido fólico; Falta de Vitamina B6; Falta de Vitamina B12.	Idade; Sexo masculino; Fatores de estilo de vida (tabaco, café, abuso de álcool); Insuficiência renal crônica; Disfunção hepática; O lúpus eritematoso sistêmico; Cancro; Diabetes mellitus; Hipotireoidismo.

Estudos laboratoriais e ensaios clínicos demonstram que níveis elevados de Hcy podem estar diretamente relacionados com problemas neurológicos e relacionadas com deficiências em vitaminas, B12, ácido fólico ou a combinação de ambos (Ramin *et al.*, 2014).

A HHcy parece ser um fator de risco independente para doenças cerebrovasculares, doença coronária aguda, doença tromboembólica venosa e doença arterial periférica.

Segundo o Tymoczko *et al.* (1948), o tratamento com vitaminas são eficazes na redução dos níveis de homocisteína em algumas pessoas. Os tratamentos com vitaminas tornam máxima a atividade das duas vias metabólicas principais (serão referidas mais a frente) que processam a Hcy.

O objetivo do presente trabalho consiste primariamente em entender melhor o metabolismo da Hcy e a relação deste com a HHcy. Depois pretende-se fazer a descrição

Hiperhomocisteínemia e Doença Vascular

de algumas doenças causadas pela HHcy (principalmente as doenças vasculares), percebendo as causas das mesmas e as formas de tratamento e/ou prevenção.

A pesquisa foi feita utilizando informação disponível no intervalo de tempo de 1986 até 2015, utilizando as seguintes palavras-chave: Cisteína; Homocisteína; Hiperhomocisteínemia; Doenças Vasculares; Doenças Cerebrovasculares; Ácido Fólico; Vitamina B12; Vitamina B6.

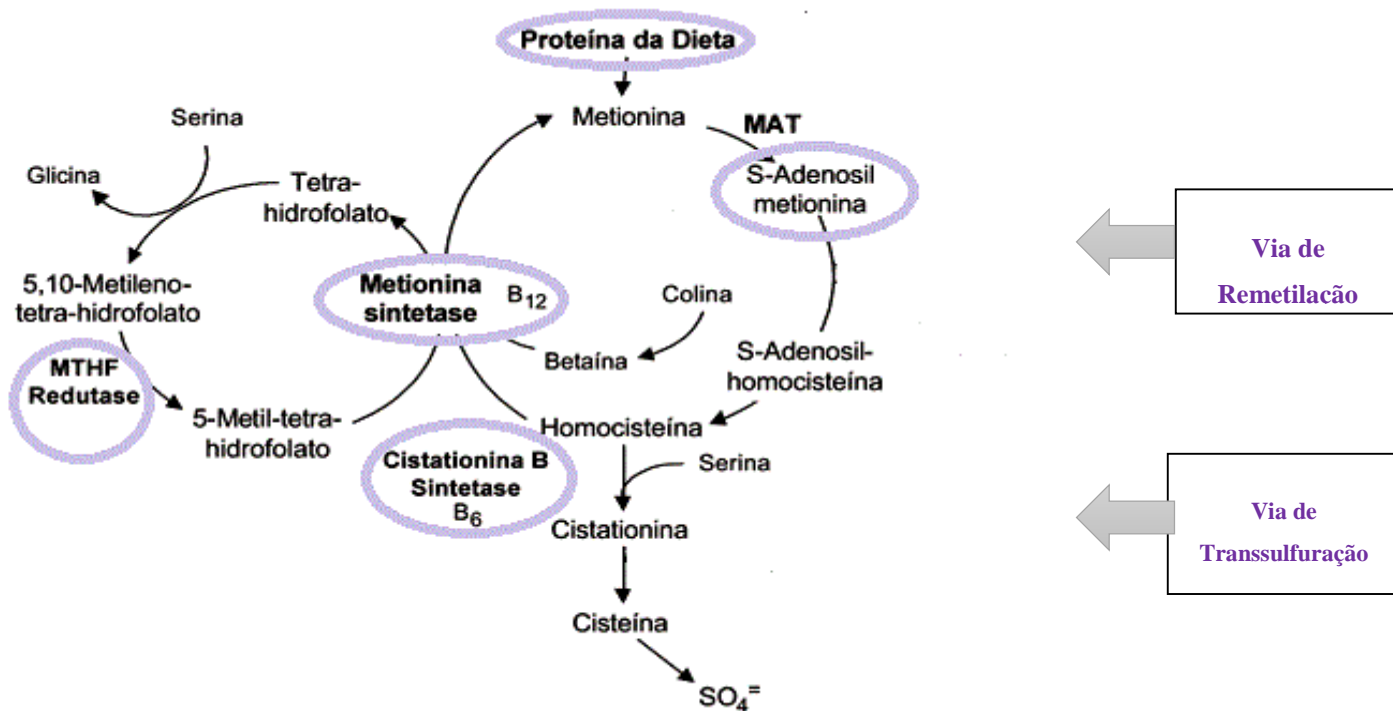
Os locais da pesquisa foram: PubMed, Google Académico, ScienceDirect e UpToDate, consulta de livros e dissertações fornecidos pelas bibliotecas da UFP e da ICBAS.

II. Desenvolvimento

1. Metabolismo da Homocisteína

Vincent Du Vigneaud descobriu em 1932 a Hcy (Duce et al., 1988). Hcy é um homólogo do aminoácido natural cisteína, com um peso molecular de 135,1g e com propriedades químicas semelhantes ao aminoácido natural cisteína. A Hcy é importante no metabolismo da metionina, no ciclo metil (via remetilação) e também participa na biossíntese da cisteína (via transulfuração).

A Hcy pode ter duas vias metabólicas: a remetilação a metionina e a transulfuração a cistationa (figura 4). O ciclo consiste na formação da Hcy a partir do metabolismo da metionina que por sua vez consiste na reciclagem do metiltetrahidrofolato (MTHF), o metabolismo da colina através da via betaína, a geração de precursores para reação de metilação (S-adenosilmetionina, SAM), e biossíntese de cisteína (Bydlowski, *et al.*, 1998).



Hiperhomocisteinemia e Doença Vascular

Figura 4 - Metabolismo da homocisteína (adaptado da referencia original Robinson, 2000; Cardoso, 2000).

i. Via de Transsulfuração

A transulfuração ocorre numa maior extensão na existência de sobrecarga de metionina (Met), (figura 4). A Met é convertida a S-adenosil metionina (SAM) pela enzima metionina-adenosiltransferase (MAT). O grupo metil libertado pela SAM pode ser transmitido a uma série de substratos como proteínas, DNA ou fosfolípidos. Em seguida, a SAM é metabolizada em S-adenosil- homocisteína, sendo esta depois hidrolisada a Hcy. A Hcy, condensa-se irreversivelmente com a serina para formar a cistationina e depois, é convertida à cisteína, envolvendo o catabolismo da Hcy a sulfato, sendo excretado posteriormente pela urina. A vitamina B6, ou piridoxal fosfato, é um cofator da enzima cistationina β - sintetase (C β S), estando esta envolvida na conversão de Hcy em cistationina, esta reação é alostérica e positivamente regulada pela SAM, promovendo a diminuição de excesso de Hcy, quando os níveis de metionina são altos, sendo SAM também dependente da vitamina B6, estimulando-se assim a via da transulfuração (Duce *et al.*, 1988; Bydlowski, *et al.*, 1998).

ii. Via de Remetilação

A Hcy formada a partir da metionina pode ser remetilada para regenerar a metionina, sendo esta reação catalisada pela enzima metionina sintetase (MS). Esta enzima requer como cofator a vitamina B12, sendo esta enzima encontrada em todas as células.

A forma circulante do folato reduzido é a 5-metiltetrahidrofolato (5-MTH). Este será convertido a tetrahidrofolato (THF) que, por sua vez, vai entrar nas células. Esta reação requer a redução da 5, 10 – metiltetrahidrofolato a 5-MTH, reação catalizada pela enzima MTHF redutase. Altos níveis de Met prejudicam a formação de 5-THF e indiretamente a síntese de Met a partir da Hcy (figura 4); (Cardoso., 2009). A reação com o 5-MTHF ocorre em todos os tecidos e é dependente de cobalamina (ou vitamina B12), enquanto a reação com a betaína ocorre, principalmente, no fígado e é independente de cobalamina.

Existem outras vias de remetilação que consiste também na conversão de Hcy em Met através da betaína (derivada da colina da dieta), atuando como dador de metil. A reação é catalizada pela betaína homocisteína metiltransferase, também dependente da vitamina

Hiperhomocisteinemia e Doença Vascular

B12. Esta via, por sua vez, não é bem conhecida como uma via de regeneração da Met em humanos.

Quando há um erro no metabolismo da Hcy (figura 5), algumas destas reações não se executam de forma eficaz e os compostos daí resultantes não são sintetizados corretamente dando origem, por exemplo, a doenças vasculares. No entanto, os mecanismos exatos pelos quais a HHcy promove as doenças vasculares não são totalmente conhecidos. Segundo os vários autores que foram consultados durante este trabalho, umas das causas que possa manifestar as doenças vasculares são a produção de radicais livres durante a oxidação da Hcy, dando origem a tiolactona e as outras formas ativas de oxigénio consideradas citotóxicas, tais como superóxido, peróxido de hidrogénio e radical hidroxila (figura 5), que por sua vez podem estar envolvidos no início da peroxidação lipídica e da oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL). A Hcy prejudica a expressão da peroxidase glutatona pelas células endoteliais, favorecendo a peroxidação lipídica. A HHcy estimula a proliferação de células musculares lisas e inibe o crescimento de células endoteliais, favorecendo a aterosclerose, através da inativação do óxido nítrico a partir dos peróxidos de lipídios produzidos pela oxidação da Hcy esta inativação deixa o endotélio mais vulnerável aos danos promovidos pela Hcy (Uehara *et al.*, 2005; Castro *et al.*, 2006; Selhub, 1999; Wijekoon *et al.*, 2007).

A maior parte da Hcy encontra-se associada a proteínas plasmáticas, como a albumina, e uma parte mais pequena encontrasse na forma livre. Por isso, a Hcy plasmática total é a junção de todas as formas livres e ligadas a proteínas (Cardoso, 2009).

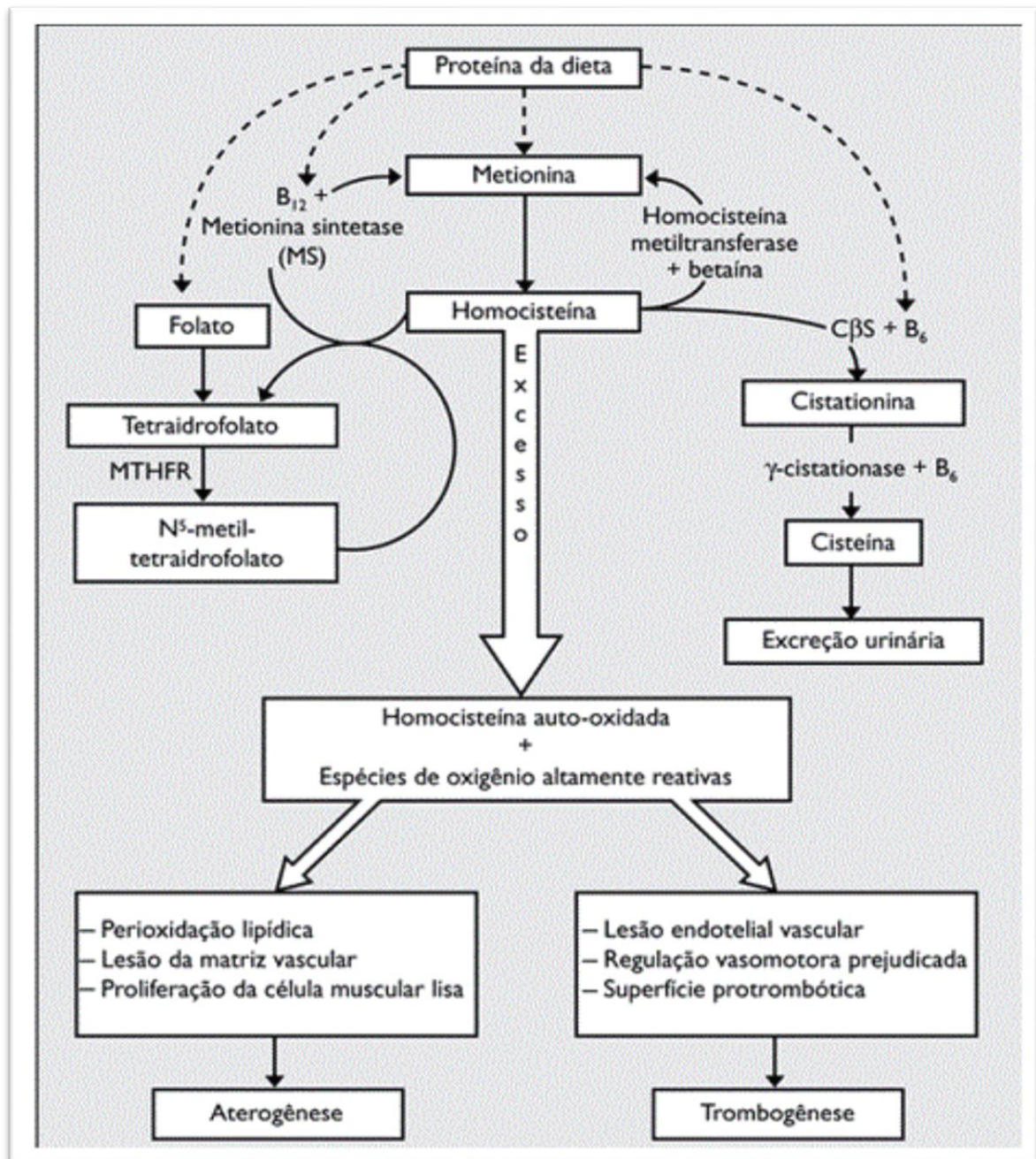


Figura 5 - Metabolismo da homocisteína e a sua relação com as doenças aterotrombóticas (Neves, *et al.*, 2004)

iii. A importância da coenzima Tetra-hidrofolato (THF)

A coenzima THF é derivada do ácido fólico (vitamina B9) e, uma vez que tem uma função enzimática catalítica, é fundamental para a síntese de muitos aminoácidos e nucleótidos (figura 6). Contém unidades monocarbonadas ativadas e consiste em três grupos: uma pteridina substituída, um p-aminobenzoato e uma cadeia de um ou mais glutamatos. O

Hiperhomocisteinemia e Doença Vascular

THF é obtido pelos mamíferos através da alimentação ou pelos microrganismos do tubo digestivo. Isto acontece devido à incapacidade dos mamíferos de conjugar o anel de pteridina às outras duas unidades.

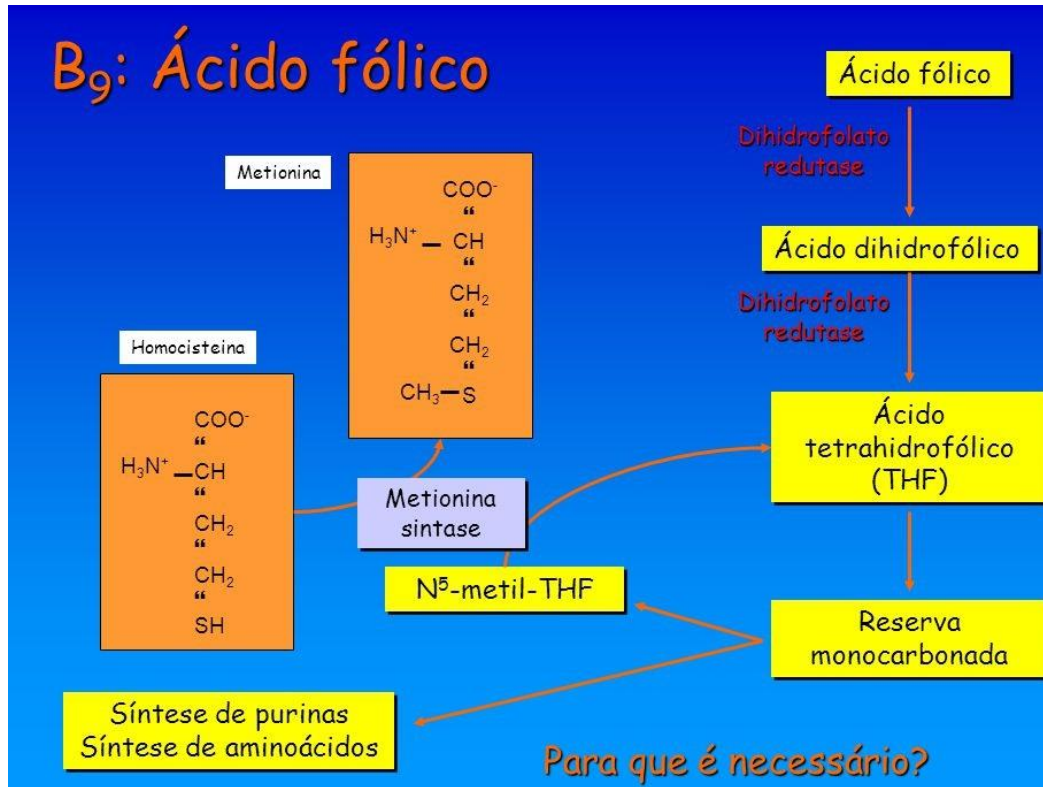


Figura 6 - A síntese da THF a partir da vitamina B9 (Slide Player, 2005).

O carbono transportado pela coenzima THF liga-se individualmente ao seu átomo de nitrogênio N-5 ou N-10, ou aos dois ao mesmo tempo. Esta unidade de carbono pode conter três estados de oxidação, no entanto a forma mais reduzida transporta um grupamento metilo e a forma intermediária, por sua vez, transporta um grupamento metileno. Formas mais oxidadas vão transportar um grupamento formila, forminino ou metenila (Tymoczko *et al.*, 1948).

iv. S-Adenosilmetionina como o principal doador de grupo metilo

A S-adenosilmetionina (SAM) é um cofactor enzimático envolvido na transferência de grupos metilo. É sintetizada a partir de adenosina tri-fosfato (ATP) e metionina, pela enzima MAT. Ocorre, assim, a transferência de uma adenosina do ATP para o átomo de enxofre da metionina, sendo a SAM considerada o doador ativador de grupo metil. O

Hiperhomocisteinemia e Doença Vascular

grupo metil da unidade de metionina é ativado pela carga positiva no átomo de enxofre adjacente, conferindo-lhe reatividade (Figura 4).

A formação da S-adenosil-homocisteína consiste na transferência do grupo metil de SAM para um recetor, ocorrendo de seguida a hidrólise da S-adenosil-homocisteína em Hcy e adenosina.

Como já foi referido, a regeneração da metionina pode acontecer pela transferência de um grupo metil do 5-metiltetra-hidrofolato para a Hcy, sendo esta reação catalisada pela MS (Tymoczko *et al.*, 1948; Halpern, 1997).

2. Doseamento da Homocisteína

A Hcy pode ser determinada em jejum (refletindo distúrbios na via da remetilação) ou após sobrecarga de metionina (refletindo distúrbios na via da transulfuração (Williams, 2001). A concentração normal da Hcy oscila entre 5-15 $\mu\text{mol/L}$ (Ganguly *et al.*, 2015). Os valores da Hcy variam principalmente com a idade e o sexo das pessoas. O valor de referência para Hcy plasmática diferenciando por sexo é de 6 a 12 $\mu\text{mol/L}$, para mulheres, e 8 a 14 $\mu\text{mol/L}$, para homens (Vannucchi *et al.*, 2009). Mulheres pós-menopausa podem apresentar níveis plasmáticos de Hcy acima do normal, quando comparados com mulheres pré-menopausa.

A Hcy plasmática pode ser quantificada por cromatografia de troca iônica com analisador de aminoácidos ou cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) (Kalani, *et al.*, 2014).

A avaliação dos aminoácidos plasmáticos por métodos de rotina pode não revelar Hcy devido ao alto grau de ligação às proteínas. No entanto, devido as baixas concentrações de proteínas, a análise de rotina dos aminoácidos na urina é bem-sucedida, daí o nome comum homocistenúria (descrita mis a frente). O método do diagnóstico preferencial é a Hcy total, avaliada no plasma e em seguida tratada com um agente redutor para libertar a Hcy ligada às proteínas. Os aminoácidos plasmáticos indicam um defeito na transulfuração ou remetilação, dependendo da presença ou ausência da híper-metionina no sangue. O valor normal de Hcy total no sangue é aceite até aproximadamente 15 $\mu\text{mol/L}$ e pode ser 50% maior entre 2 a 4 horas após uma carga horal de metionina. Uma carga padronizada de metionina (100mg/kg) pode identificar indivíduos com defeito parciais que poderiam aumentar sua suscetibilidade à doença vascular (Goldman *et al.*, 2014).

Existem outros métodos, como por exemplo, o imunoensaio de fluorescência polarizada, usados para o doseamento da Hcy plasmática. Estes são mais simples, mais rápidos, menos dispendiosos e igualmente fiáveis (Cardoso, 2000).

3. Hiperhomocisteinemia (HHcy)

HHcy foi detetada em diversas condições médicas tais como, problemas cardiovasculares, aterosclerose, enfarte do miocárdio, deficiência cognitiva, Parkinson, esclerose múltipla, epilepsia etc. Existem evidências laboratoriais e estudos clínicos que comprovam que Hcy

Hiperhomocisteínemia e Doença Vascular

tem um efeito tóxico nos sistemas vascular e nervoso (Rosenson, *et al.*, 2014; Ganguly *et al.*, 2015).

Segundo Kalani e col. (Kalani, *et al.*, 2014), a HHcy exerce um efeito tóxico sobre as células endoteliais, a estrutura da parede vascular e o sistema de coagulação do sangue.

Os níveis fisiológicos de Hcy em populações saudáveis são determinados principalmente pelos aportes de Met, folato e vitamina B12. Pensa-se que o café ou o excessivo consumo de álcool, tabaco e inatividade física, podem desempenhar um papel na modulação do nível plasmático de Hcy, embora essas evidências permanecem controversas. Uma dieta abundante em legumes, frutas e pão pode resultar na redução do nível plasmático de Hcy. (Venâncio *et al.*, 2004).

A redução da função renal, doenças crônicas como a psoríase grave, doenças hepáticas, alguns tipos de cancro e doença de Alzheimer, são situações patológicas que podem ser a causa do aumento de Hcy circulante. O uso de medicamentos, que interagem com o metabolismo do folato (os corticóides, ciclosporinas, anticonvulsivantes, diuréticos, vitamina B12 e o óxido nitroso), são fatores que, por sua vez, podem estar associados ao aumento da Hcy em humanos (Tabela 1) (Venâncio *et al.*, 2004).

Um das causas da HHcy são deficiências principalmente genéticas nas enzimas, tais como, CBS e MTHFR, que por sua vez são responsáveis pelas vias de remetilação ou transulfuração da Hcy. O aporte insuficiente de vitaminas B6, B12, colina e ácido fólico são fatores de risco, uma vez que estas possuem um papel importante como cofactores para as enzimas. Estas vitaminas também podem influenciar no fornecimento de grupos metilo e regular os percursos bioquímicos para processos de metilação (Tabela 1) (Kalani *et al.*, 2014; Ganguly *et al.*, 2015).

i. Classificação da Hiperhomocisteínemia

Como já foi referido, os níveis de Hcy em jejum, em indivíduos saudáveis, rondam entre 5-15 $\mu\text{mol/L}$. Concentrações acima destes valores são classificados como HHcy (Rosenson *et al.*, 2014; Ganguly *et al.*, 2015).

Hiperhomocisteinemia e Doença Vascular

A HHcy pode ser classificada (Iacobazzi, *et al.*, 2014; Ganguly *et al.*, 2015), de acordo com as suas concentrações, em:

- Moderada (15-30 $\mu\text{mol/L}$);
- Intermédia (31-100 $\mu\text{mol/L}$);
- Severa (>100 $\mu\text{mol/litro}$).

4. Exemplos das doenças vasculares provocadas por Hiperhomocisteinemia

A doença vascular inclui qualquer tipo de condição que afeta o sistema circulatório (veia, artéria ou o sistema linfático). A classificação é muito complexa, podendo afetar qualquer sistema ou órgão humano.

Dentro das doenças vasculares, as cardiovasculares representam a principal causa da morte em países desenvolvidos (Baggott *et al.*, 2015).

O acidente vascular cerebral (AVC) é a segunda principal causa de morte no mundo e a principal causa de incapacidade física e neurológica de adultos em muitos países (Ganguly *et al.*, 2015).

Contudo, existem outras doenças vasculares menos frequentes como, por exemplo, doença vascular periférica (doença arterial ou venosa), malformações congênitas (hemangiomas) e alterações vasculares no contexto de uma doença sistêmica (lúpus eritematoso sistêmico, diabetes mellitus) (Rosenson *et al.*, 2014; Ganguly *et al.*, 2015; Baggott *et al.*, 2015).

Segundo Vannucchi *et al.* (Vannucchi *et al.*, 2009), os mecanismos exatos pelos quais a HHcy favorece o desenvolvimento de doenças vasculares não são totalmente conhecidos. Pensa-se, no entanto, que a origem da lesão vascular, determinada pela HHcy, inclua maior adesividade plaquetária e aumento da oxidação do LDL-colesterol com deposição na parede vascular e ativação direta da cascata da coagulação (figura 7).

Hiperhomocisteinemia e Doença Vascular

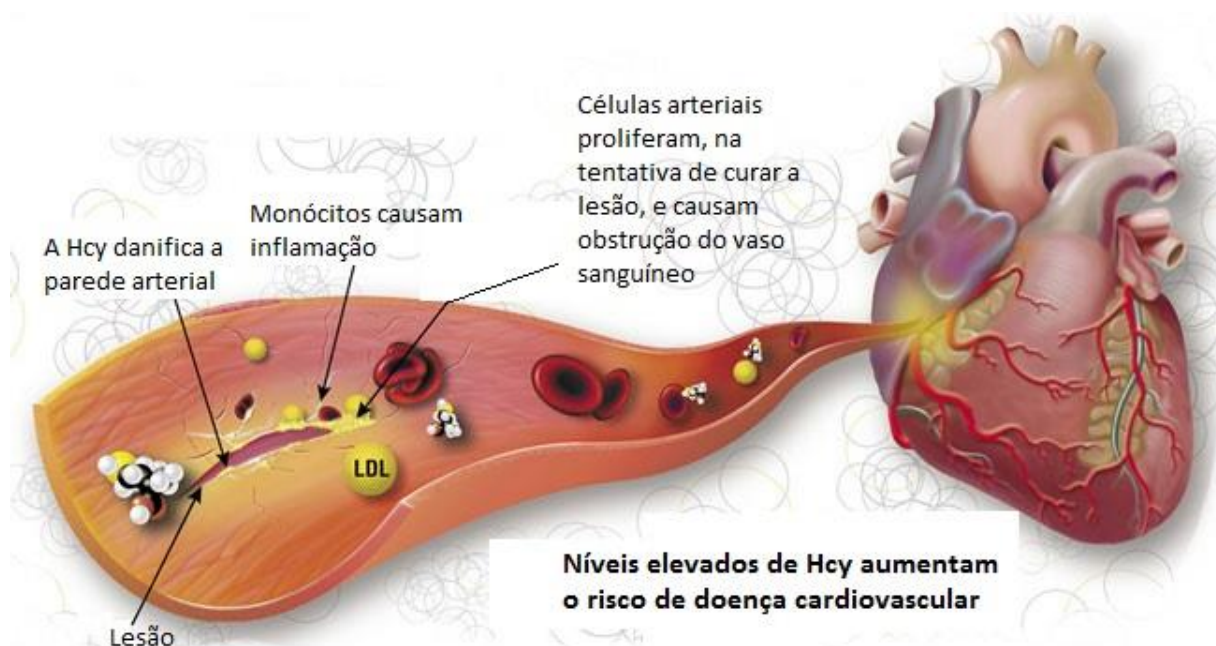


Figura 7 - Hiperhomocisteinemia e os danos vasculares (adaptado de Bioquímica Clínica, 2010)

- **Hiperhomocisteinemia e Aterosclerose**

Os elevados níveis de Hcy plasmática têm sido associados a uma taxa de mortalidade cardiovascular aumentada.

O mecanismo pelo qual a Hcy está ligada à ocorrência de eventos cardiovasculares continua controverso, embora se acredite que ela contribua para o surgimento da disfunção endotelial contribuindo, assim, para o processo aterosclerótico (Amorim et al., 2011; Zhou *et al.*, 2014).

A Hcy tem efeito primário patogênico e propriedades protombóticas. As características histopatológicas da doença vascular induzida pela Hcy inclui espessamento da íntima vascular, ruptura da lâmina elástica, hipertrofia muscular, agregação marcada das plaquetas e formação do trombo oclusivo e enriquecido das plaquetas (figuras 7 e 8) (Rosenson *et al.*, 2014).

Um dos mecanismos pelo qual a Hcy induz a doença vascular nomeadamente, a aterosclerose, é o seguinte: a tiolactona, que é um dos metabolitos da Hcy (formada quando a Hcy perde uma molécula de água), combina-se com a LDL colesterol para

Hiperhomocisteinemia e Doença Vascular

produzir agregados que são captados pelos macrófagos vasculares na íntima arterial. Os lípidos deste acumulado celular ficam depositados em placas ateroscleróticas (Rosenson *et al.*, 2014).

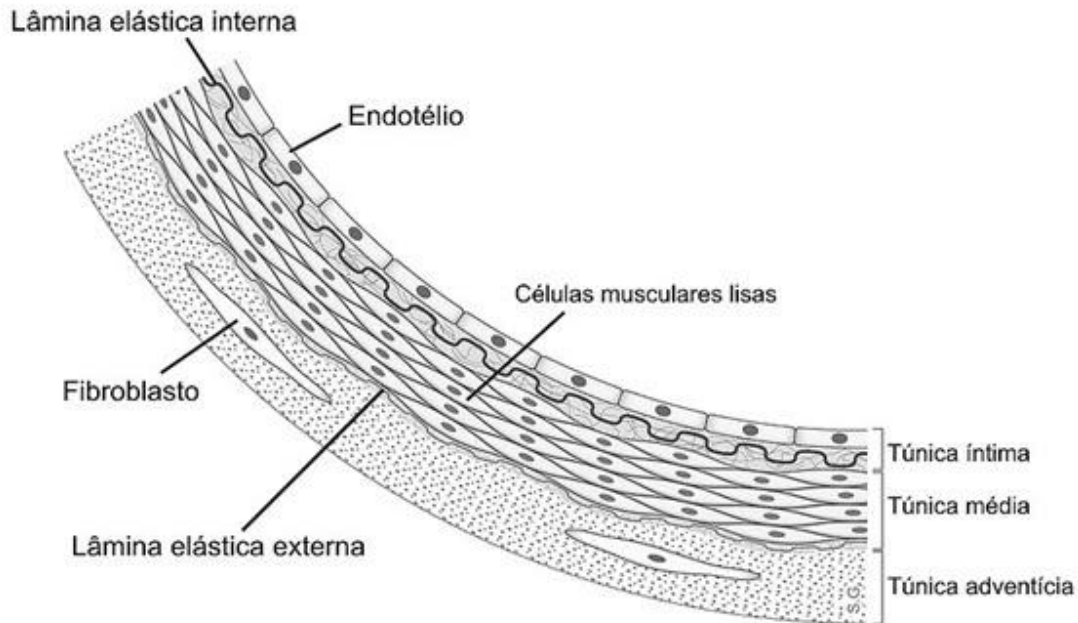


Figura 8 Anatomia da parede arterial (Wikipédia, 2015).

- **Hiperhomocisteinemia e doença Cardiovascular (Enfarte miocárdio agudo)**

Vários efeitos protrombóticos da Hcy têm sido demonstrados em doentes com síndromes coronárias agudas: diminuição do ativador do plasminogenio tecidual nas células endoteliais, ativação dos fatores VIIa e V, inibição da proteína C, aumento da viscosidade sanguínea e diminuição da atividade antitrombótica endotelial devido às alterações na função da trombomodulina (Rosenson *et al.*, 2014).

- **Hiperhomocisteinemia e Acidente Vascular Cerebral**

Um acidente vascular cerebral (AVC) pode ser tanto um evento isquêmico ou hemorrágico que perturba o fluxo sanguíneo para uma parte do cérebro, através da oclusão ou ruptura de um vaso sanguíneo. Estudos clínicos demonstraram que HHcy é um marcador pré-clínico de acidente vascular cerebral. Uma revisão dos dados clínicos sobre

Hiperhomocisteinemia e Doença Vascular

a relação entre HHcy e trombose relacionada ao acidente vascular cerebral revelou uma associação positiva em oito de cada dez estudos (Ganguly *et al.*, 2015).

O aumento do nível plasmático de Hcy foi associado a um aumento gradual do índice de pulsatilidade em todas as artérias intracranianas. Uma Hcy superior a 15,0 $\mu\text{mol/L}$ é significativamente associada com a progressão do arco aórtico ateromatoso, que é um fator de risco em AVC (Ansari *et al.*, 2014; Ganguly *et al.*, 2015).

Uma vez que HHcy pode ser gerado por uma deficiência de vitamina (ácido fólico, vitamina B12, ou B6), suplementos vitamínicos podem ser a opção para o tratamento da condição, com a expectativa de reduzir o risco de morbidade, nomeadamente com AVC. Um dado consistente a partir de ensaios clínicos é que a suplementação com ácido fólico é o agente mais eficaz para reduzir HHcy. Suplementação de vitamina B12 confere uma vantagem menor, enquanto a suplementação de vitamina B6 não demonstrou qualquer benefício adicional (Ganguly *et al.*, 2015).

Suplementos vitamínicos diários com ácido fólico entre 400-1.000 mg, vitamina B12 entre 400-600 mg, e vitamina B6 entre 2-10 mg têm sido sugeridos como profilaxia primária para indivíduos com doença cerebrovascular e HHcy. No entanto, relatos de efeitos terapêuticos convincentes deste regime para a prevenção do AVC, têm sido ambíguos ou inexistentes (Ansari, *et al.*, 2014).

- **Trombose**

A coagulação do sangue previne a perda de sangue levando à formação de um coágulo, sendo este constituído por plaquetas e glóbulos vermelhos.

Vários fatores serão responsáveis pela coagulação do sangue a nível dos vasos sanguíneos: lesões nas paredes dos vasos (mais problemático a nível arterial); abrandamento da corrente sanguínea (decorrente da imobilidade) e mudanças na composição do sangue (decorrente de tratamentos oncológicos, por exemplo) que ativam a coagulação (estes dois últimos mais associados a problemas a nível venoso). A figura 9 serve como exemplo de trombose venosa nas pernas.

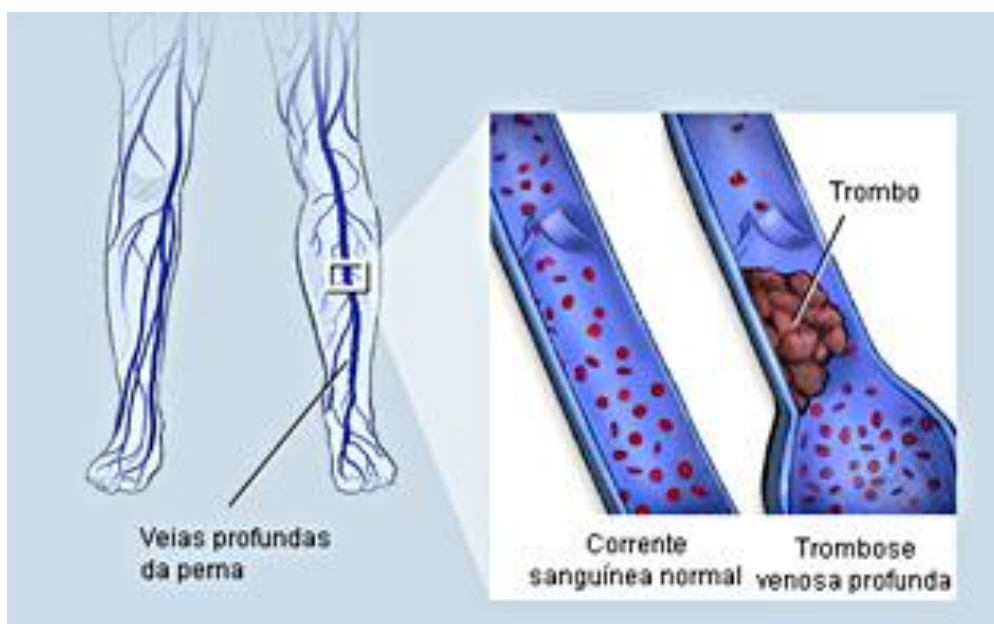


Figura 9 - Trombose venosa (Trombose Venosa e Embolia Pulmonar, 2015)

A ativação de fatores de coagulação V e XII, induzida pela Hcy, pode contribuir para a predisposição trombótica da HHcy. A ativação do fator V é também indiretamente mediada e atribuída à indução, pela Hcy, de uma protease ativadora do fator V. O mecanismo da proteína C para a inativação dos fatores V e VIII é impedido em células endoteliais tratadas com Hcy. Isto é atribuído à possível ação da Hcy como um inibidor competitivo da ligação da trombina com a trombomodulina. Estudos mais recentes sugerem que a Hcy reduz diretamente a expressão de trombomodulina em células endoteliais, com a consequente inibição da atividade da proteína C. Entretanto, as atividades dos fatores de coagulação não estão evidentemente aumentados em pacientes com homocistinúria (Ansari, *et al.*, 2014).

- **Homocistinúria**

Apesar da homocistinúria não ser uma doença ao nível vascular, é importante ser mencionada. Ela acontece, devido a um erro no metabolismo da Hcy, que pode ser causado por uma deficiência de diferentes enzimas, a mais frequente é a deficiência de CBS. Por isso, vai haver um excesso de alguns aminoácidos, como a Hcy e Met, enquanto outros estão deficientes, como a cisteína (Atik *et al.*, 2009).

À deficiência da atividade da CBS pode ser causada por mutações (alterações hereditárias permanentes) no gene que codifica essa enzima. Esta deficiência é uma doença genética

Hiperhomocisteinemia e Doença Vascular

de hereditariedade autossômica recessiva, o que significa que os pais são portadores de mutações neste gene, mas não sofrem dos efeitos da deficiência enzimática. Se ambos os pais transmitem a mutação ao filho, este terá uma homocistinúria.

A homocistinúria é diagnosticada com base na apresentação clínica, pela análise de aminoácidos no sangue e na urina que mostram a alta concentração de Hcy e Met e concentração baixa de cisteína. Faz-se através do teste do pezinho.

Um dos tratamentos para homocistinúria é evitar a acumulação de Hcy. Isto pode acontecer através do aumento da vitamina B12, ácido fólico e a vitamina B6 para garantir que a conversão de Hcy em metionina seja possível ou adicionar betaína para garantir essa transformação por outra via (conforme foi explicado no metabolismo da Hcy) (Atik *et al.*, 2009).

5. Doenças cerebrovasculares provocadas pela hiperhomocisteinemia

A HHcy apesar de ser responsável por várias doenças vasculares provoca também lesões ao nível cerebrovascular.

Existem muitos estudos e uma variedade de artigos sobre estas doenças, sendo importante citar a gravidade que possam provocar algumas delas e o seu mecanismo de ação.

Um das destas doenças são: Deficiência Cognitiva Leve; Doença do Parkinson; Epilepsia, Demência etc., sendo estas descritas mais a frente.

- **Hiperhomocisteinemia e Deficiência Cognitiva Leve**

Estudos clínicos têm demonstrado que a HHcy está associada à transição de ser cognitivamente saudável para desenvolver demência e que HHcy é um fator de risco no declínio do desempenho cognitivo em idosos normais e em pacientes com doença de Alzheimer. No entanto não existe um consenso no que diz respeito à relação da Hcy e a função cognitiva, como se poderá verificar no estudo do McMahan, mais a frente. A correlação entre a função do hipocampo e HHcy foi demonstrada, tendo em conta o declínio da função cognitiva. Um estudo controlado revelou uma correlação positiva entre a presença de HHcy e a taxa de atrofia cerebral em idosos com deficiência cognitiva leve. O consumo de ácido fólico exerce efeitos protetores, prevenindo ou retardando o processo

Hiperhomocisteínemia e Doença Vascular

de atrofia do cérebro associada com HHcy. Por outro lado, níveis plasmáticos anormais de ácido fólico, B12, e Hcy estão associados com o declínio da função cognitiva em pacientes idosos com perturbações cognitivas e pacientes com Alzheimer (Ansari *et al.*, 2014).

McMahon e seus colegas (Ansari, *et al.*, 2014) realizaram um estudo durante 2 anos, envolvendo 276 participantes saudáveis com idade mínima de 65 anos, que tinham concentrações de Hcy plasmático de pelo menos 13 $\mu\text{mol/L}$. O tratamento de redução Hcy compreendia um suplemento diário de ácido fólico (1000 μg), vitamina B12 (500 μg) e vitamina B6 (10 μg). As capacidades cognitivas foram testadas no início do estudo e após primeiro e segundo ano de tratamento, com os efeitos do tratamento ajustados para sexo e educação. Embora uma redução significativa da Hcy tenha sido observada no grupo tratado com agentes de redutores de Hcy, o ensaio não mostrou diferenças na cognição, entre os participantes não dementes com e sem tratamento (McMahon, 2006; Ansari *et al.*, 2014).

- **Hiperhomocisteínemia e a Demência**

A demência é a perda ou redução progressiva das capacidades cognitivas, de forma parcial ou completa, permanente ou momentânea, suficientemente importante a ponto de provocar uma perda de autonomia do indivíduo, alterando a percepção do meio (Annerbo *et al.*, 2006; Ansari *et al.*, 2014). É uma condição médica causada por distúrbios estruturais e funcionais irreversíveis do córtex cerebral, as suas conexões subcorticais, ou ambos. Segundo o artigo do Ansari e os seus colegas, demência foi estimada a afetar 5 a 20% dos indivíduos com mais de 65 anos, e sua incidência aumenta com a idade.

As observações clínicas revelaram que HHcy é frequentemente associada à demência. HHcy é um fator preditivo para a doença de Alzheimer, que é a causa mais comum de demência nos idosos. Os resultados de vários estudos clínicos prospectivos (Tyagi *et al.*, 2005; Kado *et al.*, 2005) indicam que HHcy é um fator de risco, não só para promover a demência, mas também para facilitar a atrofia do lobo temporal medial e da evolução da deficiência cognitiva leve em Alzheimer (Figura 10).

Hiperhomocisteinemia e Doença Vascular

A DEMÊNCIA VASCULAR

Hipertensão e outras doenças nos vasos podem causar declínio cognitivo

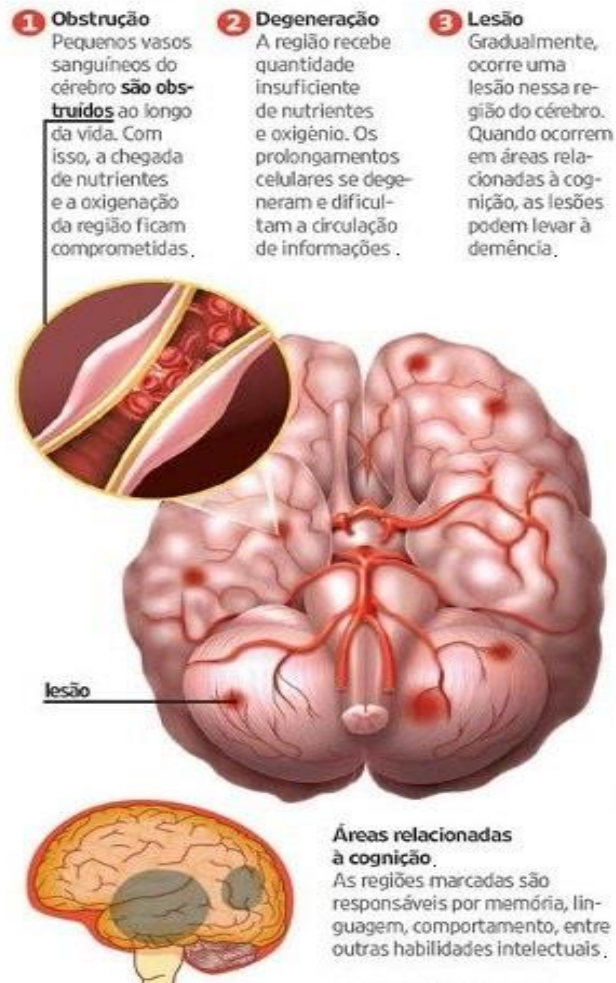


Figura 10- Demência vascular (Demência vascular, 2014)

- **Hiperhomocisteinemia e doença do Parkinson**

A doença de Parkinson é uma desordem neurodegenerativa progressiva que se caracteriza por tremores, instabilidade postural e rigidez e é devida à perda de neurónios dopaminérgicos na substância negra do mesencéfalo. A etiologia da doença de Parkinson ainda não está clara, mas os fatores inatos e ambientais incluindo o envelhecimento, genética, toxinas presentes em pesticidas, metais e outros tóxicos, assim como uma lesão cerebral traumática e deficiência de fatores tróficos, poderão desempenhar um papel no desenvolvimento desta doença (Singleton *et al.*, 2013). Fatores associados ao estilo de vida tais como o consumo de tabaco e café também poderão estar associados ao aparecimento da doença de Parkinson.

Hiperhomocisteínemia e Doença Vascular

Estudos clínicos recentes demonstraram que HHcy está presente em doentes com Parkinson e poderá estar envolvida na patogénese da doença. Neurónios dopaminérgicos humanos desenvolvidos em cultura e modelos animais são ferramentas úteis para o estudo da patogénese da doença do Parkinson. Ratos com uma dieta deficiente em folato apresentam HHcy e um aumento da sensibilidade para a neurotoxina MPTP *, bem como disfunção motora associada a Parkinson, sugerindo que HHcy aumenta a suscetibilidade de neurónios dopaminérgicos para danificar e acelerar aparecimento e progressão da doença (Blesa, *et al.*, 2012). O efeito adverso do HHcy em células dopaminérgicas nesses modelos de rato é melhorado por administração de folato e antioxidantes, tais como o ácido úrico. O aumento da suscetibilidade dos neurónios dopaminérgicos ao stresse oxidativo na presença de HHcy, sugere um mecanismo pelo qual o ácido fólico na dieta influencia o risco de doença de Parkinson. Contudo, vários estudos clínicos, relativamente à genética e fatores ambientais associados com HHcy e sua implicação na doença de Parkinson, não conseguiram apresentar provas para HHcy como um fator de risco para o desenvolvimento da mesma. A hipótese de que HHcy pode contribuir para a patogénese da doença do Parkinson, continua por confirmar (Ansari *et al.*, 2014).

* MPTP - 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina é uma neurotoxina que provoca sintomas da doença de Parkinson de forma permanente ao destruir os neuronios dopaminérgicos da substância negra do cérebro. Tem sido usado para estudar a doença em experiências animais (wikipedia, 2013).

- **Hiperhomocisteínemia e a Epilepsia**

A epilepsia é caracterizada por crises recorrentes não provocadas, sendo o resultado de atividade excessiva e anormal das células nervosas do córtex cerebral. Pode-se manifestar como uma convulsão, movimentos hipertónicos ou movimento estereotipado, distúrbios da sensibilidade, alteração da perceção ou perda de consciência (Ansari *et al.*, 2014)

A HHcy tem sido observada em doentes com epilepsia, mas esta pode também ser resultado dos efeitos adversos do uso crónico de drogas antiepilépticas tal como o ácido valpróico, topiramato e oxcarbazepina.

Gorgone e os seus colegas (Gorgone *et al.*, 2009) constataram que a taxa de atrofia cerebral foi maior em pacientes com epilepsia com HHcy, através de um estudo de ressonância magnética em 58 pacientes com epilepsia que tomam drogas antiepilépticas,

Hiperhomocisteinemia e Doença Vascular

em comparação com um grupo de controlo com características idênticas relativamente à idade e ao sexo. Eles concluíram que tanto Hcy como o uso de vários fármacos, contribuem para a atrofia do cérebro em doentes epiléticos (Gorgone *et al.*, 2009; Ansari *et al.*, 2014).

III. Conclusão

Hoje em dia, apesar da relativa falta de informação sobre a fisiopatologia da doença vascular causada pela Hcy, está claro que níveis plasmáticos elevados de Hcy são um fator de risco independente para a doença arterial coronária, doença vascular periférica, doença cerebrovascular e trombose venosa.

Pode-se concluir que a HHcy é uma alteração resultante de várias causas, tais como, defeitos congênitos nas enzimas envolvidas no metabolismo da Hcy, excesso de metionina na dieta, deficiências de vitaminas B6, B12, ácido fólico como também a idade e o sexo. Concentrações elevadas de Hcy inibem os mecanismos anticoagulantes do endotélio vascular e aumentam a formação de radicais livres favorecendo eventos vasculares.

A HHcy tem sido observada em muitas condições clínicas, incluindo vários distúrbios vasculares e neurológicos. Por este motivo foram descritas uma variedade de doenças, como as doenças vasculares: Aterosclerose, Enfarte Miocárdio Agudo, Acidente Vascular Cerebral e Trombose, e por sua vez as doenças cerebrovasculares: Deficiência Cognitiva Leve; Doença do Parkinson; Epilepsia e Demência.

Um simples teste ao sangue pode detetar facilmente os níveis elevados de Hcy, podendo ser essencial na prevenção ou no agravamento das doenças subjacentes à HHcy.

A suplementação combinada de ácido fólico, vitamina B12 e vitamina B6 pode ser utilizada na prevenção da HHcy.

Bibliografia

Amorim, K. S., Lopes, A.S., Pereira, I.A (2011). Impacto do exercício físico nos níveis de homocisteína, um fator de risco para aterosclerose: revisão sistemática. *Ver. Braz. Actv. Física & Saúde* (16) 1, pp: 70-75.

Annerbo, S., Wahlund, L.O, Lökk, J. (2006). The significance of thyroid-stimulating hormone and homocysteine in the development of Alzheimer's disease in mild cognitive impairment: a 6-year follow-up study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, (21), pp: 182-188.

Ansari, R.; Mahta, A.; Mallack, E.; Luo, J.J. (2014). Hyperhomocysteinemia and neurologic disorders: a review. *J Clin Neurol* 4, pp 281-288.

Atik, D. A.; Vanzin, C. S.; Sitta, A (2009). Níveis de Homocisteína e Metionina em Pacientes com Homocistinúria tratados ou não com Piridoxina, Ácido Fólico e Betaína. *X Salão de Iniciação Científica – PUCRS*, pp: 327-328.

Baggott J.E.; Tamura, T (2015). Homocysteine, iron and cardiovascular disease: a hypothesis. *Nutrients* 7, pp 1108-1118.

Bioquímica clínica (2010). **[Em linha]. Disponível em <http://bioquimica-clinica.blogspot.pt/2010/06/homocisteina-elevada-aumenta-risco-de.html> [Consultado em 25/03/2015].**

Blesa, J., Phani, S., Jackson-Lewis, V., Przedborski, S (2012). Classic and new animal models of Parkinson's disease. *J Biomed Biotechnol*, pp: 2012: 845618.

Brattstrom, L.; El Wilcken, D. (2000). Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect. *AM J Clin Nutr* 72, pp 315-23.

Bydlowski, S. P.; Magnanelli, A. C. ; Chamone, D. A. F (1998). Hiper-Homocisteinemia e Doenças Vaso-Oclusivas. *Arq Bras Cardiol* 1, pp 69-75.

Cardoso I.L. (2009). Homocisteína e a doença cardiovascular. *Rev. FCS-UFP* 6, pp. 198-206.

Hiperhomocisteinemia e Doença Vascular

Castro,R.,; Rivera,I.,; Blom,H.J. *et al.* (2006). Homocysteine metabolism, hyperhomocysteinaemia and vascular disease: an overview. *J. Inherit. Metab Dis.* 29, pp 3-20.

Demência vascular (2014) [Em linha]. Disponível em http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=dem%C3%A4ncia+vascular&lang=3 [Consultado em 16/04/2015].

Duce, A.M. et al (1988). S-adenosyl-L-methionine synthetase and phospholipid methyl-transferase are inhibited in human cirrhosis. *In Hepatology*, 8, pp. 65-68.

Fonseca, V.; Guba, S. C.; Fink, L. M. (1999). Hyperhomocysteinemia and endocrine system: implications for atherosclerosis and thrombosis. *In End Rev*, 5, pp. 738-759.

Ganguly P.; Alam S.F (2015). Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutrition Journal* 14, pp 14-6.

Goldman Cecil Medicina (2014). [Em linha]. Disponível em https://books.google.pt/books?id=cc6GBAAQBAJ&pg=PT4412&lpq=PT4412&dq=classifica%C3%A7%C3%A3o+da+homociste%C3%ADna+no+plasma+,+sangue+e+urina&source=bl&ots=xetn5CMi4t&sig=-6V14Lwv0-h-9I004PtfKEHtzx0&hl=pt-PT&sa=X&ved=0CE4Q6AEwB2oVChMIw_iJxMTuxgIVgYkNCh2x9ARB#v=onepage&q=classifica%C3%A7%C3%A3o%20da%20homociste%C3%ADna%20no%20plasma%20%2C%20sangue%20e%20urina&f=false [Consultado em 22/07/2015].

Gorgone, G., Caccamo, D., Pisani L. R., *et al.* (2009). Hyperhomocysteinemia in patients with epilepsy: does it play a role in the pathogenesis of brain atrophy? A preliminary report. *Epilepsia* 50, pp: 33-36.

Ho, P.I, Ortiz D., Rogers, E., Shea, T. B (2002), Multiple aspects of homocysteine neurotoxicity: glutamate excitotoxicity, kinase hyperactivation and DNA damage. *J Neurosci Res* (70), pp: 694-702.

Iacobazzi, V.; Infantino, V.; Castegna, A. *et al.* (2014). Hyperhomocysteinemia: Related genetic diseases and congenital defects, abnormal DNA methylation and newborn screening issues. *Molecular Genetics and Metabolism* 113, pp 27–33.

Hiperhomocisteinemia e Doença Vascular

Kado, D. M., Karlamangla, A. S., Huang, M. H., *et al.*, (2005). Homocysteine versus the vitamins folate, B6, and B12 as predictors of cognitive function and decline in older high-functioning adults: MacArthur Studies of Successful Aging. *Am J Med* 118, pp: 161-167.

Kalani, A., Kamat, P.K., Givvimani, S *et al.*, (2014) Nutri-epigenetics Ameliorates Blood–Brain Barrier Damage and Neurodegeneration in Hyperhomocysteinemia: Role of Folic Acid. *J Mol Neurosci* 52, pp 202–215.

McMahon, J.A., Green, T.J., Skeaff, C.M., *et al.*, (2006). A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. *n engl j med* 72, pp: 354-26.

Neves L. B., Macedo D. M., Lopes A.C. (2004) Homocisteína. *Bras Patol Med Lab* 40(5), pp 311-20.

Panico, M.D.B. (2004). Hiperhomocisteinemia e doença vascular. *J Vasc Br*, 3, pp 3-4.

Ramin, A.; Ali, M.; Eric, M. (2014). Hyperhomocysteinemia and Neurologic Disorders: a Review. *J Clin Neurol*, 10(4), pp. 281-288.

Robinson, K (2000). Homocysteine, B vitamins and risk of cardiovascular disease. *In Heart* 83, pp: 127-130.

Rodgers, G.M; Kane, W.H. (1986) Activation of endogenous factor V by a homocysteine-induced vascular endothelial cell activator. *J Clin Invest* 77, pp 1909-16.

Rosenson, R. S.; Kang, D.S (2014). Homocysteine. *Wolters Kluwer*, pp 1-10.

Sachdev, P (2004). Homocisteína e transtornos psiquiátricos. *Rev Br*, 1, pp. 50-6.

Sahin, S., Aksungar, F. B., Topkaya, A.E., *et al.*, (2007). Increased plasma homocysteine levels in multiple sclerosis. *Mult Scler* 13, pp: 945-946.

Selhub, J (1999). Homocysteine metabolism. *Annu Rev. Nutr.* 19, pp 217-246.

Singleton, A. B., Farrer, M. J., Bonifati, V (2013). The genetics of Parkinson's disease: progress and therapeutic implications. *Mov Disord* 28, pp: 14-23.

Hiperhomocisteinemia e Doença Vascular

Slide Player (2005). [Em linha]. Disponível em <http://slideplayer.com.br/slide/2271274> [Consultado em 16/03/2015].

Teunissen, C. E., Killestein, J., Kragt, J. J., *et al.*, (2008). Serum homocysteine levels in relation to clinical progression in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79, pp: 1349-1353.

Trombose venosa (2015) [Em linha]. Disponível em <http://www.roche.pt/portugal/index.cfm/produtos/equipamentos-de-diagnostico/informacao-diagnostico/siscardiovascular/trombose-embolia/> [Consultado em 16/04/2015].

Tyagi, S.C., Lominadze, D., Roberts, A. M (2005). Homocysteine in microvascular endothelial cell barrier permeability. *Cell Biochem Biophys* 43, pp: 37-44.

Uehara, S. K.; Baluz, K.; Rosa, G (2005). Possíveis mecanismos trombogênicos da hiperhomocisteinemia e o seu tratamento nutricional. *Rev. Nutr., Campinas* 6, pp: 743-751.

Vannucchi, H.; Melo, M. M (2009). Hiper-homocisteinemia e risco cardiometabólico. *Arq Bras Endocrinol Metab* 5, pp 542-544.

Venâncio, L.S.; Burini.; R.C.; Yoshida, W.B (2004) Hiper-homocisteinemia na doença arterial periférica. *J Vasc Br* 1, pp 31-7.

Wijekoon,E.P., Brosnan,M.E., Brosnan,J.T. (2007). Homocysteine metabolism in diabetes. *Biochem. Soc. Trans.* 35, pp 1175-1179.

Wikipédia (2013). [Em linha]. Disponível em <http://pt.wikipedia.org/wiki/Homociste%C3%ADna> [Consultado em 01/12/2014].

Wikipédia (2013). [Em linha]. Disponível em <https://pt.wikipedia.org/wiki/MPTP> [Consultado em 17/04/2015].

Wikipédia (2014). [Em linha]. Disponível em <https://it.wikipedia.org/wiki/Metionina> [Consultado em 20/07/2015].

Wikipédia (2014). [Em linha]. Disponível em <http://pt.wikipedia.org/wiki/Ciste%C3%ADna> [Consultado em 01/12/2014].

Hiperhomocisteinemia e Doença Vascular

Wikipédia (2015). [Em linha]. Disponível em <https://pt.wikipedia.org/wiki/Art%C3%A9ria> [Consultado em 1/07/2015].

Williams, R.H.; Maggiore, J.A.; Reynolds, R.D., *et al.* (2001) Novel approach for the determination of the redox status of homocysteine and other Amino thiols in plasma from healthy subjects and patients with Ischemic Stroke. *Clinical Chemistry* 6, pp 1031–1039.

Zhou, S.; Zhang, Z.; Xu, G (2014). Notable epigenetic role of hyperhomocysteinemia in atherogenesis. *Lipids in Health and Disease*. pp: 13-134.