

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE O ESTUDO DA CORRELAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE HOMOCISTEÍNA NA DOENÇA DE ALZHEIMER

Andressa Nunes Mascagni¹
Amilton Marques²

RESUMO

A doença de Alzheimer é uma afecção neurodegenerativa progressiva e irreversível, com maior incidência em idosos, associadas a estilo de vida e fatores genéticos. A homocisteína é um aminoácido não essencial que deriva da biossíntese e metabolismo da metionina. Estudos sugerem que a homocisteína desempenha um papel no dano cerebral, declínio cognitivo e de memória. Altas doses de homocisteína apresenta toxicidade para as células do sistema nervoso e são encontradas em pacientes com a doença de Alzheimer. É conhecida como uma condição que contribui por aumentar o risco da doença. Numerosos estudos nos últimos anos investigaram o papel da homocisteína como causa de dano cerebral. Esta revisão tem como objetivo atrair a atenção para a importância de estudos colaborativos entre clínicos e pesquisadores para alvos potenciais no desenvolvimento de novas pesquisas, e desta maneira contribuir para a melhor compreensão da homocisteína e sua importância no diagnóstico da doença de Alzheimer, e possíveis tratamentos mais eficazes.

Palavras-chave: Atrofia Cerebral. Doença de Alzheimer. Homocisteína.

1 INTRODUÇÃO

São estabelecidos diversos fatores de risco para o desenvolvimento da Doença de Alzheimer, sendo a hiperhomocisteinemia um fator de risco importante, independente e modificável. O artigo apresenta uma revisão bibliográfica sobre o estudo da correlação dos níveis séricos de homocisteína e sua importância fisiopatológica na doença de Alzheimer. Para isso, foram realizadas pesquisas utilizando como descritores doença de Alzheimer e homocisteína para busca em artigos científicos nacionais e internacionais publicados entre 2011 a 2020 nas bases de dados *Medline*, *SciELO* e *PubMed*. Essa revisão se mostra de suma importância contribuindo para o esclarecimento da relação da homocisteína com a doença de Alzheimer com a finalidade de auxiliar em um diagnóstico precoce, sendo até mesmo possibilitar um tratamento mais eficaz, entretanto mais estudos são necessários.

2 DOENÇA DE ALZHEIMER

O Alzheimer é uma doença neurodegenerativa relacionada à idade mais avançada, é clinicamente caracterizada por uma perda progressiva de memória e outras funções cognitivas (LANE et al., 2018). As características neuropatológicas incluem o acúmulo de várias proteínas anormais, levando à perda maciça de sinapses, dendritos e, eventualmente, neurônios. Na fase pré-clínica, que pode se iniciar na quarta década de vida, ocorre o acúmulo progressivo de placas senis decorrentes do depósito de proteína β -amiloide anormalmente produzida e de emaranhados neurofibrilares, fruto da hiperfosforilação da proteína tau. Como a doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa irreversível que resulta da perda neuronal em uma ou várias regiões do cérebro, uma detecção e intervenção precoces oferecem a esperança ideal para o tratamento da doença, entretanto sua etiologia permanece desconhecida (HAMPEL et al., 2018; APOLINARIO et al., 2011).

Segundo Suemoto e colaboradores (2017) estima-se que em 2050, a demência atingirá a faixa de 115,4 milhões de pessoas, sendo a doença de Alzheimer a mais comum representando 60% dos casos presente nos países de média e baixa renda, e é considerada um problema de saúde pública (ARVANITAKIS, et al, 2019).

De acordo com Custodio e colaboradores (2017) a característica mais comum da doença de Alzheimer é o comprometimento da memória. No início do curso da doença, as memórias episódicas recentes são mais afetadas, enquanto as memórias do passado distante geralmente são poupadas. Nota-se que a perturbação da linguagem, especialmente dificuldades para encontrar palavras, é um sintoma inicial comum na doença de Alzheimer, mas geralmente é leve, porém existe uma grande variedade de sintomas neuropsiquiátricos como: apatia, ansiedade e irritabilidade, alucinações e delírios (APOSTOLOVA, 2016).

Uma das principais limitações no cuidado e gerenciamento da doença de Alzheimer é a incapacidade de fornecer aos pacientes um prognóstico preciso (LOENHOUD et al., 2019). O diagnóstico precoce é essencial para prevenção e tratamento, que é determinado através de teste cognitivo, exames de imagem, como ressonância ou tomografia por emissão de pósitrons (PET), punção lombar, que tem como objetivo medir os marcadores do líquido (LCR) (PI et al., 2020).

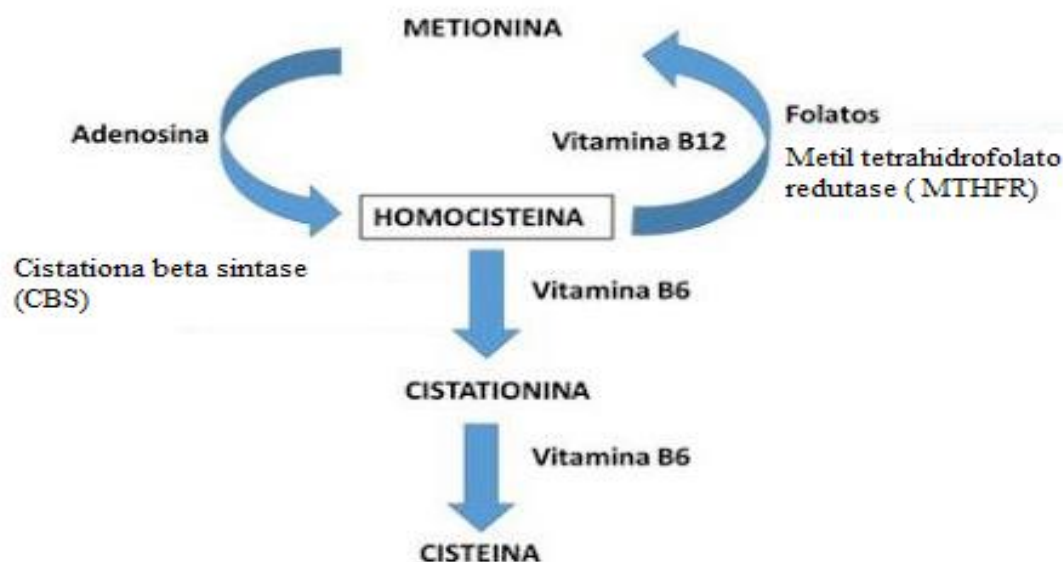
Não há cura para a doença e os tratamentos atuais são apenas sintomáticos (YEE et al., 2018). A descoberta de medicamentos é um processo que exige tempo e alto custo.

Na última década, nenhum medicamento novo foi encontrado para a doença de Alzheimer, apesar dos esforços da comunidade científica e das empresas farmacêuticas (OCAMPO et al., 2016).

3 HOMOCISTEÍNA

A homocisteína é sintetizada através de aminoácidos conhecidos como cisteína e metionina, é encontrado nas principais fontes alimentares provenientes de proteínas animais, e proteínas presentes em cereais, obtidos através das vias de transulfuração, transmetilação, remetilação, (figura 1) (ELSHERBINY et al., 2020). Seu acúmulo no organismo conhecido como hiperhomocisteinemia, pode ser desenvolvido através de polimorfismos gênicos da metilenotetrahydrofolato redutase, cistationina beta-sintetase e metionina sintase, fatores nutricionais e idade, estão correlacionadas ao desenvolvimento de doença de Alzheimer (AZZINI et al., 2020; MA et al., 2017).

Figura 1- Esquema representativo do metabolismo da homocisteína. A homocisteína é metabolizada em cisteína ou metionina. Durante a transulfurização dependente de vitamina B6, a homocisteína é irreversivelmente catabolizada em cisteína. A maior parte da homocisteína é metilada de volta para formar metionina, principalmente pela enzima metionina sintetase, que é dependente da vitamina B12 e do folato.



FONTE: <http://www.cibic.com.ar/laboratorios-bioquimicos/utilidad-clinica-de-la-determinacion-de-homocisteina-2/>

Os níveis para a homocisteína variam de 5,0 a 14,0 mmol/L (FU et al., 2018). Para a determinação quantitativa utiliza-se ensaio eletroquímico miniaturizado, analisadores de

aminoácidos, imunoenensaio, eletroforese capilar, fluorescência e técnicas cromatográficas (ALAM et al., 2019). A alta concentração de homocisteína no sangue é conhecida como hiperhomocisteinemia, uma patologia ocasionada por possíveis alterações genéticas, estilo de vida, níveis de estrogênio, idade e deficiências nutricionais adquiridas da cobalamina ou do folato (TINELLI et al., 2019; SKOVIEROVA et al., 2016). Segundo Moretti e Caruso (2019) pesquisas epidemiológicas propõem que o nível elevado de homocisteína é um fator de risco independente para doenças vasculares, incluindo acidente vascular cerebral e demência.

4 RELAÇÃO DA TAXA DE HOMOCISTEÍNA NA DOENÇA DE ALZHEIMER

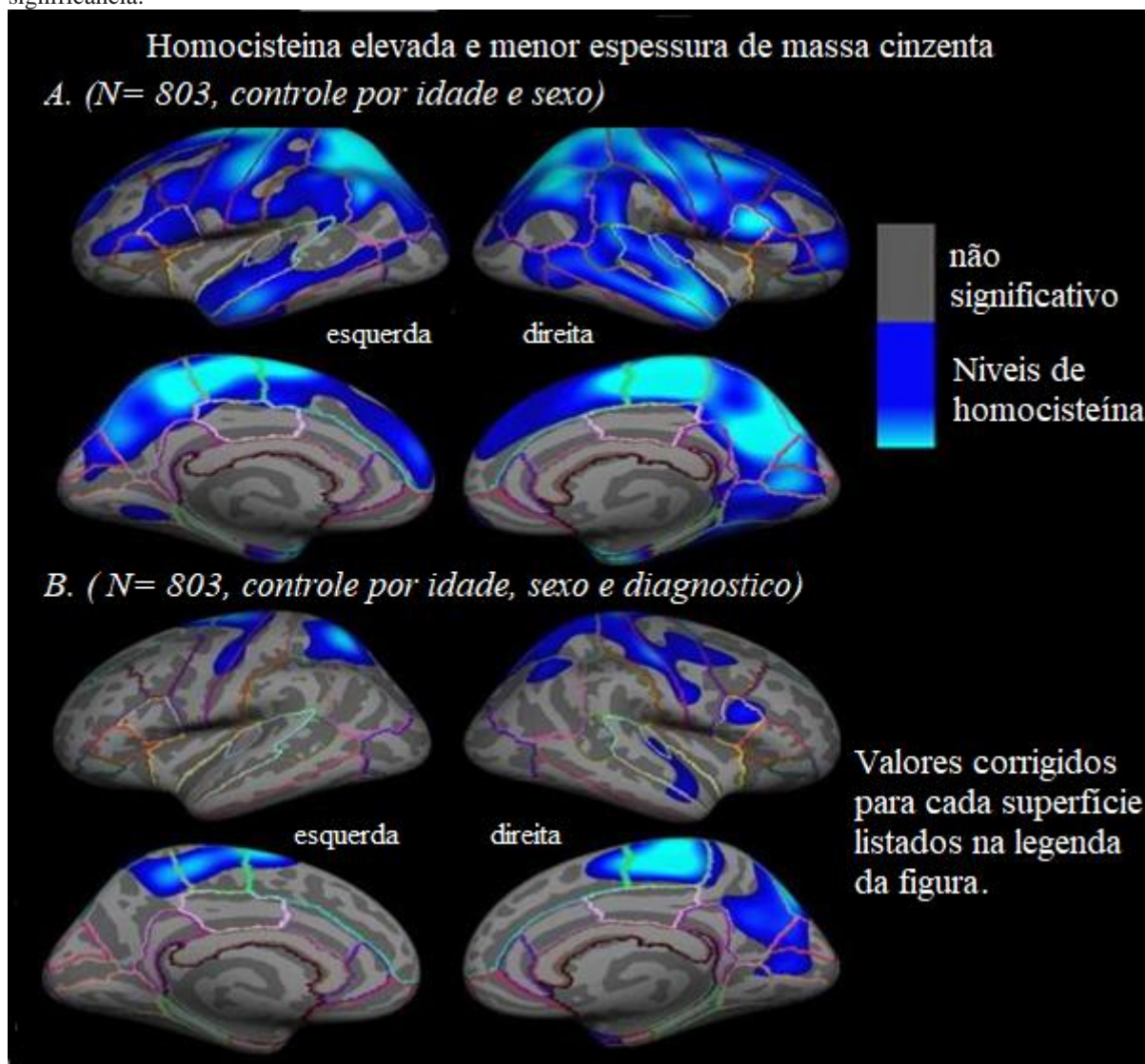
Estudos epidemiológicos e clínicos segundo Shirafuji colaboradores (2018) sugerem que o nível circulante elevado de homocisteína, é considerada um fator de risco para a doença e está associada a declínio cognitivo, dano à substância branca, atrofia cerebral, emaranhados neurofibrilares, microangiopatia cerebral, a disfunção endotelial, stress oxidativo, danos neuronais, e neurotoxicidade, e a apoptose (SMITH et al., 2016; SHARMA et al., 2015; ESSE et al., 2019).

Segundo Pi e colaboradores (2020) relataram de acordo com uma meta-análise entre 34 estudos com 9.397 pacientes, resultando em 40% deles com nível de homocisteína elevado, associado a uma atrofia cerebral mais rápida do que aqueles com níveis normais.

Um estudo realizado com camundongos através de uma dieta deficiente em folato, em comparação com os camundongos controles, evidenciou que houve um aumento da homocisteína, considerada fator de risco para doenças neurodegenerativas, e foi afetado a integridade sináptica, neuroinflamação e função cognitiva (MECO et al., 2019).

Madsen e colaboradores (2016) realizaram um estudo com 803 idosos portadores da doença de Alzheimer, para compreender através de exames de ressonância magnética 3D junto com a amostra de homocisteína plasmática, como ela se relaciona referente a espessura, volume e tamanho da superfície da massa cinzenta cortical (Figura 2). A ligação da homocisteína e a doença de Alzheimer, mediante a neurotoxicidade induzida, sugere que em níveis elevados podem estar associados a atrofia cerebral, visualizada a partir da ressonância magnética, concluindo que níveis elevados de homocisteína estão associados a reduções da massa cinzenta de indivíduos idosos, independentemente de idade, sexo e diagnóstico como também relatado por Hsu e colaboradores (2015).

Figura 2- Homocisteína e espessura cortical de matéria cinzenta. Níveis mais elevados de homocisteína foram associados consideravelmente a matéria cinzenta mais fina, em regiões bilaterais, córtex frontal, parietal temporal e occipital. As áreas azuis representam pontos na superfície cortical, onde os valores ultrapassam o limite de significância.



Fonte: MADSEN et al., 2016.

Anteriormente Rajagolapan e colaboradores (2011), realizaram um estudo no qual o principal objetivo foi analisar 732 idosos do estudo iniciativa de neuroimagem da Doença de Alzheimer (ADNI), comparando o nível de homocisteína a exames de ressonância magnética do cérebro, em relação a atrofia cerebral em idosos normais, com comprometimento cognitivo leve (CCL) e pacientes com doença de Alzheimer, do total 203 eram controle saudáveis, 356 CCL e 173 com Doença de Alzheimer, com idade média de $75,5 \pm 6,8$ anos. Todos realizaram

avaliações clínicas e cognitivas com pontuações de 0 a 30. Verificou-se que pacientes com homocisteína acima de 14 μ l apresentaram atrofia aumentada e pontuações mais baixas em média, em comparação com os controles saudáveis a hiperhomocisteinemia apresentou-se nos pacientes com a doença de Alzheimer e com CCL.

Chen e colaboradores (2020) realizaram um estudo comum total de 1588 adultos japoneses com idade \geq 60 anos saudáveis, foram acompanhados de 2002 a 2012, deste total 372 desenvolveram demência, 274 doença de Alzheimer, e 98 demência vascular. O estudo teve como objetivo avaliar os níveis séricos de homocisteína total com o risco de desenvolver a demência. Foi realizado um questionário, com algumas características dos pacientes, sexo, idade, hipertensão, diabetes, pressão arterial, tabagismo, exercício físico, índice de massa corporal, níveis de vitaminas. Após a análise dos dados, os pesquisadores concluíram que altos níveis de homocisteína séricos foram associados a um risco maior de desenvolver a demência, além disso fatores não genéticos que afetam as taxas de homocisteína podem ser importantes nas associações de demência.

Menga e colaboradores (2019) realizaram um estudo com o total de 4.605 pessoas, entre a relação da homocisteína com declínio cognitivo em uma população com deficiência de B12 e folato na China. Foram coletadas informações demográficas, incluindo idade, sexo, escolaridade, estado civil, hábitos de fumar e beber, uso de drogas, e situação de saúde. A área onde foi realizada a pesquisa é conhecida por já possuir deficiência em folato e B12, o que presume-se alta proporção de hiperhomocisteinemia. Do total 1.845 forneceram amostra de sangue, onde a proporção de homocisteína alta, folato baixo, e B12 baixo foi de 71,70%, 57,74% e 49,81% respectivamente. Após todos os dados analisados verificou-se que o nível elevado de homocisteína foi associado a um alto risco de desenvolver a doença de Alzheimer, e que altos níveis de folato e B12 foram fatores de proteção, além disso alto nível de escolaridade também foi considerado um fator de proteção, pelo fato destes indivíduos possuírem maior conhecimento, acesso e a informações sobre a saúde.

As vitaminas do complexo B, principalmente a vitamina B12 e o ácido fólico, têm um papel na produção de energia e no metabolismo do sistema nervoso central. Estas vitaminas também foram implicadas na produção de ácidos nucleicos e na produção e manutenção da mielina essencial para uma boa saúde neuronal (CLEERY et al., 2018).

Zheng e colaboradores (2014), efetuaram um estudo recrutando 116 pacientes, sendo eles 40 pacientes com Doença de Alzheimer e que possuíam sintomas comportamentais e psicológicos de demência (SCPD), 37 pacientes com doença de Alzheimer sem SCPD, e 39

controle saudáveis, avaliados através de investigação bioquímica para dosagem de homocisteína, e avaliação cognitiva por escores do Mini- Exame do Estado Mental (MMSE), possuindo 11 questões com uma pontuação de 30 pontos. O critério de inclusão para o controle foram, ausência de abuso alcoólicos e substâncias, sem doença neurológica relevante, escores acima de 27 e sem histórico familiar de transtornos psiquiátricos. Observou-se através das análises, altas concentrações de homocisteína tanto nos grupos SCPD, e sem SCPD comparado com os controles. Ao final revelou-se que os 40 pacientes com SCPD possuíam hiperhomocisteinemia, e dos 37 pacientes sem SCPD 73% deles também possuía a dosagem elevada, em contrapartida os controles nenhum apresentou alteração relevante na dosagem de homocisteína.

Verificou-se através deste estudo que hiperhomocisteinemia pode estar ligada a sintomas psiquiátricos em pacientes com doença de Alzheimer.

5 DISCUSSÃO

O envelhecimento tem um risco acrescido de patologias que podem reduzir a qualidade dos últimos anos de vida. Atualmente com uma população cada vez mais envelhecida, a incidência e prevalência dessas patologias é cada vez maior. A principal delas conhecida com doença de Alzheimer que tem fatores de risco modificáveis e não modificáveis como a idade, o gênero e a genética. Ao longo do presente artigo de revisão, tornou compreensível que a hiperhomocisteinemia é um importante fator de risco independente para a doença de Alzheimer que pode ser modificado, podendo as pessoas com níveis plasmáticos elevados de homocisteína terem um risco aumentado para desenvolver a doença. Embora os mecanismos fisiopatológicos que ligam a homocisteína e doença de Alzheimer não estejam totalmente esclarecidos, tem-se demonstrado que a hiperhomocisteinemia contribui para a disfunção endotelial, que afeta nível da irrigação cerebral e contribui também para o aumento da produção de radicais livres de oxigênio, induzindo neurotoxicidade (ZHOU et al., 2011; ALMEIDA et al., 2012).

As avaliações dos níveis de vitamina B12 e ácido fólico, segundo Hannibal e colaboradores (2016), são cruciais e consideradas biomarcadores para as dosagens de homocisteína, pois a falta das mesmas acarreta um acúmulo de homocisteína, evidenciando que idosos apresentam uma menor taxa dessas vitaminas, causadas por má absorção devido ao envelhecimento, má nutrição e por defeitos adquiridos no metabolismo da vitamina B12. Conclui-se também que medicamentos como metformina, que tem como princípio inibidores

de bomba de prótons, utilizados para inibir a acidez do estômago, que com o uso prolongado afeta uma glicoproteína que é responsável pela absorção de vitamina B12, resultando na falta da mesma e possivelmente uma anemia perniciosa.

Assim, Kaye e colaboradores (2020), concluíram que a suplementação diária de ácido fólico em pacientes com hiperhomocisteinemia, reduz-se o seu valor em 25%, e assim retardar ou diminuir o início da neurodegeneração (VEZZOLI et al., 2020).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após todas as análises contidas no artigo pode-se chegar à conclusão de que a homocisteína tem grande importância para auxiliar no diagnóstico da doença de Alzheimer, porém mais trabalhos de investigação devem ser realizados.

Esses estudos serão importantes para a obtenção de resultados sólidos e consensuais que possam comprovar que os níveis séricos de homocisteína possam servir como um biomarcador, para avaliar a eficácia das intervenções que visam prevenir, diagnosticar ou retardar a degeneração cerebral relacionada à homocisteína na Doença de Alzheimer.

STUDY OF THE CORRELATION OF SERUM HOMOCYSTEINE LEVELS IN ALZHEIMER'S DISEASE

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a progressive and irreversible neurodegenerative disorder, with a higher incidence in the elderly, associated with lifestyle and genetic factors. One of these factors, homocysteine is known to increase the risk of the disease. An amino acid forming from the metabolism of methionine, which in high doses presents toxicity to the cells of the nervous system. Considered a risk factor for neurodegenerative diseases, studies suggest that homocysteine plays a role in brain damage, cognitive and memory decline. High doses of homocysteine are found in patients with Alzheimer's disease. Numerous studies in recent years have investigated the role of homocysteine as a cause of brain damage. Although incomplete, this review attempts to draw attention to the importance of collaborative studies between clinicians and researchers for potential targets in the development of new research and thus contribute to a better understanding of homocysteine and its importance in the diagnosis of Alzheimer's disease, and possible treatments more effective.

Key words: *Alzheimer's disease. Cerebral atrophy. Homocysteine.*

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALAM, S. F.; KUMAR, S.; GANGULY, P. Measurement of homocysteine: a historical perspective. **Clinical Biochemistry and nutrition**, v. 65, n. 3, p. 171 – 177, 2019.

ALMEIDA, C. C.; BRENTANI, H. P.; FORLENZA, O. V.; DINIZ, B. S. Redução dos níveis séricos de ácido fólico em pacientes com a doença de Alzheimer. **Rev. Psiquiatr. Clin**, v. 39, n. 3, 2012.

APOLINARIO, D.; ARAUJO, L. M. Q.; CHAVES, M. L. F.; LOPES, L.C.; OKAMOTO, I. H.; RAMOS, A. M.; STEIN, A. T.; ANDRADA, N. C. Doença de Alzheimer: Diagnostico. **Amb Ans**, 2011.

APOSTOLOVA, L. G. Alzheimer Disease. **Continuum**, v. 22, n. 2, p. 419–434, 2016.

ARVANITAKIS, Z.; SHAH, R. C.; BENNETT, D. A. Diagnosis and Management of Dementia: A Review. **JAMA**, v. 322, n. 16, p. 1589 – 1599, 2019.

AZZINI, E.; RUGERRI, S.; POLITO, A. Homocysteine: Its Possible Emerging Role in At-Risk Population Groups. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 4, p. 1421, 2020.

CHEN, S.; HONDA, T.; OHARA, T.; HATA, J.; HIRAKAWA, Y.; YOSHIDA, D.; SHIBATA, M.; SAKATA, S.; OISHI, Y.; FURUTA, Y.; KITAZONO, T.; NINOMIYA, T. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 91, n. 5, p. 540 – 546, 2020.

CLEERY, J. M.; ABRAHAM, R. P.; DENTON, D. A.; RUTJES, A. W.; CHONG, L. Y.; AL-ASSAF, A. S.; GRIFFITH, D. J.; RAFEEQ, S.; YAMAN, H.; MALIK, M. A.; NISIO, M. D.; MARTINEZ, G.; VERNOOIJ, R. W.; TABET, N. Vitamin and mineral supplementation for preventing dementia or delaying cognitive decline in people with mild cognitive impairment. **Cochrane Library**, 2018.

CUSTODIO, N.; MONTESINOS, R.; LIRA, D.; PEREZ, E. H.; BARDALES, Y.; LORENZO, L. V. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. **Dement Neuropsychol**, v. 11, n. 4, p. 364 – 370, 2017.

ELSHARBINY, N. M.; SHARMA, I.; KIRA, D.; ALHUSBAN, S.; SAMRA, Y. A.; JADEJA, R.; MARTIN, P.; SHABRAWAY, M. A.; TAWFIK, A. Homocysteine Induces Inflammation in Retina and Brain. **Biomolecules**, v. 10, n. 3, p. 393, 2020.

ESSE, R.; BARROSO, M.; ALMEIDA, I. T.; CASTRO, R. The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to Endothelial Dysfunction: State-of-the-Art. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 4, p. 867, 2019.

FU, Y.; WANG, X.; KONG, W. Hyperhomocysteinaemia and vascular injury: advances in mechanisms and drug targets. **British Journal of Pharmacology**, v. 75, n. 8, p. 1173 – 1189, 2018.

HAMPEL, H.; MESULAM, M. M.; CUELLO, A. C.; FARLOW, M. R.; GIACOBINI, E.; GROSSBERG, G. T.; KACHATURIAN, A. S.; VARGALLO, A.; CAVEDO, E.; SNYDER, P. J.; KACHATURIAN, Z. S. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. **Brain a Journal of Neurology**, v. 141, n. 7, p. 1917–1933, 2018.

HANNIBAL, L.; LYSNE, V.; MONSEN, A. L. B.; BEHRINGER, S.; GRUNERT, S. C.; SPIEKERKOEK, U.; JACOBSEN, D. W.; BLOM, H. J. Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B₁₂ Deficiency. **Frontiers in Molecular Biosciences**, 2016.

HSU, J. L.; CHEN, W. H.; BAI, C. H.; LEU, J. G.; HSU, C. Y.; VIERGEVER, M. A.; LEEMANS, A. Microstructural White Matter Tissue Characteristics Are Modulated by Homocysteine: A Diffusion Tensor Imaging Study. **PLoS One**, v. 10, n. 2, 2015.

KAYE, A. D.; JEHA, G. M.; PHAM, A. D.; FULLER, M. C.; LERNER, Z. I.; SIBLEY, G. T.; CORNETT, E. M.; URITS, I.; VISWANATH, O.; KEVIL, C. G. Folic Acid Supplementation in Patients with Elevated Homocysteine Levels. **Advances in Therapy**, v. 37, n. 10, p. 4149 – 4164, 2020.

LANE, C. A.; HARDY, J.; SCHOTT, J. M. Alzheimer's disease. **European Journal of Neurology**, v. 25, n. 1, p. 70 – 59, 2018.

LOENHOUD, A. C. V.; FLIER, W. M. V.; WINK, A. M.; DICKS, E.; GROOT, C.; TWISK, J.; BARKHOF, F.; SCHELTENS, P.; OSSENKOPPELE, R. Cognitive reserve and clinical progression in Alzheimer disease. **Neurology**, v. 93, n. 4, p. 334–346, 2019.

MA, F.; WU, T.; ZHAO, J.; JI, L.; SONG, A.; ZHANG, M.; HUANG, G. Plasma Homocysteine and Serum Folate and Vitamin B₁₂ Levels in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Case-Control Study. **Nutrients**, v. 9, n. 7, p. 725, 2017.

MADSEN, S. K.; RAJAGOPALAN, P.; JOSHI, S. H.; TOGA, A. W.; THOMPSON, P. M. Higher homocysteine associated with thinner cortical gray matter in 803 ADNI subjects **Neurobiol Aging**, 2015.

MECO, A. D.; LI, J. G.; BARRERO, C.; MERALI, S.; PRATICO, D. Elevated levels of brain homocysteine directly modulates the pathological phenotype of a mouse model of tauopathy. **Mol Psychiatry**, v. 24, n. 11, p. 1696 – 1706, 2019.

MENG, H.; LI, Y.; ZHANG, W.; ZHAO, Y.; NIU, X.; GUO, J. The relationship between cognitive impairment and homocysteine in a B12 and folate deficient population in China. **Medicine**, v. 98, n. 47, 2019.

MORETTI, R.; CARUSO, P. The Controversial Role of Homocysteine in Neurology: From Labs to Clinical Practice. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 1, p. 231, 2019.

OCAMPO, A. B.; LOPERA, F. Amyloid-beta immunotherapy: the hope for Alzheimer disease? **Colombia médica**, v. 47, n. 4, p. 203–212, 2016.

PI, T.; LIU, B.; SHI, J. Abnormal Homocysteine Metabolism: An Insight of Alzheimer's Disease from DNA Methylation. **Behavioural Neurology**, 2020.

RAJAGOPALAN, P.; HUA, X.; TOGA, A. W.; JACK, C. R.; JR.; WEINER, M. W.; THOMPSON, P. M. Homocysteine effects on brain volumes mapped in 732 elderly individuals. **Neuroreport**, v. 22, n. 8, p. 391 – 395, 2011.

SHARMA, M.; TIWARI, M.; TIWARI, R. K. Hyperhomocysteinemia: Impact on Neurodegenerative Diseases. **Basic & clinical pharmacology & toxicology**, v. 117, n. 5, p. 96 – 287, 2015.

SHIRAFUJI, N.; HAMANO, T.; YEN, S. H.; KANAAN, N. M.; YOSHIDA, H.; HAYASHI, K.; IKAWA, M.; YAMAMURA, O.; KURIYAMA, M.; NAKAMOTO, Y. Homocysteine Increases Tau Phosphorylation, Truncation and Oligomerization. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 3, p. 891, 2018.

SKOVIEROVA, H.; VIDOMANOVA, E.; MAHMOOD, S.; SOPKOVA, J.; DRGOVA, A.; CERVENOVA, T.; HALASOVA, E.; LEHOTSKY, J. The Molecular and Cellular Effect of Homocysteine Metabolism Imbalance on Human Health. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 10, p. 1733, 2016.

SMITH, D.; REFSUM, H. Homocysteine, B Vitamins, and Cognitive Impairment. **Annual Review of Nutrition**, v. 17, n. 36, p. 39 – 211, 2016.

SUEMOTO, C. K.; FERRETTI-REBUSTINI, R. E. L.; RODRIGUEZ, R. D.; LEITE, R. E. P.; SORTERIO, L.; BRUCKI, S. M. D.; SPERA, R. R.; CIPPICIANI, T. M.; FARFEL, J. M.; FILHO, A. C.; NASLAVSKY, M. S.; ZATZ, M.; PASQUALUCCI, C. A.; JACOB-FILHO, W.; NITRINI, R.; GRINBERG, L. T. Neuropathological diagnoses and clinical correlates in older adults in Brazil: A cross-sectional study. **PLoS Medicine**, v. 14, n. 3, 2017.

TINELLI, C.; PINO, A. D.; FICULLE, E.; MARCELLI, S.; FELIGIONI, M. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor and Potential Nutraceutical Target for Certain Pathologies. **Frontiers in Nutrition**, v. 6, n. 49, 2019.

VEZZOLI, A.; DELLANOCE, C.; CAIMI, T. M.; VIETTI, D.; MONTORSI, M.; MRAKIC-SPOSTA, S.; ACCINI, R. Influence of Dietary Supplementation for Hyperhomocysteinemia Treatments. **Nutrients**, v. 12, n. 7, p. 1957, 2020.

YEE, A.; TSUI, N. B.; CHANG, Y. N.; AU, C. SM.; FOK, M.; LAU, L. T.; CHUNG, T.; CHUNG, G.; KWAN, R. Y.; LEUNG, A. Y.; LAU, J. Y.; DAI, D. LK. Alzheimer's disease: insights for risk evaluation and prevention in the Chinese population and the need for a comprehensive programme in Hong Kong/China. **Hong Kong Medical Journal**, v. 24, n. 5, p. 492 – 500, 2018.

ZHENG, Z.; WANG, J.; YI, L.; YU, H.; KONG, L.; CUI, W.; CHEN, H.; WANG, C. Correlation between Behavioural and Psychological Symptoms of Alzheimer Type Dementia and Plasma Homocysteine Concentration. **Biomed Research International**, 2014.

ZHUO, J. M.; WANG, H.; PRATICO, D. Is Hyperhomocysteinemia an Alzheimer's disease (AD) risk factor, an AD marker or neither? **Trends Pharmacol Sci**, v. 32, n. 9, p. 562 – 571, 2011.