

MÔNICA FORTE MELO DE ARAÚJO

FACULDADE NATALENSE PARA O DESENVOLVIMENTO DO RN
CENTRO VALERIA PASCHOAL DE EDUCAÇÃO
CURSO DE NUTRIÇÃO CLÍNICA FUNCIONAL

MÔNICA FORTE MELO DE ARAÚJO

**A relação do folato e da homocisteína com a Doença de
Alzheimer: uma revisão bibliográfica.**

Monografia apresentada ao curso de
graduação em Nutrição do Centro
Valeria Paschoal de Educação da
Faculdade Natálense para o
Desenvolvimento do RN como
requisito para conclusão do curso de
Nutrição Clínica Funcional

Orientadora: Prof.ª Dr.ª Ana Célia dos
Santos

NATAL
2008

NATAL
2008

MÔNICA FORTE MELO DE ARAÚJO

A relação do folato e da homocisteína com a Doença de Alzheimer: uma revisão bibliográfica.

Monografia apresentada ao curso de pós-graduação *Lato sensu* do Centro Valeria Paschoal de Educação da Faculdade Natalense para o Desenvolvimento do RN como requisito para conclusão do curso de Nutrição Clínica Funcional.

Orientadora: Prof^ª Dr^a Ana Célia dos Santos.

NATAL
2008

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela saúde e proteção para realizar todo este trabalho;

A meu pai, que me apoiou na realização do trabalho e toda a família, pela compreensão e ajuda nas dificuldades de necessidades;

A professora Anna Cláudia de Almeida, pela orientação e acompanhamento durante a realização do trabalho e a paciência;

A professora Dr.ª Ana Lúcia de Almeida, pela orientação e acompanhamento durante a realização do trabalho e a paciência;

"A idade não depende dos anos, mas sim do temperamento e da saúde; umas pessoas já nascem velhas, outras jamais envelhecem."

Tyron Edwards

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela saúde e proteção para realizar todo esse trabalho;

A meu pai, que me ajudou na organização do trabalho; e toda a família, pela compreensão e ajuda nos momentos de necessidades;

À professora Anna Cecília Queiroz de Medeiros pela bibliografia gentilmente cedida, que foi de extrema utilidade e importância;

À professora Dr^a Ana Célia dos Santos por toda a orientação, atenção, incentivo e ensinamentos dispensados ao longo do desenvolvimento do trabalho.

Palavras-chave: envelhecimento, Doença de Alzheimer, folclore e nutrição.

RESUMO

Com o aumento da expectativa média de vida, o envelhecimento populacional vem ocorrendo em um ritmo muito acentuado no mundo inteiro. No Brasil, a perspectiva é que em 2025 venha a ser o sexto país do mundo em número de idosos. Isso implica o surgimento de maior número de doenças crônicas. Já se sabe que muitos constituintes da dieta, dos macronutrientes às vitaminas, podem influenciar a função do cérebro. Hoje mais e mais pessoas tendem a desenvolver distúrbios de demência resultantes da perda neuronal, como a Doença de Alzheimer (D.A.). A incidência da doença tem se elevado muito nas últimas décadas, representa cerca de 70% do total de casos de demência em idosos. Caracteriza-se por perda progressiva da função intelectual e a manifestação principal é a perda de memória, e também síndromes demenciais específicas. Do ponto de vista neuropatológico apresenta no cérebro atrofia cortical difusa, grande número de placas senis e novos neurofibrilares, degenerações grânulo-vacuolares e perda neuronal. Por tudo isso é importante buscar fatores de risco para esta patologia e a homocisteína pode ser um deles. Recentes investigações sugerem que a hiperhomocisteinemia associada a níveis inadequados de algumas vitaminas do complexo B, como o folato pode contribuir com a deterioração cognitiva e D.A. O folato encontra-se de forma ampla na natureza, em quase todos os alimentos. A homocisteína é um aminoácido intermediário formado durante o metabolismo da metionina (aminoácido essencial) derivada das proteínas da dieta. Vários estudos têm demonstrado que uma ingestão adequada de folato pode contribuir para a diminuição dos níveis de homocisteína favorecendo a redução do risco de demência. Porém, mais estudos são necessários para especificar a quantidade segura de alimentos ou que deve ser suplementada para obter os benefícios encontrados.

Palavras-chave: envelhecimento, Doença de Alzheimer, folato e homocisteína.

ABSTRACT

With the increase in average life expectancy, the population ageing has occurred in a very strong accentuated way worldwide. In Brazil, the prospect is that in 2025 will be the sixth country in the world in number of elderly. This involves the emergence of a greater number of chronic diseases. We know already that many constituents of the diet, of macronutrients to vitamins, can influence the function of the brain. Today more and more people tend to develop disorders of dementia resulting from neuronal loss, such as Alzheimer's disease (A.D). The incidence of the disease has been very high in recent decades, represents about 70% of all cases of dementia in the elderly. It is characterized by progressive loss of intellectual function and the main manifestation is the loss of memory, and also specific dementia syndromes. From the neuropathological point of view presents diffuse cortical atrophy in the brain, a large number of senile plaques and neurofibrillary tangles, neurovacuolar degeneration and neuronal loss. For all that is important seek risk factors for this disease and the homocysteine may be one of them. Recent investigations suggest that hyperhomocysteinemia associated with inadequate levels of some of the B complex vitamins, such as folate, can contribute to the deterioration of the cognitive and A.D. The folate is so broad in nature, in almost all foods. The homocysteine is an intermediary amino acid formed during the metabolism of the methionine (essential amino acid) derived from the protein diet. Several studies have shown that an adequate intake of folate may contribute to decreased levels of homocysteine favoring the reducing of the risk of dementia. However, more studies are needed to specify the safe quantity of food or which shall be supplemented for the observed benefits.

Keywords: aging, Alzheimer's disease, folate and homocysteine.

1 INTRODUÇÃO	7
2 DESENVOLVIMENTO	9
2.1 ENVELHECIMENTO: ASPECTOS GERAIS E NUTRICIONAIS.....	9
2.2 PREVALÊNCIA, CONCEITO E FISIOPATOLOGIA DA D.A.	14
2.3 AÇÃO DA HOMOCISTEÍNA NO ORGANISMO	24
2.3.1 Conceitos e vias metabólicas	24
2.3.2 A homocisteína e o ácido fólico	27
2.3.3 Ações e tratamento da hiperhomocisteinemia	29
2.4. FOLATO NO ORGANISMO	31
2.4.1 Conceitos e caracterizações	31
2.4.2 Absorção, transporte e armazenamento	33
2.4.3 Fontes e função do ácido fólico	34
2.5 ESTUDOS RELACIONANDO FOLATO E HOMOCISTEÍNA NA DA.....	36
3 CONCLUSÃO.....	42
REFERÊNCIAS	43

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional é um fenômeno mundial, e isso vem ocorrendo em um ritmo muito acentuado e sem precedentes na história da humanidade (MAGNONI; KUKIER; OLIVEIRA, 2005). Segundo Lopes e Bottino (2002), a perspectiva é que, em 2025, o Brasil venha a ser o sexto país do mundo em número de idosos.

Com o aumento da expectativa média de vida da população, mais e mais pessoas atingem extremos de idade avançada e desenvolvem distúrbios de demência resultantes da degeneração e perda neuronal, como Doença de Alzheimer (DA). Esta área da neuropatologia tem atraído considerável atenção entre os pesquisadores, uma vez que o problema tende a se apresentar de maneira marcadamente crescente na próxima década (STEVENS; LOWE, 2002).

A demência é definida como a perda progressiva da função intelectual. A perda de memória é a manifestação principal, e síndromes demenciais específicas mostram tipicamente formas particulares de comprometimento de memória (ANDREOLI et al, 2002).

Segundo Domínguez e Matos (2005) os transtornos neurocognitivos associados com demências como a Doença de Alzheimer (D.A.), estão alcançando proporções epidêmicas à nível mundial, sendo causa do elevado número de mortes em indivíduos da terceira idade. Dos diversos fatores de risco da doença, a nutrição adequada parece ter um papel protetor. Dentre os nutrientes da dieta são essenciais certas vitaminas do complexo B na função cerebral. Existem muitas evidências epidemiológicas em indivíduos idosos que tem mostrado a associação entre a baixa ingestão de vitaminas com a diminuição das habilidades cognitivas. Recentes investigações sugerem que a hiper-homocisteinemia associada a níveis inadequados de algumas vitaminas do complexo B pode contribuir com deterioração cognitiva e D.A.

A Doença de Alzheimer é um distúrbio neurológico insidioso e progressivo, caracterizado clinicamente por perda de memória, comprometimento cognitivo, e por fim, demência, e, patologicamente, por placas senis contendo β -amilóide ($A\beta$) e emaranhados neurofibrilares (ENF) formados por filamentos de tau (RUBIN et al, 2006).

Muitos estudos vêm demonstrando que altas concentrações de homocisteína no plasma tem sido associadas com demência e distúrbios cognitivos, bem como a utilização do folato que pode levar a uma diminuição dessas concentrações.

Elevadas concentrações de homocisteína no plasma e baixa concentração de folato são independentes fatores para o desenvolvimento da demência e Doença de Alzheimer, como mostrado no trabalho de Ravaglia et al (2005). O estudo de Fernstrom (2000) evidencia que a suplementação de alguns nutrientes pode modificar a função cerebral e o folato pode ser eficaz no tratamento da doença psiquiátrica, melhorando as funções cerebrais do indivíduo. Já Sachdev (2004) faz uma relação entre a homocisteína e o folato, onde a suplementação do último pode reduzir significativamente os níveis do primeiro.

A prevalência e incidência de D.A. têm se elevado drasticamente nas últimas décadas, por isso é importante buscar fatores de risco para essa patologia, a homocisteína pode ser um desses fatores. Em seu estudo, Bourgeois, Ordaz e Sekler (2005) comprovou que a hiper-homocisteinemia está fortemente associada aos pacientes com demência assim como níveis séricos de folato e vitamina B12 estavam muito baixos em seus pacientes, observando ser necessário suplementar a dieta com esses nutrientes, bem como sugerir uma dieta adequada para prevenir ou retardar a demência.

Uma das principais buscas da pesquisa na área do envelhecimento não é somente prolongar a vida, mas tão importante é manter e melhorar a sua qualidade, por esse motivo o objetivo deste estudo é realizar uma revisão detalhada dos trabalhos mais recentes, procurando mostrar o verdadeiro papel da homocisteína e do folato, esclarecendo sua relação com a doença de Alzheimer.

A metodologia compreende um levantamento bibliográfico usando as palavras-chave: "envelhecimento", "Doença de Alzheimer", "folato" e "homocisteína", em combinações variadas nos bancos de dados Medline, Lilacs e Pubmed, com acesso ao Scielo e Periódicos Capes no período de 1990 a 2007, como também em livros texto, aceitando as línguas portuguesa, inglesa e espanhola.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. ENVELHECIMENTO: ASPECTOS GERAIS E NUTRICIONAIS

O envelhecimento é um processo natural ao longo da vida que traz alterações biopsicosociológicas únicas. Estas mudanças criam necessidades de cuidados especiais para a população de idosos que merecem considerações (PORTH; KUNERT, 2002)

Segundo Magnoni, Kukier e Oliveira (2005) o envelhecimento populacional implica surgimento de maior número de doenças crônicas, as quais antes, representavam um risco de vida, hoje constituem uma ameaça à autonomia e independência do indivíduo.

A previsão para o futuro é de um aumento contínuo da população de idosos, uma vez que, para Kandel et al (2003), a expectativa de vida média tem aumentado drasticamente, especialmente desde o início do século passado. Este aumento está fortemente interligado com a redução da mortalidade infantil, o desenvolvimento de vacinas e antibióticos, melhor nutrição, melhoria das medidas da saúde pública e avanços no tratamento e prevenção de doenças e de ataques do coração.

De acordo com Veras (2003) o número de pessoas com mais de sessenta anos no Brasil passou de 3 milhões em 1960 para 7 milhões em 1975 e 14 milhões em 2002, apresentando aumento de 500% em 40 anos. As projeções demográficas para 2020 apontam para 32 milhões de idosos (MAGNONI; KUKIER; OLIVEIRA, 2005). Estudos da Organização Mundial de Saúde em 1984 estimam que, numa coorte na qual 75% dos indivíduos sobrevivem aos 70 anos cerca de um terço dos sobreviventes, será de portadores de doenças crônicas, e pelo menos 20% deles terão algum grau de incapacidade associada.

Para Ramos, Veras e Kalache (1987) a população idosa vem aumentando em todo o mundo, especialmente nos países em desenvolvimento. A perspectiva é que, em 2025, o Brasil venha a ser o sexto país do mundo em idosos.

Uma definição precisa do envelhecimento fisiológico normal ainda não foi cunhada. Embora provavelmente regulado por mecanismos celulares intrínsecos, o processo de envelhecimento é modulado por numerosas influências ambientais. Como as experiências durante a vida de cada indivíduo são únicas e os

efeitos combinados de todos os estímulos ambientais são impossíveis de medir, muitas vezes é difícil definir se uma alteração observada e medida em um idoso representa uma consequência inevitável do processo de envelhecimento ou uma doença potencialmente prevenível. Esta questão tem implicações médicas significativas. Seria valioso saber, por exemplo, quanto do declínio fisiológico visto durante o envelhecimento pode ser evitado por medidas preventivas básicas (ANDREOLI et al, 2002).

Para Shils et al (2003) o envelhecimento é um processo gradual que tem lugar ao longo de muitas décadas. A maioria das teorias do envelhecimento relaciona-se com replicação prejudicada do DNA e perda de viabilidade da célula e, portanto dos órgãos do corpo. As teorias mais comuns do envelhecimento relacionam-se com um ou mais dos seguintes: deterioração imunológica, proliferação celular, taxa metabólica basal, taxa de reparação do DNA, dano por radicais livres e/ou taxa de síntese e catabolismo de proteína.

As mudanças fisiológicas verificada nos idosos refletem não só o processo de envelhecimento, mas também os efeitos dos anos na exposição a agentes ambientais, tais como a luz do sol e fumo de cigarros, além de processos de doenças, tais como o *diabetes mellitus*. Em geral, há um declínio na estatura e funcionamento do corpo com a idade avançada. O declínio resulta na capacidade de reserva diminuída dos vários sistemas orgânicos, que consequentemente produzem capacidades homeostáticas reduzidas, tornando o adulto mais idoso vulnerável a estressores, tais como as doenças, traumas, cirurgias, medicações e mudanças ambientais. As mudanças nos níveis estrutural, químico e funcional do sistema nervoso ocorrem com o envelhecimento normal, mas no geral não interferem nas rotinas cotidianas, a menos que ocorram doenças neurológicas específicas. O peso do cérebro diminui com a idade, e há perda de neurônios no cérebro e na medula. A perda neuronal é mais pronunciada no córtex cerebral, especialmente na área temporal superior. Ocorrem mudanças adicionais nos neurônios e células de suporte (PORTH; KUNERT, 2002).

Os idosos constituem a mais diversa população quando comparada a outras faixas etárias. Os indivíduos idosos têm capacidades totalmente variáveis além de diferentes níveis de funcionamento.

Segundo Magnoni, Kukier e Oliveira (2005) a população idosa tem mais probabilidade do que a população de adultos jovens de ter um estado

nutricional marginal e, portanto, apresentar um maior risco de deficiência nutricional em momentos de estresse ou de cuidados da saúde. Os problemas emocionais, físicos, sociais podem interferir com o apetite ou afetar a habilidade de adquirir, preparar e consumir dietas nutricionalmente adequadas. Estes fatores incluem o fato de a pessoa viver ou não sozinha, quantas refeições diárias são realizadas, quem prepara a alimentação e compra os alimentos, e qualquer impedimento físico que altere estes processos: problemas de dentição e mastigação, renda adequada para adquirir apropriadamente os alimentos e uso de álcool e medicamentos. Para completar este quadro adverso, tem-se que uma queda no funcionamento dos órgãos normalmente acompanha o processo de envelhecimento, principalmente nos mais velhos (aqueles com mais de 80 anos).

ParaSizer e Whitney (2003) o conhecimento da nutrição destinada a idosos cresceu consideravelmente na última década. As necessidades de nutrientes tornam-se mais individuais com a idade, dependendo da genética e do histórico médico. As necessidades calóricas muitas vezes diminuem com o avançar da idade. Uma razão é que o número de células ativas de cada órgão diminui, reduzindo a taxa metabólica global do corpo, embora grande parte dessa perda possa não ser inevitável. Outra razão é que as pessoas mais velhas geralmente reduzem sua atividade física, de modo que o seu tecido magro diminui. Depois dos 50 anos, aproximadamente, a recomendação de ingestão calórica pressupõe uma redução de 5% no débito de calorias por década. Para aqueles que precisam limitar a ingestão de calorias há pouca tolerância na dieta para alimentos de baixa densidade de nutrientes, como açúcares, gorduras e evidentemente, álcool.

Uma série de mudanças que afetam a ingestão, digestão, absorção e metabolismo de nutrientes ocorre no sistema gastrointestinal (GI) durante o processo de envelhecimento (MAC INTOSH et al, 2001).

Segundo Mahan e Escott-stump (2005) algumas mudanças como a disfagia, que causa dificuldade de deglutir, a atrofia gástrica, alterações na acidez gástrica, esvaziamento gástrico demorado, alterações nos ritmos de motilidade intestinal, diminuição na atividade da lactose, uso de medicação, constipação, gastrite, podem afetar a biodisponibilidade dos nutrientes, o estado nutricional total e o risco de desenvolver doenças crônicas. A função neurológica nos adultos mais velhos pode ser comprometida por várias razões, incluindo alterações na função cerebral, diminuição da síntese de neurotransmissores e condução nervosa menos

eficiente. As quantidades diminuídas de neurotransmissores podem predispor um indivíduo a depressão e distúrbios do sono. A depressão pode afetar o apetite, a ingestão dietética, a digestão, o peso, a fadiga e a sensação geral de bem estar.

Com relação aos macronutrientes, dietas ricas em proteínas podem ser menos digeridas e absorvidas no idoso, entretanto poucas informações estão disponíveis à respeito de alterações da absorção de aminoácidos e peptídeos no idoso em quantidades maiores que o usual; a absorção de carboidratos (manitol, xilose, 3-o-metil glicose) pode ser ligeiramente prejudicada com o avanço da idade, algumas atividades enzimáticas diminuem com a idade; a digestão e absorção da gordura no idoso são equivalentes às dos adultos jovens quando medidas em níveis normais de consumo. Embora não muito comum, a má absorção de gordura no idoso, quando encontrada, é mais frequentemente decorrente de excessivo crescimento bacteriano no intestino delgado, causando desconjugação dos sais biliares (SHILS et al, 2003).

Gray (1995) coloca que em estudos de populações, consumo aumentado de fibra dietética correlaciona-se com taxas diminuídas de doença cardíaca e câncer. Fibra também é incluída no regime para tratamento de uma variedade de doenças que afetam particularmente os idosos – obstipação intestinal, hemorróidas, diverticulose, hérnia hiatal, varizes, *diabetes mellitus*, hipérlipidemia e obesidade. Sem evidência em contrário, as recomendações de consumo de fibra para o idoso seriam as mesmas que para o adulto (25g/dia).

O equilíbrio hídrico é tão importante no idoso quanto em outros grupos etários. Contudo, merece atenção particular porque desidratação muitas vezes passa não reconhecida no idoso. De fato, um estudo recente indicou que desidratação foi responsável por 6,7% das hospitalizações (WARREN; BACON; HARRIS, 1994). Mau equilíbrio hídrico pode decorrer de ingestão inadequada (mais baixa que o normal) e perdas excessivas.

Embora as deficiências minerais patentes sejam menos comuns no adulto saudável, deficiências subclínicas de nutrientes que afetam a função metabólica podem se desenvolver. O estado precário de minerais nos adultos mais velhos, pode ser atribuído a: ingestão dietética inadequada, alterações fisiológicas que afetam a necessidade de um nutriente e medicações. Alguns adultos mais velhos podem ter que aumentar a variedade da sua dieta e tomar um suplemento de

nutrientes dietéticos para consumir níveis adequados de nutrientes (MARSHAL et al, 2001).

A ingestão baixa e inadequada de vitaminas pode contribuir para o baixo estado vitamínico observado no idoso. Associado a isto, as mudanças fisiológicas, próprias do envelhecimento, pode aumentar ou diminuir a absorção de vitaminas, influenciando as necessidades nutricionais desses nutrientes. O fato de muitos idosos não apresentarem sinais de desnutrição relativa ao folato, apesar de baixas ingestões documentadas em relação à RDA (400mcg/dia), sugere que esse possa ser diminuído sem risco de aumentar a prevalência de deficiência do folato. Um aspecto interessante dessa vitamina é sua estreita relação com a vitamina B12. Na vigência da deficiência de uma delas, pode-se ter a deficiência paralela ou relativa da outra, devido a atrofia de mucosa digestiva que a deficiência de qualquer uma das duas causam, com a conseqüente dificuldade maior de absorção intestinal de outras substâncias. Por esse motivo, é prática comum a reposição simultânea de Vitamina B12 e folato, quando se diagnostica a deficiência de qualquer uma das duas (MAGNONI; KUKIER; OLIVEIRA, 2005)

A anemia por deficiência de ferro em idosos é mais rara que nas pessoas novas. Nos adultos mais velhos é mais provável que a anemia esteja relacionada à perda de sangue por doença e medicações ou absorção diminuída causada por medicamentos ou hipocloridria. As ingestões de Zinco nos adultos mais velhos diminuem em relação a uma diminuição na ingestão de energia e sua deficiência está associada a função imunológica prejudicada, anorexia, disgeusia (perda da sensação de paladar), cicatrização demorada de feridas e úlcera de pressão. A ingestão de sódio geralmente está associada à hipertensão, portanto é prudente limitar a ingestão de sódio dietético para aproximadamente 2 a 4 g/dia e aumentar as ingestões de outros minerais como potássio, magnésio e cálcio (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2005).

Segundo Fernstrom (2000) a noção de que os constituintes da dieta normal podem influenciar a função do cérebro não é novela. No passado, há poucas décadas, tornou-se claro que outros muitos constituintes da dieta, dos macronutrientes as vitaminas, influenciam a função cerebral. É recente, o interesse em particular de fazer observações em animais, em seres humanos e no feto, ligando ácido lipídico (gordurosos) essenciais e o ácido fólico ao desenvolvimento e a função do cérebro. Muitos são os estudos, com o intuito de desenvolver

estratégias de efeitos de avaliação de componentes de alimentos utilizados na saúde e no envelhecimento. (ANDEI et al, 2003).

No estudo de Meertens e Solano (2003) foi observado que os adultos idosos constituem um grupo com grande probabilidade a quadros de deficiência de nutrientes específicos como a vitamina B12 e o ácido fólico associados a deterioração das funções mentais, em especial da área cognitiva.

Os princípios gerais para o planejamento dietético dos idosos são basicamente iguais aos de um adulto jovem, porém podem ser necessárias modificações de acordo com as características próprias do envelhecimento de cada indivíduo. O alimento deve ser nutritivo, saboroso e agradável de comer, dividido em 4 ou 5 refeições e composta de um número variado de todos os grupos alimentares. Portanto a alimentação saudável e equilibrada, em conjunto com a prática de atividade física regular, deve ser incentivada para que o indivíduo possa ter um processo de envelhecimento com melhor qualidade de vida (MAGNONI; KUKIER; OLIVEIRA, 2005).

2.2. PREVALÊNCIA, CONCEITO E FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER.

O envelhecimento está associado a uma alta prevalência de doenças agudas e crônicas e a um risco aumentado de tornar-se funcionalmente dependente. Cerca de 5,3% dos adultos com 65 a 75 anos de idade precisam de auxílio para as atividades diárias básicas (banhar-se, vestir-se, caminhar, usar o banheiro, passar do leito para a cadeira). Pouco menos de 6% precisam de assistência em atividades instrumentais diárias (cozinhar, fazer compras, usar o telefone, afazeres domésticos e administrar as finanças domésticas (ANDREOLI et al, 2002).

Muitas pessoas idosas permanecem intelectualmente ativas, e algumas até mesmo contribuindo notavelmente até o final de suas vidas. Entretanto outras mostram um discreto prejuízo na memória e nas capacidades cognitivas e alguns desenvolvem demência. O diagnóstico precoce de uma demência frequentemente depende de entrevistas com os familiares que conheçam a rotina do paciente e que podem registrar até mesmo um declínio súbito na sua capacidade mental. A confirmação da evolução de uma demência é melhor diagnosticada por

vários exames durante um determinado período, complementado por estudos laboratoriais selecionados (KANDEL et al, 2003).

Segundo Rubin et al (2006) a doença de Alzheimer é a causa mais comum de demência em idosos, contribuindo com mais da metade de todos os casos. A prevalência dessa condição está intimamente relacionada com a idade. Antes de 65 anos de idade a prevalência da D.A., é, no máximo de 1 a 2%, enquanto é de 10% ou mais após 85 anos de idade. As mulheres são afetadas duas vezes mais que os homens e a maioria dos casos é esporádica, mas se reconhece uma variante familiar.

Para Magnoni, Cukier e Oliveira (2005) com o envelhecimento populacional, doenças cujo principal fator de risco é a própria idade tendem a assumir dimensões epidêmicas. Por exemplo, a doença de Alzheimer (DA), a qual é uma das mais importantes causas de morbimortalidade. Dentre os estudos de prevalência de DA no Brasil, podemos citar Nitrini (1993) que avaliou 100 pacientes ambulatoriais com demência atendidos em hospital público e em clínica privada, em São Paulo, e constatou que DA foi a causa principal de demência (54%), seguida pela demência vascular (20%).

No estudo de Lopes e Bottino (2002) onde ele analisou a prevalência de demência em diversas regiões do mundo foi observado que a idade exerceu importante influência sob os resultados com taxas médias de prevalência de demência que variaram de 1,17% na faixa de 65-69 anos, a 54,83% na faixa acima de 95 anos. Houve predomínio do sexo feminino em 75% dos estudos avaliados. E por fim, a doença de Alzheimer foi mais prevalente do que a demência vascular (DV) em todas as regiões pesquisadas, destacando-se o estudo sul-americano (Brasil) que apresentou um resultado 2 a 3 vezes maior do que as outras regiões.

Atualmente existe em todo o mundo cerca de 17 a 25 milhões de pessoas com a DA, que já acomete de 8 a 15% da população com mais de 65 anos. Dados atuais indicam que uma em cada 10 pessoas maiores de 80 anos deverá ser portadora da DA. Este mesmo índice em maiores de 70 anos de idade é de 1:100 e 1:1000 em maiores de 60 anos (Federação Espanhola de Associações de Familiares de Enfermos de Alzheimer – AFAF). Nos países desenvolvidos, a DA já é a terceira causa de morte, perdendo apenas para as doenças cardiovasculares e para o câncer (FRIDMAN et al, 2004).

Segundo Andreoli et al (2002) a doença de Alzheimer representa cerca de 70% do total de casos de demência no idoso. A demência é definida como a perda progressiva da função intelectual. A perda de memória é a manifestação principal, e síndromes demenciais específicas mostram tipicamente formas particulares de comprometimento da memória.

Segundo Rodriguez e Hernández (2002) a demência pode ser definida como uma síndrome de declínio progressivo das funções mentais (memória, orientação, racionamento e juízo) provocada por diversos tipos de lesões orgânicas do cérebro, grave o suficiente para afetar o desenvolvimento normal entre o paciente, a sociedade e a família. A demência senil ou doença de Alzheimer é reconhecida na atualidade como um problema crescente de ordem médica, psiquiátrica, neurológica, sociológica, econômica, particularmente nos países com uma alta expectativa de vida, nas quais as pessoas acima de 60 anos representam, mais ou menos 10% da quantidade total.

De acordo com Smith (1999) a doença de Alzheimer (DA) caracterizada pelo neuropatologista alemão Alois Alzheimer em 1907 é uma afecção neurodegenerativa progressiva e irreversível de aparecimento insidioso, que acarreta perda de memória e diversos distúrbios cognitivos. Do ponto de vista neuropatológico, observa-se que no cérebro de indivíduos com DA atrofia cortical difusa, a presença de grande número de placas senis e novos neurofibrilares, degenerações grânulo-vacuolares e perda neuronal. Verifica-se ainda um acúmulo da proteína β -amilóide nas placas senis e da microtubulina tau nos novos neurofibrilares. Acredita-se que a concentração das placas senis esteja correlacionada ao grau de demência nos afetados.

Resumindo, as alterações microscópicas na DA são dominadas pela presença de: placas senis, emaranhados neurofibrilares e perda neuronal (RUBIN et al, 2006)

Ainda Stevens e Lowe (2002) citam que, clinicamente, os pacientes desenvolvem comprometimento progressivo da memória, degeneração do córtex temporal e parietal de associação (produzindo dispraxia e disfasia) e, frequentemente distúrbios emocionais. Com a progressão da doença, ao longo de muitos anos, os pacientes tornam-se imóveis e emaciados e a morte é comumente consequência de uma pneumonia. O cérebro, na doença de Alzheimer, apresenta-se

menor que o normal, com peso reduzido evidenciado como encolhimento dos giros e dilatação dos sucros nos hemisférios cerebrais.

Segundo Porth e Kunert (2002), a demência do tipo Alzheimer segue um curso insidioso e progressivo. Foram identificados três estágios da doença, cada um caracterizado por alterações degenerativas progressivas, citados na coluna a seguir e explicados mais abaixo:

Estágios da Doença de Alzheimer

Estágio 1

Perda da memória
Perda da espontaneidade
Alterações sutis de personalidade
Desorientação quanto a tempo e data

Estágio 2

Cognição e pensamento abstrato comprometidos
Desassossego e agitação
Perambulação, "síndrome do pôr-do-sol"
Incapacidade de realizar atividades da vida diária
Julgamento comprometido
Comportamento social inadequado
Falta de discernimento, raciocínio abstrato
Comportamento repetitivo
Apetite voraz

Estágio 3

Emaciação, indiferença a alimento
Incapacidade de comunicação
Incontinência urinária e fecal
Convulsões

(De Matteson M.A., McConnell E.S. [1988]. *Gerontological nursing* [p. 251]. Filadélfia: J.B. Lippincott.)

- O primeiro estágio que pode durar dois a quatro anos, caracteriza-se por perda da memória recente, com freqüência difícil de ser diferenciada do esquecimento normal que ocorre nos idosos, sendo geralmente negada pelo paciente. Nessa fase esquecem-se de onde colocou os objetos, perdem-se facilmente e tem problemas em realizar novas tarefas. Ocorrem alterações leves na personalidade, como a falta de espontaneidade, o retraimento social e a perda do senso de humor prévio;
- O segundo estágio ou confusional de demência pode durar alguns anos e é marcado por um comprometimento mais global do funcionamento cognitivo. Verifica-se nessa fase confusão extrema, desorientação, falta de discernimento e incapacidade de realizar as atividades da vida diária. A higiene pessoal é negligenciada e a linguagem torna-se comprometida. A síndrome do pôr-do-sol, que se caracteriza por confusão, desassossego, agitação e perambulação, pode

se tornar uma ocorrência diária ao final da tarde. Nesse estágio o paciente torna-se incapaz de viver sozinho;

- O estágio três ou terminal é, em geral, relativamente curto (um a dois anos) em comparação com outros estágios, mas pode durar até dez anos. O indivíduo torna-se incontinente, apático e incapaz de reconhecer a família e os amigos. Normalmente nesse estágio o paciente é internado.

A lista de fatores de risco relacionados à DA é extensa, e muitos deles tem sido comprovados em investigações rigorosas. Entre eles podemos citar a idade avançada, o sexo feminino, a história familiar de demência ou síndrome de Down, antecedentes de trauma cranial, a doença da tireóide, a depressão, assim como também o baixo nível de educação. Mais recentemente tem-se falado de um importante fator de risco, a presença do genótipo para apolipoproteína E, e especificamente, no alelo 4, tanto na forma tardia familiar como nos casos esporádicos (RODRIGUEZ; HERNÁNDEZ, 2002).

Em geral, a doença de Alzheimer de acometimento tardio, de incidência ao redor de 60 anos de idade, ocorre de forma esporádica, enquanto que a DA de acometimento precoce, de incidência ao redor de 40 anos, mostra recorrência familiar. A DA de acometimento tardio e a DA precoce são uma mesma e indistinguível unidade clínica (SMITH, 1999).

Stevens e Lowe (2002) colocam que os casos de Alzheimer podem ser enquadrados em quatro grupos principais, cada qual associado a anormalidades genéticas moleculares ligadas a genes nos cromossomos 21, 19, 1 e 14. Como manifestação tardia esporádica (mais comum), manifestação familiar tardia (rara), manifestação familiar precoce (rara) e associada a síndrome de Down. Cada um explicado abaixo:

- A análise molecular do amilóide na DA indica sua origem a partir de uma proteína normal de membrana celular, de função desconhecida e codificada no cromossomo 21, designada de proteína precursora de Alzheimer ou "PPA". Os defeitos nessa proteína explicam alguns casos de doença familiar de manifestação precoce, assim como a associação de DA com síndrome de Down (trissomia 21). Uma mutação no gene PPA contribui para menos de 5% dos casos raros de Alzheimer familiar de manifestação precoce, portanto, um número extremamente pequeno de casos de doença de Alzheimer.

- A presença da apolipoproteína apo E4, uma forma normal de apolipoproteína contribui para a ligação da DA ao cromossomo 19. Apo E4 predispõe ao desenvolvimento de DA familiar de manifestação tardia, assim como aos casos esporádicos de manifestação tardia.
- O gene responsável pela ligação com o cromossomo 14 é denominado presenilina-1 e as mutações neste gene contribuem para a maioria dos casos de Alzheimer familiar de manifestação precoce.
- Uma proteína homóloga, denominada presenilina-2, é codificada por um gene no cromossomo 1, e as mutações neste gene causam também alguns casos de doença de Alzheimer familiar de manifestação precoce. As proteínas presenilina estão envolvidas no metabolismo de PPA. As mutações produzem um aumento na produção da proteína A β , em uma forma que rapidamente produz amiloide.

Os estudos moleculares mais detalhados do metabolismo das proteínas nos emaranhados, principalmente da proteína Tau de ligação aos microtúbulos, ainda não revelaram a razão para formação destas proteínas.

Para Kandel et al (2003) são cinco os principais fatores genéticos de risco para a doença de Alzheimer conhecidos e estão resumidos assim:

(1) mutações no gene APP do cromossomo 21; (2) mutações no gene da pressenilina 1 do cromossomo 14; (3) mutações no gene da pressenilina 2 do cromossomo 1; (4) alelos para o apo E posicionados no braço longo proximal do cromossomo 19; e (5) possivelmente, uma mutação ou polimorfismo em um gene no cromossomo 12 que codifica a macroglobulina alfa – 2. Quaisquer destas primeiras três mutações estão associadas com manifestação precoce do distúrbio entre a terceira e sexta décadas de vida. Por outro lado, alelos apo E específicos ou alterações da macroglobulina alfa-2 predispõe indivíduos para uma manifestação da doença esporádica precoce e ainda mais para a doença tardia familiar.

O quinto fator genético colocado anteriormente ainda não está muito bem estudado e esclarecido. Segundo Fridman et al (2004) na década de 80, a neuroquímica e a genética deixaram claro que a DA é uma doença altamente heterogênea, envolvendo alterações diversas, o que poderia explicar a dificuldade de se encontrar um tratamento eficaz. Já é sabido há muitos anos que a DA tende a se agrupar em algumas famílias, apresentando uma herança do tipo autossômica dominante na maioria dos grupos familiares estudados. Os estudos de DA familiar

deixa claro que existe um componente genético bastante importante para o aparecimento da doença, fazendo com que o estudo de genes candidatos permita uma compreensão maior da mesma, abrindo caminho para futuros estudos terapêuticos.

Papassotiropoulos (1999) coloca que uma intrigante associação entre a DA e a síndrome de Down levou à descoberta do primeiro gene da DA no cromossomo 21, que é o cromossomo extra envolvido na síndrome de Down. Indivíduos com síndrome de Down apresentam envelhecimento prematuro e praticamente todos apresentam DA, clínica e neuropatologicamente confirmada, entre 40 e 50 anos. Este primeiro gene a ser identificado na DA revelou-se surpreendentemente como o responsável pela proteína precursora da β -amilóide (APP), a qual, deposita-se intensamente nas placas senis dos cérebros de afetados (SMITH, 1999).

Segundo Fridman et al (2004) o estabelecimento da DA deve-se ao acúmulo de eventos genéticos e ambientais. Cada um desses eventos contribui com pequenos efeitos que resultam, em conjunto, no estabelecimento da doença com diferentes graus de severidade. Estudos de ligação e de associação da DA com marcadores genéticos moleculares tem revelado até o momento, pelo menos 5 ou 6 genes envolvidos no aparecimento desta afecção. Os quatro principais são destacados pelo autor, e são até os dias de hoje os mais importantes e mais consistentes marcadores para a doença:

A) Apo E: uma das primeiras alterações moleculares associadas com o estabelecimento da DA foi o polimorfismo da Apo E na sua variante denominada E4. O envolvimento do alelo E4 com o desenvolvimento da DA em casos esporádicos e familiares, assim como o fator protetor do alelo E2, são achados sólidos repetidos em diversas populações, incluindo um recente estudo em amostra brasileira (SOUZA et al., 2003). Esse alelo está representado em excesso nos indivíduos com DA, quando comparados com a população em geral. Esse polimorfismo entre outros genes que serão vistos a seguir mostrou-se como principal fator de risco para desenvolvimento da DA.

B) APP: três genes foram identificados como responsáveis pela forma rara de DA de início precoce: O gene da APP, da PSEN1 e da PSEN2. Entretanto mutações nesses genes são responsáveis por apenas 5% do total de caso de DA. Os 95% restantes são, na maioria, casos esporádicos de início tardio, com etiologia

complexa devido a interações entre os componentes ambientais e genéticos. O processamento da proteína APP resulta em fragmentos de A β de 40 e 42 aminoácidos, respectivamente. Esse fragmento é neurotóxico e seu acúmulo resulta na formação de fibras amilóides e posterior acúmulo, formando as placas senis. Fica claro que fragmentos de APP, incluindo A β , podem exercer uma poderosa regulação em funções neuronais, como excitabilidade celular e transmissão sináptica, também relacionados à regulação do comportamento e memória.

C) PSEN 1 e PSEN 2: Para identificar genes envolvidos com a DA é necessário se buscar regiões cromossômicas que sejam constantemente herdadas junto com a doença, o que faz com que essas regiões estejam "ligadas" a doença, carregando genes de efeito causal. Mutações na PSEN 1 são responsáveis por 18 a 50% dos casos de DA com início precoce. Devemos reconhecer que mutações em APP, PSEN 1 e PSEN2 são responsáveis por apenas 30 a 50% dos casos de herança dominante e início precoce e por apenas aproximadamente 10% dos casos familiares.

A DA de início tardio soma mais de 95% dos casos e, embora já tendo sido relatados na literatura mais de 30 possíveis marcadores genéticos, até o momento, apenas o alelo E4 do gene apo E mostrou uma associação consistente com a DA e em muitos estudos independentes.

Embora a causa da doença de Alzheimer não esteja completamente elucidada, houve avanços importantes na compreensão da origem tanto do amiloide associado à DA quanto dos emaranhados neurofibrilares (RUBIN et al, 2006).

A presença de fusos neurofibrilares é considerada fundamental para o desenvolvimento da DA e sua concentração e distribuição tem sido consistentemente correlacionadas com a gravidade da doença (MCKEE; KOSIK; KOWALL, 1991).

A doença de Alzheimer é caracterizada por uma série de anormalidades no encéfalo que seletivamente afetam neurônios de regiões específicas, particularmente no neocórtex, área entorrinal, hipocampo, amígdala, núcleo basal, tálamo anterior e vários núcleos monoaminérgicos do tronco cerebral. Nas regiões danificadas do encéfalo, a disfunção e morte dos neurônios estão associadas com anormalidades do citoesqueleto, e resultam na redução do nível de proteínas sinápticas nas regiões do encéfalo nas quais os neurônios têm suas terminações (RUBIN et al, 2006).

Geralmente, o citoesqueleto está alterado em neurônios afetados pela DA. A alteração mais comum do citoesqueleto é o emaranhado neurofibrilar, inclusões de filamentos nos corpos celulares e dendritos proximais que contêm filamentos helicoidais pareados e filamentos retos. Estas inclusões são feitas de isoformas de proteínas Tau pobremente solúveis e hiperfosforiladas, sendo que a proteína Tau é uma proteína ligante de microtúbulos que normalmente é solúvel. A placa neurofibrilar frequentemente, se torna evidente em neurônios do córtex entorrinal, que recebem projeções do isocórtex e se projetam para o hipocampo. Mais tarde a patologia neurofibrilar se estende ao neocórtex. O citoesqueleto é essencial para manter a estrutura celular e transporte intracelular de proteínas e organelas, incluindo transporte pelos axônios. Então, distúrbios do citoesqueleto provavelmente prejudicam o transporte axônico e portanto, comprometem as funções de entradas sinápticas e, posteriormente, a viabilidade do neurônio. As células afetadas morrem e as placas neurofibrilares extracelulares são deixadas para trás como lápidas de células destruídas pela doença. À medida que estes neurônios morrem são perdidas as conexões sinápticas de regiões do encéfalo fundamentais para as funções normais de cognição e de memória (KANDEL et al., 2003).

Resumindo, os fusos neurofibrilares são pares de filamentos espiralados (PHF) em que a proteína associada a microtúbulos – Tau – é um de seus componentes fundamentais. A tau associada ao PHF é anormalmente fosforilada e se torna altamente insolúvel. Como consequência, ocorre uma ruptura do citoesqueleto celular, que leva inicialmente a uma disfunção, e posteriormente à morte neuronal (LOVESTONE;ANDERTON, 1992).

Entretanto, segundo McLoughlin e Lovestone (1994), o processo que leva a fosforilação anormal da Tau permanece desconhecido, apesar de existirem indícios sugerindo que a deposição de β -amilóide pode ser o evento inicial em pelo menos, alguns casos, particularmente porque o β -amilóide parece aumentar a atividade de algumas cinases que promovem a fosforilação anormal da Tau.

Para Kandel et al.(2003) amilóide é um nome histológico para peptídeos fibrilares arranjados como lâminas tipo dobra β . O principal conteúdo da amilóide é um peptídeo de 4KDa chamado amilóide A β , que é clivado de uma proteína precursora maior, chamada de proteína precursora amilóide (APP).

O β -amilóide é parte integrante das placas senis, que são depósitos extracelulares com um núcleo central e uma coroa de células neuronais distróficas associadas à micróglia e astrócitos. O β -amilóide encontrado nas placas é derivado de uma proteína transmembranaral muito maior conhecida como "proteína precursora de amilóide" (PPA). A PPA parece exercer papel importante na facilitação do crescimento neuronal, na sobrevivência da célula e na regulação da atividade da proteína Go, além de sua função reconhecida de adesão entre células e entre o neurônio e matriz cerebral. O gene responsável pela produção da PPA foi localizado no braço do cromossomo 21, como já foi colocado anteriormente (ALMEIDA, 1997). Os defeitos nessa proteína, como já foi citado, explicam alguns casos de DA familiar de manifestação precoce, assim como a manifestação de DA com a síndrome de Down (trissomia 21).

Mutações de vários genes (APP, presenilina 1 e 2), estão sendo identificadas como pivôs da patogenia de alguns casos de doença de Alzheimer familiar, e um alelo de outro gene (apo E4) pode influenciar a manifestação da doença esporádica e do tipo familiar tardios. Tem sido feito um progresso significativo para se entender a biologia dos genes/proteínas envolvidos na patogênese dos depósitos amilóides e anormalidades do citoesqueleto de neurônios (KANDEL et al, 2003).

O porquê de regiões particulares do encéfalo e populações específicas de neurônios serem seletivamente vulneráveis à doença permanece obscuro. Além disso, as vias que levam a morte celular precisam ser entendidas.

Enfim, podemos dizer que a doença de Alzheimer é uma das doenças mais complexas e intrigantes encontradas na medicina clínica e é a causa mais comum da morbidade e mortalidade nos idosos. Entretanto, recentemente grandes avanços têm sido feitos para a compreensão desta doença.

A homocisteína incorpora ou condensa a serina para formar a cisteína numa reação catalizada pela vitamina B6 que facilita a ação da cisteína β -amidata. A cisteína subsequente é oxidada para formar a cisteína e o cisteato que incorporam a glutatona e secretam sulfato na urina. A homocisteína é eliminada principalmente pelo catabolismo renal, e somente 1% da homocisteína total é filtrado pelo glomérulo e encontrado na urina. O resto é absorvido e metabolizado. Assim podemos perceber que as vias são mais metabólicas que eliminam esse aminoácido sulfúrico (FARRET, 2006).

2.3. AÇÃO DA HOMOCISTEÍNA NO ORGANISMO

2.3.1 Conceitos e vias metabólicas

A homocisteína é um aminoácido intermediário formado durante o metabolismo da metionina que um aminoácido essencial, derivada das proteínas da dieta (FARRET, 2005).

Segundo Neves, Macedo e Lopes (2004) a homocisteína (metabólito da metionina que contém um grupamento SH-) é um aminoácido formado exclusivamente a partir da desmetilação da metionina proveniente da dieta ou de seu catabolismo. A metionina, localizada principalmente no fígado, é catabolizada pela via da transulfuração. A homocisteína plasmática livre é encontrada na forma oxidada formando dissulfetos contendo enxofre que incluem homocistina (dímero da homocisteína) e dissulfetos mistos como homocisteína-cisteína. Dois a cinco por cento da homocisteína plasmática livre estão presentes em sua forma reduzida e 70-80% circulam ligados a proteínas plasmáticas, principalmente albumina. A homocisteína plasmática total é a soma de todas as formas livres e ligadas a proteínas que contenham um grupamento tiol.

A homocisteína é metabolizada por duas vias, remetilação e transulfuração. No grupo da remetilação, a homocisteína incorpora de um grupo metil (CH_3), numa reação bioquímica catalisada pela metionina sintetase (MS). A vitamina B12 (cobalamina) é um cofator essencial para a atividade dessa enzima. O N5-metil-tetrahidrofolato é o doador do grupo metil para essa reação. Numa situação onde o excesso de metionina esteja presente ou a síntese de cisteína seja requerida, a homocisteína entra no ciclo da transulfuração. Nessa via, a homocisteína incorpora ou condensa a serina para formar a cistationa numa reação catalisada pela vitamina B6 que facilita a ação da cistationa β -sintetase. A cistationa subsequente é hidrolisada para formar a cisteína e α -cetobutirato que incorporará a glutatona e excretará sulfato na urina. A homocisteína é eliminada principalmente pelo catabolismo renal, e somente 1% da homocisteína total é filtrado pelo glomérulo e encontrado na urina. O resto é absorvido e metabolizado. Assim podemos perceber que os rins são mais metabolizadores que eliminadores desse aminoácido sulfúrico (FARRET, 2005).

A homocisteína pode transformar-se também em metionina com a intervenção de uma enzima hepática betaina-homocisteína-metil transferase que usa betaina como doador do grupo metil. A degradação da homocisteína a cisteína ocorre através de enzimas dependentes de vitamina B6. A principal função da vitamina B é ser cofator e substrato no metabolismo da homocisteína explicando assim a relação inversa entre níveis de homocisteína e os de ácido fólico, vitamina B6 e vitamina B12 (MANGONI; JACKSON, 2002).

Para entender melhor o metabolismo da transulfuração, Farret (2005) coloca que a metionina que é derivada das proteínas da dieta (ovos, carnes, derivados do leite) e que contém um grupo metil, é convertida em S-adenosilmetionina (SAM). A SAM é a principal doadora do grupo metil (CH₃) nesse metabolismo. Esta reação é mediada pela metionina-adenosil transferase (MAT) e ATP. A s-adenosil-homocisteína (SAH) é mais um produto dessas inúmeras reações de metilação, sendo hidrolisado a homocisteína. A SAH compete com a SAM, e podem inibir a metilação. A razão SAM/SAH pode ser utilizada como indicador do estado da metilação. Já o sistema nervoso central é inteiramente dependente da MS nesse processo de remetilação. No caso de balanço negativo da metionina, a presença de baixas concentrações de SAM faz com que a homocisteína seja direcionada primariamente ao ciclo de remetilação para formar a metionina através da ação da MS, como descreve a Figura 1. A vitamina B1 é um cofator e o metil-tetrahidrofolato é um substrato a essa reação. Ao contrário, se o SAM estiver com concentrações mais elevadas, mais homocisteína é direcionada para o ciclo da transulfuração para que forme a cistationina. Esse processo não ocorre no SNC.

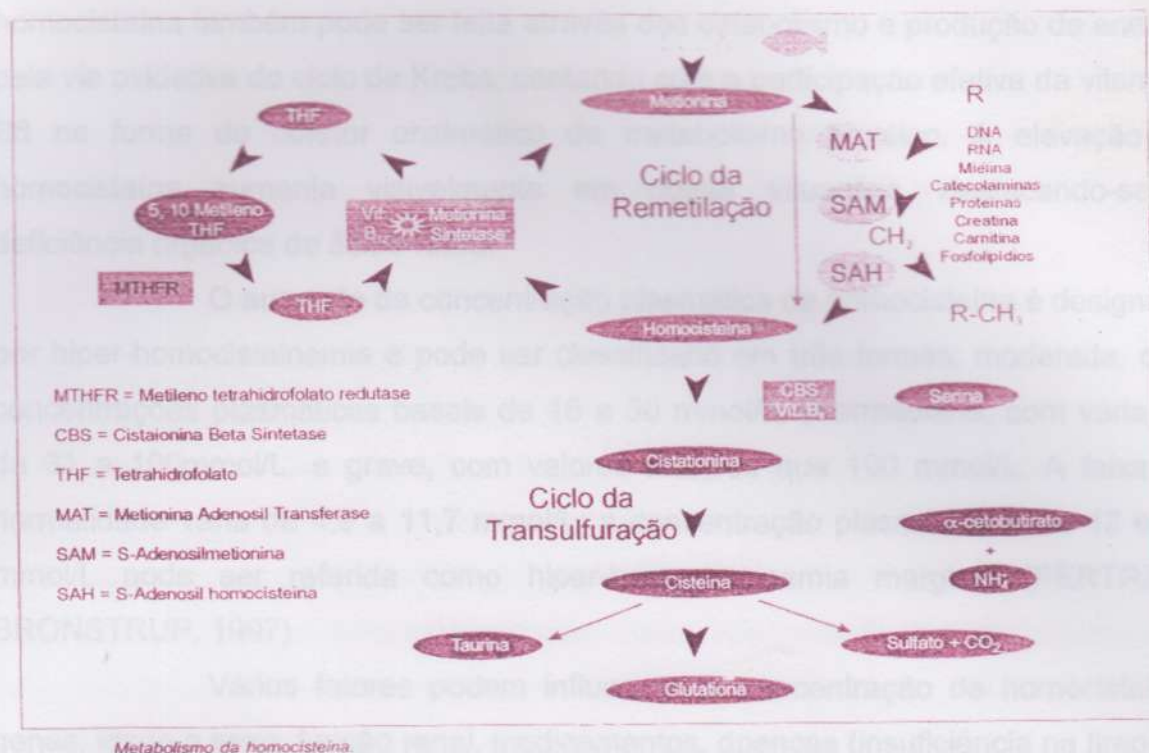


Figura 1 – Metabolismo da homocisteína. Adaptado de Farret (2005).

Considerando o papel chave crítico da metilação em vários processos celulares, é compreensível que qualquer alteração quanto à disponibilidade de SAM possa induzir a profundos efeitos sobre o crescimento, a diferenciação e a função celular. Isso pode ser crítico, especialmente no cérebro do idoso, onde os processos neuroquímicos relacionados à metilação podem estar declinando.

Podemos assim entender que a deficiência genética de enzimas como a MS e a MTHFR, bloqueiam gravemente a conversão da homocisteína em metionina, levando a altos níveis da homocisteína e baixos de metionina culminando em sintomas neurológicos, mentais e graves patologias vasculares. Distúrbios da remetilação da homocisteína resultam em hiper-homocisteinemia. Defeitos enzimáticos, deficiência, co-fatores ausentes, sobrecarga do sistema enzimático ou uma combinação desses fatores podem prejudicar o ciclo da metilação/remetilação. Dentre as causas mais importantes do aumento dos níveis de homocisteína estão também um estilo de vida e uma nutrição não saudáveis atrelados a esse sistema enzimático doente (FARRET, 2005).

Segundo De Laet et al (1999) a regulação metabólica da homocisteína também pode ser feita através dos catabolismo e produção de energia pela via oxidativa do ciclo de Krebs, contando com a participação efetiva da vitamina B6 na forma de cofator enzimático do metabolismo protéico. A elevação de homocisteína aumenta visivelmente em outras situações, destacando-se a deficiência orgânica de ácido fólico.

O aumento da concentração plasmática de homocisteína é designado por hiper-homocisteinemia e pode ser classificado em três formas: moderada, com concentrações plasmáticas basais de 16 a 30 mmol/L; intermediária, com variação de 31 a 100mmol/L, e grave, com valores maiores que 100 mmol/L. A faixa de normalidade varia de 4,9 a 11,7 mmol/L; a concentração plasmática entre 12 e 16 mmol/L pode ser referida como hiper-homocisteinemia marginal (PERTRZIK; BRONSTRUP, 1997).

Vários fatores podem influenciar a concentração de homocisteína: genes, idade e sexo, função renal, medicamentos, doenças (insuficiência na tireóide, psoríase e alguns pacientes com leucemia), estilo de vida e alimentação, principalmente a deficiência de folato, vitamina B6 e B12 (DURAND; PROST; BLACHE, 1998; MANGONI; JACKSON, 2002).

2.3.2 A homocisteína e o ácido fólico

Várias drogas podem aumentar a concentração de homocisteína no plasma por interferência com o metabolismo do folato, vitamina B12 e B6. Entre elas: os hipolipemiantes, alguns imunossupressores como o metotrexato, antieplépticos (fenitoína, carbamazepina) e niacina. É provável que outros medicamentos diminuam os níveis de homocisteína, como os estrógenos e a insulina atuando através de diferentes mecanismos (MALINOW; BOSTOM; KRAUSS, 1999).

Para Lorenzi (2003) o metabolismo da homocisteína se relaciona não só com o do ácido fólico, mas também com o da vitamina B12. Os níveis de homocisteína no plasma aumentam com a idade e parecem estar relacionados diretamente com os fatores de risco para as doenças cardiovasculares: fumo, hipertensão arterial, níveis altos de colesterol e vida sedentária.

O valor de homocisteína eleva-se quando o de folato atinge sua taxa mínima menor ou igual a 2 mcg/L. A concentração plasmática de homocisteína aumenta absurdamente quando os valores séricos de cobalamina encontram-se abaixo da normalidade, ou seja < 130 pmol/L, podendo-se observar uma correlação negativa quando esses valores encontram-se entre 300 e 130 pmol/L (CARVALHO FILHO; PAPALÉO NETTO, 1994).

Objetivando definir manejos terapêuticos eficientes para quadros clínicos de deficiência orgânica de vitamina B12 e ácido fólico, pesquisadores verificaram melhorias dos indicadores sanguíneos de 69 pacientes, com idade igual ou superior a 70 anos, utilizando doses orais e intramusculares das duas vitaminas. Com esse procedimento os autores observaram redução no perfil circulante do ácido metil malônico, a partir da utilização exclusiva de vitamina B12 e a concentração plasmática de homocisteína retornou com êxito à normalidade quando o tratamento foi realizado simultaneamente com as duas vitaminas (BJORKEGREN; SVARDSUDD, 1999).

Para Bourgeois, Ordaz e Sekler (2005) as baixas concentrações de folato no soro, eritrócitos e líquido cefalorraquidiano e o aumento da homocisteína estão unidos na aparição da depressão e demência em idosos.

Outros estudos têm demonstrado que uma ingestão adequada de folatos pode contribuir na diminuição dos níveis de homocisteína em semanas, na qual poderia ter consequências importantes na saúde pública pela redução do risco de demência (MALINOW; BOSTOM; KRAUSS, 1999).

Investigações sobre diagnóstico, terapia adequada e prognóstico de enfermidades cardiovasculares estão expandindo-se entre os profissionais de saúde. Estudos americanos também indicaram a existência de correlação entre elevadas concentrações de homocisteína como fator de risco para as doenças cardiovasculares quando associadas ao envelhecimento orgânico. Esta verificação é enfatizada pelos autores, uma vez que deficiências subclínicas para as vitaminas B6, B12 e folato podem ocorrer não só pelo processo de envelhecimento, mas também por um possível comprometimento renal característico da faixa etária, ou por manifestações eminentemente patológicas (MOUSTAPHA; ROBINSON, 1998).

Estudos realizados com idosos noruegueses observaram que a inadequação dietética caracterizada pela baixa ingestão de folato, o alto consumo de café, o tabagismo e o sedentarismo relacionam-se com a alta concentração de

homocisteína plasmáticas. Desta forma a elaboração de programas educativos fundamentados no estilo de vida dos idosos contribuiu para a prevenção de doenças crônicas (NYGARD et al, 1995).

2.3.3 Ações e tratamento da hiperhomocisteinemia

A elevação dos níveis de homocisteína é um fator de risco independente para o déficit cognitivo, memória e velocidade psicomotora em pacientes sem ou com demência com problemas estruturais cerebrais como atrofia e infarto cerebral. A alteração fisiopatológica da homocisteína pode resultar de seu efeito proaterogênico e pró trombótico, inibindo os fatores anticoagulantes e aumentando a agregação plaquetária (MALINOW; BOSTOM; KRAUSS, 1999).

As ações neurotóxicas da homocisteína já são bem conhecidas, entre elas:

- a diminuição dos níveis de adenosina. A homocisteína também se fixa nos receptores NMDA e por isso bloqueia a memória, além de aumentar o estresse oxidativo e diminuir o potencial antioxidante do cérebro.
- Outro efeito é a diminuição da síntese do DNA endotelial, que recobre os vasos sanguíneos, tornando-se mais frágeis. Isso diminui a formação do óxido nítrico, uma substância excelente para a memória e que aumenta a proteína kinase C, que ajude a manifestar a inteligência, além de proteger o revestimento vascular interno.
- Um outro processo nocivo da homocisteína se dá a partir da baixa que ela promove nos níveis de vitamina E, da qual deriva a importantíssima coenzima Q10, participante dos processos mitocondriais. Isso produz as mitocondriopatias, causadoras de doenças neurodegenerativas.

Hoje se sabe que pessoas com homocisteína elevada no sangue tem cinco vezes mais possibilidades de fazer um infarto cerebral. Depressão, psicoses e demências, comuns a partir dos 60 anos são na verdade infartos cerebrais silenciosos altamente relacionados com a homocisteína.

Para Povia, Callegaro e Ayer (2005) no que se refere ao cérebro os estudos recentes vêm demonstrando que doenças graves como Alzheimer, Parkinson, esclerose múltipla e psicoses respondem muito bem a doses altas de ácido fólico e vitaminas B12 e B6. São estas duas vitaminas que participam da

metilação do ácido fólico, transformando-o em uma versão ativa, o ácido folínico. Não por acaso, uma das grandes causas da falta de ácido fólico no organismo é a disbiose, pois precisamos dos microorganismos benéficos da flora para fazer a síntese das vitaminas do complexo B que são ingeridas pela alimentação. Por isso, deve-se comer uma alimentação saudável e rica em folhas verdes, e cuidando bem do intestino, está sendo garantido uma proteção contra o aumento da homocisteína no organismo.

O tratamento da hiper-homocisteinemia varia de acordo com a causa subjacente. Para Neves, Macedo e Lopes (2004) a normalização dos níveis de homocisteína ocorre dentro de quatro a seis semanas após o início do tratamento. O tratamento é barato e seguro, porém as doses mínimas efetivas de vitaminas e ácido fólico ainda não foram estabelecidas. Vamos ver cada nutriente separadamente:

- 1) Vitaminas: indivíduos com defeitos funcionais graves da MS ou mutação termolábil da MTHFR não respondem ao tratamento com vitaminas. Nesse caso suplemento de betaina e/ou metionina devem ser realizados juntamente com ácido folínico;
- 2) Vitamina B6: reduz a hiper-homocisteinemia apenas após sobrecarga em indivíduos com deficiência B6 ou heterozigotos com deficiência para CBS. Reposição com piridoxina isolada não corrige a hiper-homocisteinemia de jejum, alcançando melhores resultados quando associada com folato.
- 3) Vitamina B12: só é eficaz para repor a deficiência de vitamina B12.
- 4) Ácido fólico: é um co-fator importante na metilação da homocisteína para metionina que reduz a hiper-homocisteinemia de jejum e após sobrecarga, inclusive em portadores de deficiência parcial da CBS e da MTHFR. Nível sérico de folato tem associação inversa com a homocisteína tanto em indivíduos saudáveis como doentes, e é o único tratamento efetivo para reduzir a homocisteína plasmática em saudáveis. A menor dose efetiva e a duração do tratamento com ácido fólico ainda não foram estabelecidas, porém 0,5g/dia parece reduzir a hiper-homocisteinemia de jejum e pós sobrecarga.
- 5) Proteínas: consumo excessivo de proteínas animais ricas em metionina pode aumentar a homocisteína de jejum e pós-sobrecarga, principalmente em indivíduos com deficiência de piridoxina e níveis adequados de ácido fólico e vitamina B12.

2.4. FOLATO NO ORGANISMO

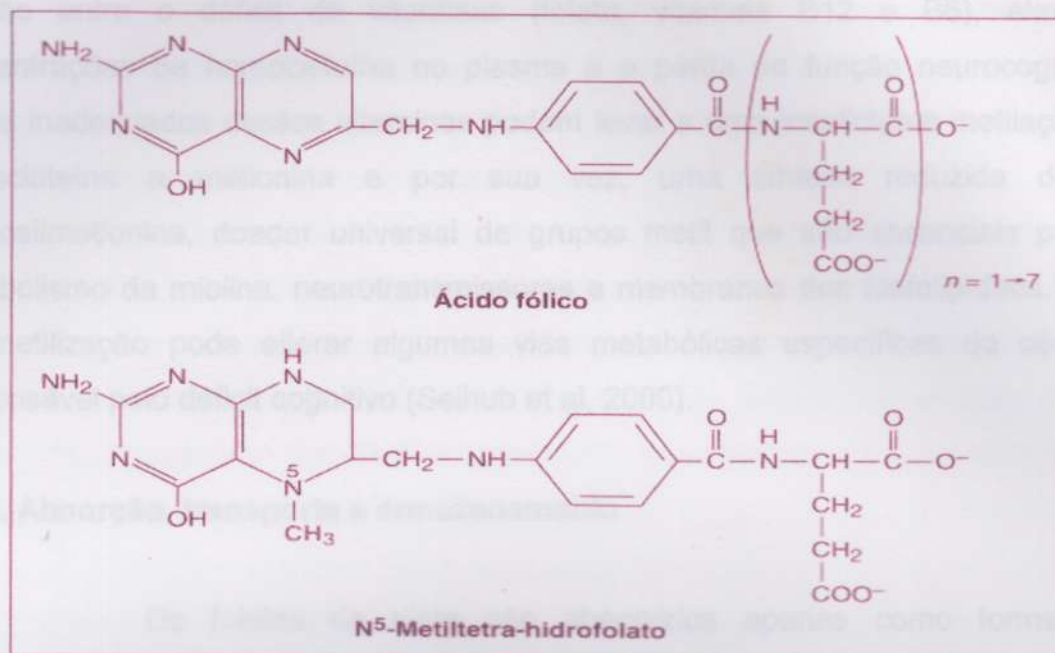
2.4.1. Conceitos e caracterizações

Segundo Sizer e Whitney (2003), o ácido fólico é uma vitamina do complexo B que age como parte de uma coenzima importante na produção de novas células, auxiliando na síntese de DNA. Deficiências podem resultar de uma ingestão inadequada ou de enfermidades que prejudicam a absorção dessa vitamina, aumento de sua excreção ou, por outro lado, quando são aumentadas as necessidades da mesma.

O ácido fólico caracteriza-se por ser um composto hidrossolúvel, amarelo, cristalino. Folato e ácido fólico constituem os sinônimos preferíveis para o pteroilglutamato e o ácido pteroilglutâmico, respectivamente. O termo folatos pode também ser utilizado em um sentido genérico para designar qualquer membro da família dos pteroilglutamatatos, ou mistura dos mesmos, apresentando vários níveis de redução do anel pteridina, substituições de um carbono e número de resíduos de glutamato. Folatos estão presentes em diversas formas de coenzimas reduzidas e metabolicamente ativas, geralmente conjugados em ligação peptídica. Durante os procedimentos de extração, essas formas ativas lábeis são destruídas pela oxidação ou são oxidadas e convertidas em ácido pteroilglutâmico (PGA), a forma mais estável da vitamina. Apenas a partir de suas reduções por meio de sistemas metabólicos presentes no interior do intestino e outras células teciduais, é que estas formas estáveis se tornam folatos metabolicamente ativos (SHILS et al, 2003).

A forma mais simples de ácido fólico é ácido pteroilmonoglutâmico. Entretanto, ácido fólico geralmente ocorre como derivados de poliglutamato com 2 a 7 resíduos de ácido glutâmico (Figura 2). Esses compostos são captados por células da mucosa intestinal e os resíduos extras de glutamatos são removidos por conjugase, uma enzima lisossomal. O ácido fólico livre é, então, reduzido a tetra-hidrofolato pela enzima di-hidrofolato redutase e circula no plasma primariamente como o derivado N5-metil livre do tetra-hidrofolato (figura 2). Dentro das células, tetra-hidrofolatos são encontrados primariamente como derivados de poliglutamatos e estas parecem ser as formas biologicamente mais potentes. Ácido fólico também é armazenado como um derivado poliglutamato do tetra-hidrofolato no fígado. Além disso, tetra-hidrofolato, vitamina B12 e piridoxal fostato são necessários para a

conversão de homocisteína em metionina. Metionina, é claro, também é convertida em S-adenosilmetionina, que é usada em muitas reações de metilação (DEVLIN, 2003).



Estrutura de ácido fólico e N⁵-metiltetra-hidrofolato.

Figura 2 – Estrutura do ácido fólico. Adaptado de DEVLIN (2003).

Durante a década passada, a observação clínica tem fortemente ligado o ácido fólico ao desenvolvimento do cérebro. A incidência de defeitos do tubo neural (por exemplo, espinha bífida) é notavelmente mais elevada nas crianças de mulheres que tem deficiência fólica (FERNSTROM, 2000). Além do uso para redução de defeitos no tubo neural de recém-nascidos, folato é utilizado na aplicação do tratamento da depressão.

O que está acontecendo hoje é uma reafirmação da imensa importância do ácido fólico, vitamina que tem entre suas inúmeras propriedades a de sintetizar as fitas de DNA. À carência de ácido fólico e da vitamina B12, que atuam sinergicamente, são atribuídos vários problemas de má-formação congênita, como deformações cardíacas, lábio leporino e distúrbios mentais. Nos casos de lesões cerebrais, por exemplo, a administração de doses altas de SAME ou uma combinação de ácido fólico com B12 vem dando resultados extraordinários. Dessa forma, o ácido fólico começa a se revelar um importantíssimo agente de prevenção

para os problemas neurodegenerativos em geral (PÓVOA; CALLEGARO; AYER, 2005).

Tem-se estudado algumas interpretações bioquímicas para explicar a relação entre o déficit de vitaminas (folato, vitamina B12 e B6), elevadas concentrações de homocisteína no plasma e a perda da função neurocognitiva. Níveis inadequados dessas vitaminas podem levar a uma insuficiente metilação de homocisteína a metionina e por sua vez, uma síntese reduzida de S-adenosilmetionina, doador universal de grupos metil que são essenciais para o metabolismo da mielina, neurotransmissores e membranas dos fosfolípidos. Essa hipometilação pode alterar algumas vias metabólicas específicas do cérebro, responsável pelo déficit cognitivo (Selhub et al, 2000).

2.4.2. Absorção, transporte e armazenamento

Os folatos da dieta são absorvidos apenas como formas de monoglutamato de ácido fólico, ácido S-metil tetraidrofólico e ácido S-formiltetraidrofólico. A absorção ocorre por transporte ativo principalmente no jejuno, porém a vitamina também pode ser absorvida por difusão passiva quando ingerida em grandes quantidades. O folato se apresenta nos alimentos principalmente na forma de poliglutamato, a absorção dessa forma requer a hidrólise das formas de monoglutamato pelas conjugases na borda em escova e mucosa intracelular (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2005).

De acordo com Shils (2003), a atividade alterada da folato hidrolase da bordadura em escova em determinadas enfermidades e após exposição a fármacos como a salicilazossulfapiridina, álcool e difenilidantoína, parece desempenhar um papel significativo no desenvolvimento da má absorção e deficiência de folato.

O folato captado pela célula da mucosa intestinal é reduzido para FH4, que pode ou ser transferido para a circulação portal ou convertido em 5-metil-FH4, antes de entrar na circulação. Apenas são captados pelas células utilizando um processo dependente de energia com uma proteína ligante de folato específica ou um processo de troca de ânions mediado por carreador. Dentro das células o FH4 é metilado em 5-metil-FH4, que é mantido intracelularmente por ligação a

macromoléculas intracelulares e conversão adicional em folilpoliglutamatos (WAGNER, 1996).

Ainda segundo Shils (2003) o folato é liberado para as células da medula óssea, para reticulócitos, para o fígado, líquido cerebrospinal e para células tubulares renais contra um gradiente de concentração, sendo um transporte mediado por carreadores dependentes de energia. A maior parte do folato armazenado está presente como poliglutamatos.

O fígado é o depósito mais importante para o folato, contendo cerca de metade do estoque corporal total como poliglutamatos de 5-metil-FH4 e 10-formil-FH4. Os tecidos com altas taxas de divisão celular (por exemplo, mucosa intestinal), tendem a ter concentrações relativamente baixas de 5-metil-FH4 e altas de 10-formil-FH4, enquanto o 5-metil-FH4 predomina nos tecidos com baixas taxas de divisão celular (MAHAN;ESCOTT-STUMP, 2005).

2.4.3 Fontes e funções do ácido fólico

Os folatos apresentam distribuição ubíqua na natureza, estando presentes em quase todos os alimentos naturais. É encontrado em 150 formas diferentes e é altamente suscetível à destruição oxidativa e tipicamente ocorrem perdas de 50 a 90% durante o armazenamento, cozimento ou processamento em altas temperaturas (SHILS, 2003; MAHAN;ESCOTT-STUMP, 2005).

Segundo Sizer e Whitney (2003) o nome folato é derivado da palavra *foliage*, e como o nome sugere, o folato é naturalmente abundante em vegetais verdes folhosos, tais como espinafre, aspargo e brócolis. Vegetais frescos e não cozidos e frutas são as melhores fontes naturais, porque o calor do cozimento e a oxidação que ocorre durante a estocagem destroem quase a metade do folato presente nos alimentos. Ovos também contêm algum folato. Suco de laranja e legumes também, porém contêm fatores que podem interferir na absorção do folato. Carne bovina magra, feijões secos, batatas e pão de trigo integral são boas fontes.

Mahan e Escott-Stump (2005) cita que o ácido fólico funciona como substrato de enzimas em muitas reações de síntese no metabolismo de aminoácidos e nucleotídeos pela doação ou aceitação de unidades de um carbono. Por exemplo, na síntese de DNA, síntese de purinas e formaldeído. É necessário para a conversão de histidina em ácido glutâmico, fornece grupos metil lábeis para a

síntese de metionina a partir da homocisteína. Essa conversão requer também a vitamina B12, portanto, as deficiências, tanto de folato como de vitamina B12 podem levar à níveis séricos elevados de homocisteína, ou homocisteinemia.

Atualmente as deficiências de folato, vitamina B12 e uma menor extensão da vitamina B6 tem sido associadas ao aumento das concentrações de homocisteína no plasma, a tal ponto que a hiperhomocisteinemia tem sido proposta como indicador de níveis inadequados dessas vitaminas, (SELHUB et al, 2000; ELLINSON; THOMAS; PATTERSON, 2004).

Segundo Dutra de Oliveira e Marchini (2000), o principal papel das coenzimas ligadas ao ácido fólico é a transferência de unidades de um carbono para substâncias envolvidas na síntese de DNA, RNA, metionina e serina.

De todas as vitaminas, o folato parece ser o mais provável a reagir com os medicamentos. Os dez maiores grupos de drogas, incluindo antiácidos e aspirina e seus derivados têm demonstrado interferência com o uso do folato pelo organismo. Ocasionalmente, o uso dessas drogas para aliviar dores de cabeça ou problemas gástricos não preocupam, mas usuários freqüentes podem necessitar de atenção para sua ingestão de folato. Estes incluem pessoas com dores crônicas ou úlceras que contam com altas dosagens de aspirina ou antiácidos, assim como as que fumam ou tomam contraceptivos orais ou medicação anticonvulsivante (SIZER e WHITNEY, 2003).

Na doença de Alzheimer a maioria dos estudos mostram níveis mais altos de homocisteína nos pacientes (DA SILVA et al, 2006). O que leva a acreditar que há uma relação entre o ácido fólico e essa patologia.

Vários estudos também demonstraram que a suplementação com folato pode reduzir os níveis de homocisteína e de forma mais modesta as vitaminas B12 e B6.

Com relação à depressão, não há consenso, alguns estudos de que o ácido fólico e a homocisteína possam prejudicar a gravidade da doença (SACHDEV, 2004).

Outro estudo que mostra a associação entre a concentração plasmática de homocisteína e a doença de Alzheimer em idosos no nordeste do Brasil é a de DA SILVA et al (2006), mostra que a doença de Alzheimer em idosos

2.5. ESTUDOS RELACIONANDO O FOLATO E A HOMOCISTEÍNA NA DOENÇA DE ALZHEIMER

Nos últimos anos várias linhas de investigações tem mostrado a grande preocupação com a doença de Alzheimer. Aqui a relação dessa demência com o ácido fólico, outras vitaminas do complexo B e a homocisteína. Daremos ênfase a trabalhos relacionando DA, folato e homocisteína, não descartando trabalhos relevantes.

Como já foi dito a doença de Alzheimer vem aumentando no Brasil, uma vez que a expectativa de vida dos brasileiros cresceu nos últimos anos. O estudo de Fernstrom (2000) mostra alguns nutrientes que podem estar influenciando a função cerebral, entre eles, as vitaminas. O ácido fólico se destaca, porque além de reduzir a ocorrência de defeitos do tubo neural dos recém-nascidos, é utilizado no tratamento da depressão nos adultos, além de estar ligado a outras condições psiquiátricas como déficits na aprendizagem e na memória, particularmente nas pessoas idosas. Embora os efeitos sejam evidentes, os mecanismos como ocorrem não estão bem compreendidos.

Sachdev (2004) mostra em seu trabalho que a homocisteína elevada é um fator de risco para os transtornos neuropsiquiátricos. E que no seu metabolismo alguns cofatores influenciam fundamentalmente como o folato, a vitamina B12 e a B6. Algumas causas da hiper-homocisteinemia incluem deficiências desses fatores.

Na doença de Alzheimer a maioria dos estudos mostraram níveis mais altos de homocisteína nos pacientes (DA SILVA et al, 2006). O que leva a acreditar que há uma relação entre o ácido fólico e essa patologia.

Vários estudos também demonstraram que a suplementação com folato pode reduzir os níveis de homocisteína e de forma mais modesta as vitaminas B12 e B6.

Com relação à depressão, não há consenso, apenas evidências de que o ácido fólico e a homocisteína possam prever a gravidade da doença (SACHDEV, 2004).

Outro estudo que mostra a associação entre a concentração plasmática de homocisteína e a doença de Alzheimer em idosos no nordeste do Brasil é o de DA SILVA et al (2006), mostra que a doença de Alzheimer em idosos

brasileiros tem relação com a homocisteína, mas não com polimorfismos MTHFR. Os pacientes com DA apresentaram níveis mais elevados de homocisteína plasmática total do que os controles e a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa.

Os estudos epidemiológicos recentes reavaliaram a possibilidade de que os fatores de risco da doença vascular puderam ocupar um papel na patogênese não somente da demência vascular, mas também na Doença de Alzheimer. Dentro desse pensamento Quadri et al (2004) investigou as relações entre o dano cognitivo, doença de Alzheimer e doença cardiovascular com a homocisteína do sangue, ácido fólico e vitamina B12. Concluiu que estudos com quantidade de ácido fólico mais baixo tiveram significativamente melhor relação com o dano cognitivo suave e a demência. Já a hiper-homocisteinemia foi associada significativamente com a demência e DA. Sugerindo, essas descobertas, que essa deficiência relativa de ácido fólico pode preceder a DA e a doença vascular no princípio. Hiper-homocisteinemia pode também ser um fator de risco para o declínio cognitivo nas pessoas idosas.

O trabalho de Miller et al (2003) coloca que a homocisteína elevada do plasma é um fator de risco independente para a doença vascular. Foi avaliada a relação entre a concentração total de homocisteína e a função cognitiva na velhice dos latinos. Concluiu-se que a homocisteína é um preditor da função cognitiva na comunidade em que residem os idosos latinos. Reduzindo a concentração da homocisteína do plasma através da administração de suplementos de vitamina B pode ocorrer alguma proteção contra o declínio cognitivo da demência em adultos idosos.

Uma concentração elevada no plasma de homocisteína é agora reconhecida como um fator independente de risco cardiovascular, doença vascular periférica e doença cerebrovascular (REFSUM et al, 1998).

Clarke et al (1998) comparou pacientes com a confirmação de doença de Alzheimer histologicamente com a idade compatível com o controle de caso. Eles descobriram que indivíduos que tiveram a concentração de homocisteína do sangue elevada foi 45 vezes tão provável de ter a DA (confirmada pela análise histológica "post mortem") daqueles que estiveram com baixa homocisteína no sangue.

De acordo com as descobertas publicadas recentemente, de qualquer forma, essa questão do aumento da concentração da homocisteína como precursora do risco de incidência da doença de Alzheimer e demência, permanecerá sem esclarecimento se a homocisteína elevada for um fator causal ou simplesmente um fator da coexistência da doença vascular em pacientes portadores da DA (MILLER et al, 2002)

O trabalho de Burgeois, Ordaz e Sekler (2005) mediu os níveis de homocisteína, vitamina B12 e ácido fólico e marcadores nutricionais em um grupo de pacientes com demência maiores de 65 anos e comparados com sujeitos não doentes. E chegou a conclusão que a hiper-homocisteinemia estava fortemente associada com a demência. Os níveis séricos de folato e vitamina B12 foram mais baixos no grupo com demência.

Isso nos mostra mais uma vez como a homocisteína tem uma relação direta com as demências e que a influência dos nutrientes também é importante para a melhora dessas enfermidades.

Outros estudos como o Clarke et al (1998) e Selhub et al (1993) tem demonstrado que uma ingestão adequada de folato pode contribuir para a diminuição dos níveis de homocisteína em semanas, da qual poderiam ter conseqüências importantes de saúde pública, pela redução do risco de demência. Por outro lado, é possível que a demência possa levar a uma deterioração da dieta que resulte em uma ingestão insuficiente de folato e vitamina B12, com a conseqüente elevação de homocisteína.

Selhub et al (2000) em seu estudo evidenciou a importância das vitaminas do complexo B para o bem estar e função normal do cérebro. O estudo mostra que a alta concentração de homocisteína no sangue pode ter grande relação com as inadequações do folato, vitamina B12 e em menor extensão a vitamina B6.

Os dados de vários laboratórios indicaram que a homocisteína do plasma aumenta com a idade independente da ingestão das vitaminas e a hiper-homocisteinemia na grande maioria das vezes em pessoas idosas (SELHUB et al, 1993). Por isso, é bom ter a certeza da grande importância desses nutrientes em funções neurocognitivas e outras funções neurológicas e em indivíduos com deficiência severa de vitaminas.

Uma revisão feita por Nourhashémi et al (2000) dirige-se mais diretamente à relação da vitamina B com a doença de Alzheimer, descrevendo

estudos recentes sobre a DA e a correlação entre habilidades cognitivas e as concentrações do folato sérico, vitamina B12, efeito deletério B6 e mais recentemente da homocisteína. Porém ele coloca que os fatores nutritivos têm que ser estudados não sozinhos, mas com outros fatores relacionados a doença de Alzheimer: genética, estrogênio, uso de droga antiinflamatória e variáveis socioeconômicas.

Riggs et al (1996) e Selhub (2000) mostraram que a deficiência de folato, vitamina B12 ou da vitamina B6 estão associadas com as concentrações aumentadas de homocisteína do plasma.

Uma elevação da homocisteína plasmática é ligada a um risco aumentado de patologia vasculares, cardíaca e cerebral. A homocisteína adicional podia ter um efeito deletério na parede dos vasos sanguíneos. Este efeito poderia explicar porque os idosos com deficiência a longo prazo de vitaminas desenvolvem desordens neurológicas causadas por pequenas lesões cerebrovasculares (BOUSHEY et al, 1995).

Nourhashémi et al (2000) concluiu que a fisiopatologia da doença de Alzheimer é muito complexa e pode incluir a genética, a psicologia, bem como os elementos nutritivos, e estes podem estar ligados. E eles são a base para uma intervenção potencial para prevenir ou retardar os processos que conduzem a doença.

Para Tucker et al (2005) as concentrações elevadas de homocisteína podem interferir na função cognitiva e foi associada a um declínio na memória de recordação. A maioria das elevações na homocisteína resultam da ingestão inadequada de folato, da vitamina B12, ou da vitamina B6, o que é um fator de risco para a DA, mas principalmente para a doença cardiovascular também. Os estudos de Ravaglia et al (2005) investigou a relação entre altas concentrações de homocisteína no plasma e o risco de demência e da DA na população mais idosa. E ficou concluído que elevadas concentrações de homocisteína e pobre de ácido fólico são fatores independentes para o desenvolvimento da demência e DA.

A Associação entre DA e elevadas concentrações de homocisteína foi relatada em diversos estudos (Da Silva et al, 2006; Clarke et al, 1998; Quadri et al, 2004; e Domínguez e Matos, 2005).

O estudo transversal de Ravaglia et al (2003) examina a relação entre a homocisteína do plasma e as contagens do MMSE (Mini Exame do Estado

Mental) selecionando a medida da função cognitiva na prática geral. As concentrações elevadas de homocisteína do plasma total são comuns nas pessoas idosas e foram sugeridas para ser um fator de risco para demência.

Uma elevada concentração de homocisteína plasmática total é um indicador de folato inadequado e de vitamina B12. Insuficiente metilação de homocisteína a metionina devido a um déficit nessas vitaminas conduz a uma oferta insuficiente de grupos metil, que são necessários para a síntese de mielina, neurotransmissores e membranas fosfolipídicas (NOURHASHEMI et al, 2000).

O estudo de Morris et al (2001) também relaciona concentrações elevadas de homocisteína que é uma causa principal do déficit cognitivo. Nesse estudo foram feitos testes de função cognitiva entre homens e mulheres idosos, foram avaliados níveis de folato e homocisteína. Sua conclusão foi que a hiper-homocisteinemia está relacionada ao teste e níveis de folato mais baixo mostra a dificuldade em resolvê-los.

Os transtornos neurocognitivos associados com demências e dentro destas a doença de Alzheimer, estão alcançando proporções enormes à nível mundial, sendo causa de um elevado número de mortes em indivíduos da terceira idade. Dos vários fatores de risco podemos destacar a nutrição inadequada. As vitaminas tem sido usadas para tratamento do déficit cognitivo e na DA em diversos estudos. Dominguez e Matos (2005) fazem uma relação entre a doença de Alzheimer e a deficiência de vitaminas. Investigações recentes sugerem que a hiper-homocisteinemia associada a níveis inadequados de algumas vitaminas do complexo B pode contribuir para o déficit cognitivo e a DA.

Assim como já foi dito em outros estudos, a deficiência de folato, vitamina B12 e B6, em menos extensão tem sido associado ao aumento das concentrações de homocisteína no sangue, a tal ponto que a hiper-homocisteinemia tem sido proposta como indicador de inadequados níveis dessas vitaminas (SELHUB et al, 2000).

O objetivo do estudo de Meertens e Solano (2005) foi investigar a relação existente entre os níveis séricos de vitamina B12 e ácido fólico e seu consumo dietético, com o estado mental de um grupo de adultos maiores de 60 anos. Avaliou-se o consumo da dieta, a função mental e os níveis das vitaminas. Concluiu-se que os idosos estudados se encontravam em situação de risco de

deficiência dessas vitaminas, e cuja associação com a idade e função mental deve ser explorada com a avaliação simultânea de outros nutrientes intervenientes.

Segundo Selhub et al (2000) características anatômicas e funcionais próprias do envelhecimento fazem o adulto idoso mais suscetível a estados de mal nutrição e deficiências específicas de nutrientes. Investigações nesta área reportam à nível regional uns 25% de adultos idosos desnutridos. À medida que avança a idade se modifica o apetite e aumentam os casos de gastrite atrófica, estimando-se que afeta de 10 a 30% dos adultos maiores de 65 anos de idade, que cursa com hipocloridria ou acloridria, processos que diminuem a biodisponibilidade da vitamina B12 e limita a absorção intestinal de ácido fólico.

O estudo de Meertens et al (2007) estabeleceu a relação existente entre a vitamina B12, folato, homocisteína e o consumo e adequação destes nutrientes. Se avaliaram 55 adultos maiores de 60 anos de ambos os sexos. Resultou que o consumo de nutrientes foi inadequado por déficit. Se observou uma correlação inversa e negativa entre homocisteína e folato sérico. O estudo sugere a presença de uma deficiência bioquímica de B12 e folato, que se traduz na homocisteína elevada, o que constitui um fator de risco cardiovascular nesse grupo de idosos. O que mostra mais uma vez a relação entre as vitaminas do complexo B e a homocisteína.

REFERÊNCIAS

3. CONCLUSÃO

Os estudos observados demonstraram uma relação forte entre a doença de Alzheimer e a concentração elevada de homocisteína. Foi evidenciado que realmente o folato pode ser capaz de diminuir os níveis aumentados de homocisteína em idosos com demências. Porém ainda não se tem clareza na quantidade do alimento ou da suplementação para se obter esse benefício.

Também se observou uma associação entre as vitaminas do complexo B (folato, vitamina B12 e vitamina B6) agindo positivamente sobre a homocisteína nas doenças cardiovasculares e nas deficiências cerebrais.

É importante que se realizem mais pesquisas acerca do envelhecimento e das doenças associadas, como a doença de Alzheimer, uma vez que poucos são os estudos nesse vasto campo da neurologia.

CARVALHO FILHO, E.T., PAPALEO NETTO, M. Geriatria- Fundamentos, clínica e terapêutica. São Paulo: Atheneu, 447p, 1994.

CLADDER, et al. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. Arch. Neurol. v.55, p.1449-1455, 1998.

DA SILVA, V.C. et al. Alzheimer's disease in brazilian elderly: has a relation with homocysteine but not with MTHFR polymorphism. Arq. Neuropsiquiatr. v.64, n.4, p.341-345, 2006.

DE LAET, C. et al. Plasma homocysteine concentration in a Belgian school - age population. Am.J.Hum.Gen. Nutr. v.69, p.963-972, 1999.

DEVLIN, B.J. Manual de Bioquímica com correlações clínicas. 5.ed. São Paulo: Edgard Blücher, 2003.

DOMÍNGUEZ, Y.L., MATOS, G.M. Deficiencia de vitaminas y enfermedad de Alzheimer. Rev.Cubana.Salud Públ. Ciudad de La Habana, v.31, n.4, 2005.

DUTRA DE OLIVEIRA, J.B.; MARCHINI, J.B. Ciências Nutricionais. São Paulo: Sarvier, 2000.

ELLINSON, M.; TOMAS, J.; PATTERSON, A. A critical evaluation of the relationship between serum vitamin B, folate and total homocysteine with cognitive impairment in the elderly. J. Hum. Nutr. Diet. v.17, p.371-383, 2004.

FARRET, J.F. Nutrição e doenças cardiovasculares: prevenção primária e secundária. São Paulo: Atheneu, 2005.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, O.P. Biologia molecular da doença de Alzheimer: uma luz no fim do túnel. **Rev. Ass. Méd. Brasil.** V.43.,n.1,p.77-81,1997.
- ANDREOLLI, T.E. et al. **Cecil Medicina Interna Básica.** 5.ed.Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- BOURGEOIS, M.; ORDAZ, E.; SEKLER, E.E. Niveles de homocysteina em pacientes com demência. **Méd.Interna.** Caracas. V.21,,n.3, p.163-172, 2005.
- BOUSHEY C.J. et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. **Jama.** V.274, p.1049-1057, 1995.
- BJORKREGEN, L., SVARDSUDD, K. Elevated serum levels of methylmalonic acid and homocysteine in elderly people. A population – based intervention study. **J. Inter.Med.** v.246, p.317-324, 1999.
- CARVALHO FILHO, E.T., PAPALÉO NETTO,M. **Geriatría-fundamentos, clínica e terapêutica.** São Paulo: Atheneu, 447p, 1994.
- CLARKER et al. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. **Arch. Neurol.** V.55, p.1449-1455, 1998.
- DA SILVA, V.C.et al. Alzheimer's disease in brazilian elderly has a relation with homocysteine but not with MTHFR polymorphisms. **Arq.Neuropsiquiatr.** v.64,n.4,p .941-945, 2006.
- DE LAET, C. et al. Plasma homocysteine concentration in a Belgian school – age population. **Am.Jorn.Clin. Nutr.** V.69, p.968-972, 1999.
- DEVLIN, T.M. **Manual de Bioquímica com correlações clínicas.** 5.ed. São Paulo: Edgard Blücher, 2003.
- DOMINGUÉZ, Y.L., MATOS, C.M. Deficiência de vitaminas y enfermedad de Alzheimer. **Ver.Cubana.Salud.Pblica.** Ciudad de La Halanasep. v.31, n.4, 2005.
- DUTRA DE OLIVEIRA, J.E.; MARCHINI, J.S. **Ciências Nutricionais.** São Paulo: Sarvier, 2000.
- ELLINSON,M.; TOMAS, J.; PATTERSON, A. A critical evolution of the relationship between serum vitamin B, folate and total homocysteine with cognitive impairment in the elderly. **J. Hum. Nutr.Diet.** v.17, p.371-383, 2004.
- FARRET, J.F. **Nutrição e doenças cardiovasculares: prevenção primária e secundária.** São Paulo: Atheneu, 2005.

FERNSTROM, J.D.. Can nutrient supplements modify brain function. **Am.J.Clin. Nutr.** V.71, p.1669-1673, 2000. Disponível em: www.ajcn.org. Acesso em 20 sep 2006.

FRIDMAN, C. et al. Alterações genéticas na doença de Alzheimer. **Ver.Psiq.Clín.** v.31, n.1, p.19-25, 2004.

GRAY, D.S..**Am. Farm. Physician.** V51, p.519-525, 1995.

Hiperhomocysteinemia: A new risk factor for Alzheimer disease. [Editorial]. **Arq. Neurol.** V.55, p.1407-1408, 1998.

KANDEL, E.R. et al. **Princípios da neurociências.** São Paulo: Manole, 2003.

LOPES, M.A., BOTTINO, C.M.C. Prevalência de demência em diversas regiões do mundo. **Arq. Neuropsiquiatr.** V.60, n.1, p.61-69, 2002.

LOVESTONE, S.; ANDERTON,B.. Cytoskeletal abnormalities in Alzheimer diseases. **Curr. Op. Neurol. Neurosurg.** V.5, p.883-888, 1992.

LORENZI, T.F.**Manual de hematologia – propedêutica e clínica.** 3.ed. São Paulo: editora médica e científica Ltda, 2003.

MAHAN, L.K.; ESCOTT-STUMP, S. **Krause – alimentos, nutrição e dietoterapia.** 11.ed. São Paulo: Roca, 2005.

MALINOW, M.R.; BOSTOM, A.G.; KRAUSS, R.M. Homocysteine, diet and cardiovascular diseases. **Circulation.** V.99, n.1, p.178-182, 1999

MAGNONI, D.; KUKIER, C; OLIVEIRA, P.A. **Nutrição na terceira idade.** São Paulo: Sarvier, 2005.

MANGONI, A.A; JACKSON, S.H.Homocysteine and cardiovascular disease: current evidence and future prospects. **Am.J. Med.** V.112, n.17, p.556-565, 2002.

MAC INTOSH, C.G. et al. Effect of small intestinal nutrient infusion on appetite, gastrointestinal hormone release, and gastric myoelectrical activity in young and older men. **Am. J. Gastroenterol.** V.96, p.997, 2001.

MC LOUGHLIN, D.M., LOVESTONE, S. Alzheimer's diseases: recent advances in molecular pathology and genetics. **Int.J.Geriatr. Psichiatr.** V.9, p.431-444, 1994.

MC KEE, A.C.; KOSIK, K.S.; KOWALL, N.W. Neuritic Pathology and dementia in Alzheimer disease. **Ann. Neurol.** V.30, p.156-165, 1991.

MEERTENS L., SOLANO, L.Vitamina B12, ácido fólico y función mental em adultos mayores. **Invest.Clín.** v.46, n.1, p.53-63, 2005.

MEERTENS, L. et al. Homocisteína, ácido fólico y vitamina B12 em adultos mayores venezolanos. **ALAN**. V.57, n.1. Caracas, mar 2007.

MILLER, J.W., et al. homocysteine and cognitive function in the Sacramento Área Latina Study on Aging. **Am. J. Clín. Nutr.** V.78, p.441-447, 2003.

MOUSTAPHA, A., ROBINSON, K. Highplasma homocysteine: a risk factor for vascular disease in the elderly. **Coronary Artery**. V.9, p.725-730, 1998.

MORRIS, M.S. et al. Hiperhomocysteinemia associated with poor recall in the third National Health and Nutrition Examination survey. **Am. J. Clín. Nutr.** v.71, p.927-933, 2001.

NOURHASHÉMI, F et al. Alzheimer disease: protective factors. **Am. J. Clín. Nutri.** v.71, p.6435-6495, 2000.

NYGARD, O et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland homocysteine Study. **Jama**. V.274, p.1526-1533, 1995.

NITRINI, R. Epidemiologia da doença de Alzheimer no Brasil. **Rev. Psiq. Clín.** V.2615, p.261-265, 1999.

NEVES, L.B; MACEDO, D.M; LOPES, A.C. Homocisteína. **J. Bras. Pat. Med. Lab.**, v.40, n.5, p.311-320, out 2004.

PORTH, C.M.; KUNERT, M.P. **Fisiopatologia**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

PERTRZIK, K; BRONSTRUP, A. Causes and consequences of hiperhomocysteinemia. **Internat. J. Vit. Nutr.** v.67, p.389-395, 1997.

PÓVOA, H; CALLEGARO, J; AYER, L. **Nutrição cerebral**. Rio de Janeiro: Objetiva, 2005.

QUADRI, P. et al. Homocysteine, folate, and vitamin B-12 in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia. **Am. J. Clín. Nutr.** v.80, p.114-122, 2004.

RAVAGLIA, G. et al. Homocysteine and cognitive function in healthy elderly community dwellers in Italy. **Am. J. Clín. Nutr.** V.77, p.668-673, 2003.

RAVAGLIA, G. et al. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. **Am. J. Clin. Nutr.** V.82, p.636-643, 2005. Disponível em: www.ajcn.org. Acesso em 20 set 2006.

RODRIGUEZ, J.J.L.; HERNÁNDEZ, M.G. Actualización sobre la enfermedad de Alzheimer. **Rev. Cuba. Méd. Gen. Integr.** V.18, n.4, jul-ago, 2002.

RAMOS, L.R; VERAS, R.P; KALACHE, A. Emvelhecimento populacional: uma realidade brasileira. **Ver.Saúde Públ.** V. 21, p.211-224, 1987.

ROWE, J.W. Renal and lower urinary tract diseases in the elderly. In: CALKINS, E; DAVIS, P.J; FORD, A.B. eds: The practice of geriatrics. Philadelphia: WB, Saunders, 1986.

RUBIN, E. et al. **Patologia-bases clínico patológicas da medicina.** 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

REFSUM, H. et al. Homocysteine and cardiovascular disease. **Annu. Rev. Med.** V.49, p.31-62, 1998.

RIGGS, R, et al. Relations of vitamin B12, vitamin B6, folate and homocysteine to cognitive performance in the normative aging study. **Am. J. Clin. Nutr.** V.63, p.306-314, 1996.

SACHDEV, P. Homocisteína e transtornos psiquiátricos. **Rev. Brás. Psiquiatr.** Sidney. V.26, n.1, p.50-60, 2004.

SELHUB, J. et al. Vitamin status and intake as primary determinantes of homocysteinemia in an elderly population. **JAMA.** V.270, n.22, p.2693-2698, 1993.

SELHUB, J. et al. B vitamins homocysteina, and neurocognitive function in the elderly. **Am.J.Clin.Nutr.** v.71, p.6145-6205, 2000.

SHILS, M.E. et al. **Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença.** 9.ed.São Paulo: Manole Ltda, 2003.

SIZER, F; WHITNEY, E. **Nutrição – conceitos e controvérsias.** 8.ed. Barueri-São Paulo:Manole, 2003.

SMITH, M.A.C.Doença de Alzheimer. **Rev.Bras. Psiquiatr.** V.21. out 1999.

SOUZA, D.R.S. Association of apolipoprotein E polymorphism and late onset Alzheimer disease and vascular dementia in Brazilians. **Braz.J.Med.Biol Res.** V.36, p.919-923, 2003.

STEVENS, A.; LOWE, J. **Patologia.** 2.ed. Barueri-SP: Manole Ltda, 2002.

TUCKER, K.L. et al. High homocisteyne and low B vitamins predict cognitive decline in aging men: the veterans affairs normative Aging Study. **Am. J. Clín. Nutr.** V.82, p.627-635, 2005.

VERAS, R. A longevidade da população: desafios e conquistas. **Rev. Serviço Social e Sociedade.** V.75, p.5-18, 2003

WARREN, J.L; BACON, W.E; HARRIS, T. **Am. J. Public. Health.** V.84, p.1265-1269., 1999.