

Participação do ácido fólico na prevenção de enfermidades associadas ao envelhecimento (1990-2000)

Folic acid for the prevention of chronic-degenerative disorders in elderly

ABSTRACT

FRANK, A.A.; SOARES, E.A. Folic acid for the prevention of chronic-degenerative disorders in elderly. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.* = J. Brazilian Soc. Food Nutr., São Paulo, SP., v.21, p. 103-120, jun., 2001.

Considering ageing's physiological and nutritional variations and its implications in life's autonomy and quality, this article aimed at gathering recent scientific studies which outline the importance of an adequate diet in folic acid, B12 and B6 vitamins for the prevention of chronic-degenerative diseases, such as cancer, cardiovascular diseases and cognitive disorders, deeming the increase of homocysteine in the blood as one of the risk factors currently under study. Adequate nutritional orientation, as well as supplementary practices and reinforcement of meals customarily ingested by this demographic group are priority measures for the reduction of morbidity and mortality rates related to the ageing process.

Keywords: folate, vitamins, homocysteine, elderly, chronic diseases

ANDRÉA ABDALA FRANK¹
ELIANE DE ABREU
SOARES²

¹Departamento de
Nutrição e Dietética do
IN/UFRJ

²Departamento de
Nutrição e Dietética IN/
UFRJ e de Nutrição Básica
e Experimental – IN/UERJ
Universidade Federal do
Rio de Janeiro – CCS
Endereço para
correspondência:
Instituto de Nutrição,
Bloco J, 2º andar. Cidade
Universitária – Ilha do
Fundão. CEP-21941-590.

E-mail:
a.abdala@uol.com.br ou
aabdala@nbe.ufrj.br

RESUMEN

Considerando las alteraciones fisiológicas y nutricionales del envejecimiento y sus consecuencias sobre la autonomía y la calidad de vida, este artículo objetivó agrupar recientes estudios científicos que fundamentan la importancia de una alimentación equilibrada en ácido fólico y vitaminas B12 y B6 en la prevención de enfermedades degenerativas crónicas, como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y los desórdenes cognoscitivos, estos últimos una consecuencia de la elevada concentración de homocisteína plasmática. Una orientación nutricional apropiada y la práctica de suplementar y fortificar los alimentos de ingestión habitual por este grupo poblacional son medidas urgentes para poder reducir los índices de morbilidad y mortalidad relacionados con la edad avanzada.

Palabras claves: folato, vitaminas, homocisteína, enfermedades degenerativas crónicas

RESUMO

Considerando as variações fisiológicas e nutricionais do envelhecimento e suas implicações na autonomia e qualidade de vida, este artigo objetivou agrupar recentes estudos científicos que fundamentam a importância da alimentação balanceada em ácido fólico, vitamina B12 e vitamina B6 na prevenção de enfermidades crônico-degenerativas, como o câncer, as doenças cardiovasculares e desordens cognitivas, considerando o aumento na concentração de homocisteína no sangue como um dos fatores de risco atualmente estudado. Orientação nutricional adequada, práticas suplementares e fortificação dos alimentos ingeridos habitualmente por este grupo populacional são medidas prioritárias na redução dos índices de morbidade e mortalidade relacionadas com o avanço da idade.

Palavras-chave: folato, vitaminas, homocisteína, idosos, doenças crônico-degenerativas

INTRODUÇÃO

A crescente evolução de técnicas diagnósticas e terapêuticas adequadas ao controle de doenças potencialmente letais na área da saúde, proporciona, concomitantemente, aumento do indicador de expectativa de vida em nosso país. Os idosos brasileiros apresentavam expectativa de vida, nos anos 60, de 55,9 anos, podendo esta atingir 68,5 anos, no ano de 2000 (VERAS, 1994).

Hoje é consenso, entre profissionais geriatras e gerontólogos, uma maior consolidação de esforços na área da saúde, a fim de melhorar ou preservar a qualidade de vida de indivíduos com idade igual ou superior aos 60 anos (CARVALHO FILHO e PAPALÉO NETTO, 1994; VERAS, 1994).

Muitos estudos vêm mostrando correlação direta entre inadequação nutricional e distúrbios orgânicos crônicos decorrentes do envelhecimento, desencadeada ou agravada pelo consumo marginal ou deficiente de macro e micronutrientes, consolidando a participação efetiva da nutrição no acompanhamento de enfermidades como câncer, *diabetes mellitus* e alterações cardiovasculares, responsáveis pelo alto índice de morbidade e mortalidade entre os idosos (CHERNOFF, 1999).

Buscando minimizar os possíveis fatores de risco que possibilitam o desenvolvimento destas enfermidades crônicas, recomenda-se que se estabeleçam mudanças do estilo de vida bem como dos hábitos alimentares e da conduta nutricional para os idosos, considerando a importância de cada nutriente na manutenção da saúde, as vitaminas B12 e B6 e o ácido fólico, e suas cotas recomendadas (NRC/RDA, 1989; KIM, 1999).

INADEQUAÇÃO NUTRICIONAL

Alterações fisiológicas nas etapas de digestão, absorção e metabolismo do ácido fólico e da vitamina B12, com o envelhecimento, podem resultar em prejuízos ao estado de saúde. Ainda que não haja comprovação, a redução da acidez no estômago e o conseqüente aumento do pH gástrico podem prejudicar a absorção do ácido fólico pelas células epiteliais e afetar diretamente a secreção do fator intrínseco e captação orgânica de vitamina B12 (ALLEN e CASTERLINE, 1994; CHARLTON et al, 1997; REGLAND et al, 1999; RUSSEL, 1997).

Apesar de encontrar-se amplamente distribuído nos alimentos, o folato apresenta-se sob a forma de poliglutamato, sendo necessária, para sua absorção, a ação da enzima folato conjugase, presente nas células intestinais e dependente de meio ácido (DE LAET et al, 1999).

Para muitos pesquisadores, doenças crônicas e inflamatórias, uso simultâneo de múltiplos medicamentos, sangramento gastrointestinal imperceptível, bem como pobreza, inabilidade física para compra e preparo das refeições, alcoolismo e desconhecimento do valor nutricional dos alimentos seriam outros fatores, reconhecidos como desencadeantes de inadequação e deficiência nutricional (CARVALHO FILHO e PAPALÉO NETTO, 1994; CHERNOFF, 1999; NRC/RDA, 1989).

Pelos estudos de (CHERNOFF, 1999; UELAND et al, 1994) foi demonstrado que a deficiência orgânica de folato está fortemente ligada ao consumo alimentar e geralmente se desenvolve em indivíduos predispostos como alcoolistas, gestantes, e pacientes com síndromes de má absorção, como também à inadequação alimentar observada em indivíduos idosos.

PARTICIPAÇÃO DAS VITAMINAS NA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE HOMOCISTEÍNA E NO DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS CRÔNICO-DEGENERATIVAS

O aumento da concentração plasmática de homocisteína é designado por hiperhomocisteinemia e pode ser classificada em 3 formas: moderada, com concentrações plasmáticas basais de 16 a 30 μ mol/L; intermediária, com variação de 31 a 100 μ mol/L e grave, com valores maiores do que 100 μ mol/L. A faixa de normalidade varia de 4,9 a 11,7 μ mol/L; a concentração plasmática entre 12 e 16 μ mol/L pode ser referida como hiperhomocisteinemia marginal (PIETRZIK e BRONSTRUP, 1997).

Vários fatores podem influenciar a concentração de homocisteína: genes, idade e sexo, função renal, medicamentos, doenças, estilo de vida e alimentação, principalmente as vitaminas B6, B12 e ácido fólico (DURAND et al, 1998; MAYER et al, 1996; REFSUM et al, 1998; STOLZBERG-SOLOMON et al, 1999; WALMSLEY et al, 1999).

A regulação metabólica da homocisteína também pode ser feita através do 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; dentre elas, destaca-se a deficiência orgânica de ácido fólico (DE LAET et al, 1999; EBLY et al, 1998).

A determinação sangüínea de homocisteína é considerada indicador sensível da depleção de vitamina B12; todavia o contrário não é verdadeiro. A adequação da vitamina B12 faz-se também importante, e necessária, na prevenção da anemia megaloblástica. (DE LAET et al, 1999; WRIGHT et al, 1998).

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

Objetivando definir manejos terapêuticos eficientes para quadros clínicos de deficiência orgânica de cobalamina e ácido fólico, pesquisadores verificaram melhorias dos indicadores sangüíneos de 69 pacientes, com idade igual ou superior a 70 anos, pela utilização de doses oral e intramuscular das duas vitaminas. Com este procedimento, observou-se redução no perfil circulante do ácido metilmalônico, a partir da utilização exclusiva de

vitamina B12, sendo que a concentração plasmática de homocisteína retornou à normalidade quando o tratamento foi realizado simultaneamente com as duas vitaminas (BJORKEGREN e SVARDSUDD, 1999).

Embora o estado nutricional para a vitamina B12 possa estar freqüentemente comprometido entre os idosos, foi constatada deficiência desta vitamina em apenas 10 a 15% da população americana, com idade acima dos 60 anos. Para os pesquisadores BJORKEGREN e SVARDSUDD (1999), sinais e sintomas clínicos da deficiência de vitamina B12, especialmente anemia megaloblástica, são raramente observados. Fato preocupante para a integridade da saúde no decorrer do envelhecimento.

O declínio da concentração circulante de piridoxal fosfato, associado à inadequação alimentar de vitamina B6, mostrou-se inversamente correlacionado com a concentração de homocisteína em amostras sanguíneas de idosos britânicos, com idade igual a 65 anos ou mais, de ambos os sexos, sendo 48% residentes em comunidades livres e 75% em instituições geriátricas. Estes resultados reforçam a hipótese de que a inadequação orgânica nesta vitamina, pode influenciar os níveis de homocisteína e o desenvolvimento de enfermidades cardíacas (BATES et al, 1999; BRUSSAARD et al, 1997).

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 das vitaminas B6, B12 e de folato podem ocorrer não só pelo processo de envelhecimento como também por possível comprometimento renal, característico da faixa etária. (MOUSTAPHA e ROBINSON, 1998).

Em estudos realizados com idosos noruegueses observou-se elevada concentração de homocisteína plasmática com a inadequação dietética de folato, alto consumo de café, tabagismo e sedentarismo. Desta forma a elaboração de programas educativos fundamentados no estilo de vida dos idosos contribui para a prevenção de doenças crônicas (NYGARD et al, 1998; 1995).

Buscando traçar o perfil nutricional através de questionários de freqüência de ingestão diária dos alimentos, CID-RUZAFÁ et al. (1999) foi avaliado o consumo alimentar de idosos entre 65 e 85 anos, residentes em Salisburg (Maryland), tendo-se verificado elevada prevalência de idosos consumindo dietas inadequadas em muitos nutrientes, dentre eles, vitamina B6 e folato, independentemente de sexo, idade e raça.

Dados do Continuing Survey of Food Intakes by Individuals, 1989-1991 (EUA) foram examinados com o objetivo de se constatar a associação da idade e as condições de saúde da população americana. Concluiu-se que o avanço da idade e seu alto índice de morbidade, principalmente entre homens não institucionalizados, estavam associados significativamente com riscos de inadequação alimentar de muitos nutrientes, quando comparados aos valores da National Research Council – Recommended Dietary Allowances (NRC/RDA, 1989). Entre as mulheres, as maiores inadequações dietéticas foram registrada quanto à vitamina A, à vitamina B6, ao folato e à vitamina C (KANT e SCHATZKIN, 1999).

Elevada prevalência de anemia e deficiência orgânica de tiamina e vitamina B12 foram detectadas por meio de indicadores bioquímicos e dietéticos em 204 idosos, de ambos os sexos, em vilarejos de Jakarta (Indonésia), estes achados indicaram ser a suplementação daqueles nutrientes um recurso urgente e benéfico para a população estudada, considerando residirem em áreas desassistidas social e economicamente (ANDRADE JUGUAM et al, 1997).

Na exposição que se segue, vários estudos fundamentam a importância da alimentação balanceada em ácido fólico, vitamina B12 e B6 na prevenção de enfermidades crônico-degenerativas, como o câncer, as doenças cardíacas e as desordens cognitivas.

CÂNCER

O folato é importante cofator na transferência de carbono, exercendo importante função na síntese, reparo e metilação do DNA. Além de seus efeitos preventivos nas doenças cardiovasculares, recentes pesquisas epidemiológicas enfatizam a importância do folato na prevenção do câncer. Estudos prospectivos têm sugerido que a manutenção adequada do folato circulante, seja por fontes alimentares ou suplementação, reduz significativamente os riscos de câncer pancreático e de mama (KIM, 1999). O efeito protetor torna-se mais marcante entre homens fumantes, naqueles propensos ao desenvolvimento de câncer pancreático, entre mulheres consumidoras de doses moderadas e regulares de álcool e naqueles que apresentam história familiar de câncer de mama. Foi também verificado que dieta pobre em folato e metionina, quando associada a consumo excessivo de álcool, aumentava os riscos de ocorrência de cânceres colorretais (GIOVANNUCCI et al, 1993). Estas observações mostram a necessidade da realização de estudos adicionais quanto ao efeito do folato sobre a carcinogênese e seu papel na área de saúde pública (GERHARD et al, 1999; GIOVANNUCCI et al, 1993; HASSING et al, 1999; JACOB et al, 1998; KEANE et al, 1998; KIM, 1999).

Sobre prevenção e controle de doenças crônicas e promoção de saúde foi mostrado por FORD et al. (1998) a relevância nutricional do folato na manutenção da saúde entre os idosos, mediante sua função na redução dos riscos de morbidade e mortalidade para câncer de mama, cólon intestinal e estômago e infarto do miocárdio. A melhor justificativa para esta afirmação recai sobre a essencialidade deste nutriente na transferência de grupamentos metil para substâncias orgânicas em diversas reações químicas. A deficiente metilação do DNA pode ter papel fundamental na carcinogênese.

ENFERMIDADES CARDÍACAS

Dentre as pesquisas epidemiológicas de expressiva abrangência e confiabilidade, o estudo de Framingham permitiu verificar estreita correlação entre elevadas concentrações de homocisteína sérica, teores inadequados de vitaminas B12, B6 e folato e aumento da prevalência de estenose em artéria carótida, observada em indivíduos idosos (CHARLTON et al, 1997).

A concentração de homocisteína plasmática apresenta-se acentuadamente elevada em indivíduos com deficiência orgânica de vitamina B12 e folato, voltando ao normal por meio de correção dietética (UELAND et al, 1994). Para estes autores o risco prematuro de doenças cardiovasculares pode ser conhecido mediante determinação da concentração sanguínea de homocisteína, introduzida nas práticas de rotina clínica e laboratorial.

A detecção precoce de hiperhomocisteinemia ou hiperhomocisteinúria exige acompanhamento preventivo contra o tromboembolismo, especialmente em relação às artérias coronarianas. De fato, a elevação da homocisteína, no sangue tem sido considerada como importante fator de risco independente no desenvolvimento das enfermidades do coração, inclusive de maior importância quando comparada às alterações quantitativas das frações lipídicas do plasma (CHAIT et al, 1999; FORD et al, 1998).

Com o objetivo de investigar a importância do estado nutricional relacionando às vitaminas B12 e B6 e ao ácido fólico sobre o valor circulante total de homocisteína e seu risco para o desenvolvimento das doenças coronarianas, foram estudadas 131 pacientes com aterosclerose grave, definida por angiografia, com elevada ou reduzida evidência de aterosclerose coronariana. Por meio de regressão linear múltipla e ajuste das variáveis idade, sexo, razão total de HDL e colesterol, tabagismo, ingestão alcoólica, pressão arterial, creatinina sérica e índice de massa corporal (IMC), foram verificadas significativas diferenças da concentração de homocisteína entre os indivíduos com elevadas ou reduzidas taxas sanguíneas das vitaminas supracitadas. As correlações encontradas neste estudo indicaram diminuição significativa de homocisteína na presença de altas concentrações de vitamina B12 circulante e folato eritrocitário. De forma menos significativa, o aumento do nível plasmático de vitamina B6 proporcionou pequena queda da concentração sanguínea de homocisteína. Por outro lado, baixas concentrações de vitamina B12 elevaram os riscos de aterosclerose coronariana, sendo esta verificada, de forma mais nítida, quando concomitantemente forem detectadas concentrações menores de folato e vitamina B6 (SCHUMAN, 1999; SIRI et al, 1998).

Pesquisa realizada na Universidade do Colorado (EUA) testou a hipótese de que a homocisteína poderia estar associada com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e outras complicações orgânicas em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2. O estudo contou com a participação de 452 indivíduos, de ambos os sexos, entre 40 e 74 anos de idade, participantes do Program Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD), tendo sido determinadas as concentrações sanguíneas de homocisteína total e ácido metilmalônico e a correlação destas com aspectos clínicos gerais, além de outras medidas laboratoriais, requeridas pelas complicações desta enfermidade. Observaram-se correlações significativas entre concentrações sanguíneas elevadas de ácido metilmalônico e de homocisteína com aumento do nível pressórico arterial e da pressão sanguínea sistólica apenas para o sexo masculino. Tais resultados não foram observados quando os valores de vitamina B12 sérica e de folato plasmático encontravam-se no limiar de normalidade (BAIK e RUSSEL, 1999).

Em estudo realizado na Holanda e que contou com a participação de 7983 indivíduos, de ambos os sexos, com 55 anos ou mais, (Rotherdam Study), verificou-se que o risco de infarto do miocárdio aumentava diretamente com o aumento da concentração total de homocisteína, que induz agressão endotelial e formação de lesões ateroscleróticas (BOTS et al, 1999; HARKER et al, 1976).

Altas concentrações plasmáticas de homocisteína e baixas de folato foram observadas em mulheres negras na pré menopausa (GERHARD et al, 1999), quando comparadas a mulheres brancas com as mesmas características fisiológicas. Os autores acreditam que o risco expressivo de desordens coronarianas possa ser atenuado de maneira efetiva com o uso regular de suplementos multivitamínicos ou exclusivamente de ácido fólico ou, ainda, pela maior ingestão de cereais integrais pelas mulheres negras.

Embora a causa seja ainda desconhecida, a associação entre o comprometimento cardiovascular, ou seus sinais clínicos aparentes, com concentração plasmática aumentada de homocisteína persiste na população idosa de ambos os sexos. Atualmente, discute-se a elevação de homocisteína total nas mulheres no período pós menopausa, e sua relação com a redução do hormônio estrogênio. Tomando por base estas observações, muitos estudos vêm apontando a importância da reposição medicamentosa, a fortificação e a suplementação alimentar de folato, visando benefícios para a saúde de idosos, bem como a administração conjunta de vitamina B12 (MOUSTAPHA e ROBINSON, 1998).

Pesquisadores franceses valorizaram a correlação entre o aumento de homocisteína plasmática e risco cardiovascular em pacientes em hemodiálise. De acordo com as observações do estudo, a suplementação de folato possui efeito parcial sobre a redução da homocisteína circulante; todavia, o efeito não foi decisivo para a redução de morbidade e mortalidade entre estes pacientes, por apresentarem elevada tendência ao desenvolvimento de complicações aterotrombóticas. Mesmo assim, os achados laboratoriais de hiperhomocisteinemia, em pacientes urêmicos, está sendo reconhecida como um fator de risco independente para as doenças do coração, merecendo controle e cuidados clínicos constantemente (KOEHLER et al, 1997).

A associação entre hiperhomocisteinemia em pré-escolares e adolescentes e história familiar de doenças cardiovasculares também foi investigada. Os estudos realizados mostraram não somente a existência dessa associação, como também sugeriram que orientações dietéticas deveriam ser vistas como de fundamental importância no controle metabólico da homocisteína nestas faixas etárias. Desta forma, cabe aos profissionais de saúde reconhecerem os grupos predisponentes e vulneráveis, objetivando prevenir o aparecimento precoce de enfermidades crônicas e contribuir para a qualidade de vida através da adequação dietética (CHERNOFF, 1999; CID-RUZAFÁ et al, 1999; TONSTAD et al, 1997).

DESORDENS COGNITIVAS

Vale ressaltar que casos de deficiência de cobalamina podem surgir a partir dos 60 anos tendo como diagnóstico a anemia megaloblástica; contudo, este sinal clínico poderá

ou não estar acompanhado de anormalidades neurológicas. Os estudos alertam para o aparecimento de desordens neuropsiquiátricas decorrentes da inadequação e deficiência de cobalamina, sem ou com anemia (DE LAET et al, 1999).

Apesar das poucas comprovações, as pesquisas atuais apontam para a associação existente entre a hiperhomocisteinemia, estado nutricional inadequado com relação ao folato e à vitamina B12 com as desordens cognitivas. Dentre os mecanismos prováveis, os autores citam o efeito tóxico da hiperhomocisteinemia sobre o endotélio vascular ou sobre as células neuronais, nos casos de demência senil (WEIR e MOLLOY, 2000). Fundamentada em revisão bibliográfica, foi sugerida ocorrência progressiva de atrofia do lobo temporal mediano cerebral em pacientes portadores da doença de Alzheimer com altas concentrações de homocisteína (UBBINK, 1998).

Embora mencionada a relação direta entre o estado nutricional quanto a vitamina e a alteração das funções cognitivas no processo de envelhecimento não tem sido considerada como consistente (HASSING et al, 1999). Para análise desta hipótese, foram examinados os efeitos isolados e combinados do perfil nutricional sanguíneo de vitamina B12 e ácido fólico sobre a integridade da memória em idosos entre 90 e 101 anos. Mediante os resultados obtidos, concluiu-se que a baixa concentração sanguínea de ácido fólico pode ser o indicador mais sensível e crítico da preservação e integridade da memória com o avanço da idade (HASSING et al, 1999). Os efeitos seletivos do folato, nesta resposta específica, estão sendo discutidos a partir dos mecanismos de recuperação e do reparo celular, bem como daqueles relacionados à síntese de proteínas (CLARKE et al, 1998).

Em estudos realizados pelo Canadian Study of Healthy and Aging (EBLY et al, 1998), foi observado a associação de inúmeros problemas orgânicos à redução do teor de folato circulante em idosos. Estariam neles incluídos o possível desenvolvimento gradativo de quadros clínicos de demência em idosos com idade mais avançada e história de perda involuntária de peso apresentando baixo índice de massa corporal e hipoalbuminemia. O conjunto destas alterações comprometeria adicionalmente a integridade das habilidades motoras e psíquicas nas desordens cognitivas, impedindo uma alimentação nutricionalmente adequada. Mudanças significativas do estado nutricional relacionado ao folato podem ser observadas em idosos portadores de demência, principalmente entre institucionalizados e deprimidos.

A participação do ácido fólico na preservação, manutenção e integridade das funções cognitivas, com o avanço da idade, foi apontada por CHERNOFF (1999), principalmente em idosos institucionalizados, através da avaliação neuropsiquiátrica instrumentalizada pelo "Mini Mental Test".

Quanto maior for a variabilidade genética da apoproteína E em apoproteína E4 (APOE4), menor será a concentração e atividade da enzima metilenotetrahidrofolato redutase e, conseqüentemente, a quantidade de folato circulante no organismo. De acordo com os pesquisadores REGLAND et al. (1999), a variação da apoproteína E em APOE4 é o maior risco para o desenvolvimento da demência do tipo Alzheimer. De fato, o estu-

do de 140 pacientes portadores da demência do tipo Alzheimer, no Instituto de Neurociência Clínica na Universidade de Goteborg (Suécia), trouxe evidências de que 75% dos idosos apresentavam, no mínimo, um alelo da APOE4, além do balanço orgânico negativo de cobalamina e ácido fólico.

Objetivando determinar a relação entre o baixo nível de folato sérico com atrofia do córtex cerebral, em idosos portadores da doença de Alzheimer, SNOWDON et al. (2000) avaliaram, em necropsia, indicadores neuropatológicos e marcadores sanguíneos como lipoproteínas e elementos nutricionais, em 30 integrantes do sexo feminino, com média de idade de 91 anos, recém falecidas e residentes do mesmo convento católico (School Sisters of Notre Dame - USA). Os resultados mostraram valores de correlação significantes ($p < 0,0006$) entre a atrofia cerebral e lesões demenciais do tipo Alzheimer e o nível sanguíneo de folato, em 50% dos casos observados. Entretanto as associações não foram significantes no caso de qualquer outro nutriente investigado, inclusive quanto à taxa de lipoproteínas no sangue. Os autores sugeriram estudos sequenciais enfocando ambiente de convívio, estilo de vida e alimentação como fatores importantes nos cuidados preventivos de demência entre os idosos.

FORTIFICAÇÃO DOS ALIMENTOS E SUPLEMENTAÇÃO COM FOLATO

De acordo com estudos irlandeses, o simples aumento da ingestão de alimentos ricos em folato na dieta de idosos é relativamente ineficiente para a recuperação dos prejuízos orgânicos quando este nutriente já se encontra deficiente no organismo a médio e longo prazo. Para estes casos, os autores justificaram e recomendaram a utilização de alimentos fortificados com folato, como exemplo o leite, na dieta de idosos institucionalizados. A pesquisa contou com 49 idosos, de ambos os sexos, que recebiam diariamente este alimento e outro grupo, sem a inclusão deste alimento, no período de seis meses. Os resultados mostraram elevação do folato sérico no grupo que recebeu o leite fortificado quando comparado ao grupo controle, bem como o aumento significativo do valor de folato eritrocitário. Desta forma, pôde-se constatar a eficiência do leite enriquecido no cardápio diário da instituição e sugerir que esta conduta fosse uma das alternativas para o fornecimento do nutriente, visto ter sido bem aceita pela população idosa (KEANE et al, 1998).

Melhora substancial do estado nutricional de indivíduos de meia idade e, mais, do valor sanguíneo de ácido fólico e conseqüente da alteração na concentração de homocisteína foram observadas por meio do efeito da fortificação da alimentação com ácido fólico. Verificando o efeito do alimento fortificado com ácido fólico mediante mensurações sanguíneas de folato e homocisteína, foram analisadas amostras de sangue de 50 indivíduos participantes do Framingham Offspring Study, obedecendo intervalos anuais antes e após a fortificação. Mediante tais observações, os autores concluíram que a fortificação dos grãos comumente distribuídos na alimentação habitual da população pode beneficiar a saúde, minimizando os agravos clínicos inerentes às doenças crônicas e degenerativas que acompanham o avanço da idade (JACQUES et al, 1999).

Em estudo prospectivo de FORD et al. (1998) foram examinadas as conseqüências da baixa concentração plasmática de folato sobre a incidência e prevalência de doenças crônicas e das taxas de mortalidade em 3059 adultos participantes do programa National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Study (EUA). Para a obtenção de melhores resultados, os autores utilizaram análises estatísticas de regressão, podendo observar associação direta e proporcional dos valores mais baixos de folato sérico com o predomínio de óbito por enfermidades crônicas e de elevado impacto para a saúde pública. Esta constatação levou os autores a sugerirem ampliação das medidas de avaliação para estudos futuros, visando melhorar e recuperar o estado de saúde da população idosa, por adição ou complementação desta vitamina ao padrão alimentar atual, reforçando o perfil nutricional adequado como conduta preventiva para as várias enfermidades crônicas, tais como o câncer e as doenças cardiovasculares e seus elevados índices de mortalidade.

Inúmeros dados sobre o estado de saúde e nutricional da população idosa norte americana, não institucionalizada, foram coletados pelo National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). Entre eles citaram-se as concentrações sanguíneas de folato total, folato eritrocitário e vitamina B12 de participantes da pesquisa (em 23.378, 23.082 e 11.851 indivíduos respectivamente). Os dados obtidos revelaram prevalência baixa de idosos apresentando reduzida concentração de vitamina B12 no sangue e maior prevalência, entre os idosos não hispânicos, negros e mexicanos, de valores de folato abaixo dos valores desejáveis. Os achados indicaram a necessidade de se proceder a avaliações e freqüentes deste quadro, ratificando a importância e o impacto da deficiência nutricional destas vitaminas para a saúde pública e sugerindo, quando pertinente, a criação de políticas preventivas com fortificação da alimentação para idosos (YETLEY e RANDER, 1996).

Como forma de atingir, principalmente os valores recomendados de folato, países como Estados Unidos da América, Canadá, Holanda, Alemanha, Austrália, dentre outros, vêm utilizando a fortificação de cereais com folato, costumeiramente ingeridos pelas manhãs, já que estes alimentos são consumidos diariamente pela maioria da população (MANILOW et al, 1998; RUSSELL, 1992; TONSTAD et al, 1997).

Intervenção populacional em grande escala fornece dados sobre os efeitos benéficos da fortificação de alimentos, sendo inclusive utilizada em vários outros países (Estados Unidos, Canadá, Alemanha e Austrália). Devem também ser levadas em consideração algumas outras estratégias, quanto ao estilo de vida, como: baixo consumo de café, parar de fumar e aumentar a atividade física. Tais intervenções visam manutenção da concentração plasmática adequada de homocisteína (NYGARD et al, 1997; 1995; REFSUM et al, 1998).

Os estudos atuais parecem justificar a suplementação de folato em indivíduos que já apresentam problemas cardíacos, considerando que, em termos de política de saúde pública, seria prematuro recomendar suplementação a todo e qualquer indivíduo (MELEADY e GRAHAM, 1999).

Anormalidades hematológicas e neurológicas associadas com o elevado consumo de folato foram relatadas, seja por suplementação ou ingestão de alimentos fortificados.

Tais alterações são dependentes da deficiência de vitamina B12, possivelmente mascarada pela alta concentração orgânica de ácido fólico (CAMPBELL, 1996; KELLY et al, 1997; KOEHLER et al, 1997; RAY et al, 2000; ROTHENBERG, 1999).

BIODISPONIBILIDADE E QUOTAS RECOMENDADAS

No que concerne aos efeitos dos medicamentos e à biodisponibilidade dos nutrientes, as pesquisas ressaltam os efeitos negativos de fármacos e as interações químicas de seus componentes com as vitaminas ingeridas mediante a alimentação habitual pela população idosa. Neste grupo populacional, há que se dedicar especial atenção a alguns tópicos, como a redução do consumo energético, de macro e de micronutrientes, a menor eficiência dos processos de digestão e absorção decorrentes da possível presença de atrofia gástrica, fatores todos que podem levar ao comprometimento do estado nutricional relativo às vitaminas A, B1, B12 e ao folato (RUSSELL, 1997).

Em acompanhamento clínico de idosos hospitalizados foi mostrado por RUSSELL (1997) a necessidade de reposição ou suplementação vitamínica, quando na terapia medicamentosa, incluísse fármacos inibidores da acidez gástrica, com conseqüente redução da absorção de algumas vitaminas. Outro exemplo clássico é o baixo perfil nutricional de vitamina B6, associado aos efeitos competitivos e espoliadores da terapia medicamentosa com L-dopa.

Pelo estudo populacional realizado por NYGARD et al. (1997 e 1998) com 151 homens e 109 mulheres, com idade média de 64 anos, foi verificado que dietas hiperprotéicas e o baixo consumo de café podem reduzir a concentração de homocisteína plasmática e, assim, contribuir para a prevenção de doenças cardiovasculares ateroscleróticas no decorrer do envelhecimento.

A mensuração de homocisteína em estudos epidemiológicos sugere que a deficiência subclínica de folato seja comum em várias populações, incluindo a de idosos (KIM, 1999). Segundo este autor, embora o estado subótimo de folato orgânico esteja associado com, no mínimo, duas causas para doenças crônicas, ainda é prematuro recomendar suplementos de folato para todos os idosos. Assim sendo, a deficiência de cianocobalamina deve ser descartada antes da recomendação para uso de suplementos ricos em ácido fólico, ou, então, indica-se o uso da suplementação com as duas vitaminas, simultaneamente. A suplementação diária de folato deve ser no mínimo de 0,5mg/dia e nunca deve ser usada como único recurso terapêutico, incluindo alimentos como frutas, como laranja e abacate, e vegetais folhosos nas refeições servidas diariamente (KUNZ et al, 1999; UBBINK, 1998).

Nos últimos anos, inúmeros estudos trouxeram à evidência valores bioquímicos marginais de folato em idosos e sua relevância fisiopatológica associada ao metabolismo da homocisteína e às doenças crônicas. Até 1998, as recomendações dietéticas eram as mesmas para idosos e adultos, sendo 200mcg para homens e 180mcg para as mulheres. Considerando que a ingestão de folato pode variar significativamente entre os idosos, a

prevalência na inadequação alimentar, no caso deste nutriente, atinge metade da população institucionalizada ou aquela dita saudável (CHERNOFF, 1999; MOUSTAPHA e ROBINSON, 1999).

Na análise de perspectivas futuras sobre as recomendações para idosos nos Estados Unidos (RUSSEL, 1997), tem sido enfatizado que a quantidade a ser ingerida de determinado nutriente estaria, nos dias atuais, muito mais voltada para a prevenção de enfermidades crônicas do que para o controle de deficiências orgânicas, simplesmente. Desta maneira, decidiu-se pela revisão das cotas recomendadas desde 1989 para as vitaminas B6, B12 e ácido fólico. De acordo com as novas recomendações americanas (CARDOSO e MARTINS, 1998), as cotas dietéticas para homens e mulheres, nas duas faixas etárias (51-74 anos e com idade igual ou superior a 75 anos), passaram a ser de 400µg para folato e 2,4µg para vitamina B12. Para a vitamina B6, foi recomendada a ingestão de 1,7mg e 1,5mg para homens e mulheres, respectivamente.

Utilizadas como referência fundamental no planejamento alimentar balanceado em energia e nutrientes, as recomendações dietéticas publicadas (NRC/RDA, 1989) definem níveis de ingestão nutricionalmente adequados para alcançar as necessidades mínimas de praticamente todas as pessoas saudáveis. As recomendações dos nutrientes essenciais, para pessoas idosas, devem objetivar manter o estado ótimo da função fisiológica e prevenir as doenças e desordens dependentes da idade, considerando ainda, níveis séricos e teciduais dos nutrientes, heterogeneidade da população idosa proveniente das mudanças biológicas, sociais e psicológicas do envelhecimento e os efeitos dos fatores dietéticos que afetam a biodisponibilidade dos nutrientes. Quanto a estes últimos deve-se enfatizar a inter-relação nutriente-nutriente e droga-nutriente e susceptibilidade à toxicidade através do uso aumentado, ou indiscriminado de suplementos vitamínicos (LEWIS et al, 1999; PAPALÉO NETTO, 1996).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tomando por base as considerações dos fatores relacionados com a alimentação adequada em folato, vitaminas B12 e B6, e sua participação na prevenção de doenças crônicas e incapacitantes que acometem os idosos, entende-se que devam ser intensificados e aprofundados os estudos na área de nutrição e dietética, objetivando reduzir os prejuízos nutricionais associados ao estilo de vida desta parcela da população, inerentes às condições econômicas, psíquicas e sociais. Afora ressaltar-se a importância de cada nutriente na integridade da saúde de idosos, é prioritário que sejam buscadas condições práticas que venham a garantir o consumo alimentar que preencha as quotas dietéticas indicadas na fase de envelhecimento. Tão importante quanto a suplementação e a fortificação da alimentação dos idosos, é a realização de um planejamento alimentar que possibilite melhor aproveitamento e utilização dos nutrientes pelo organismo, corrigindo e solidificando hábitos alimentares mais saudáveis, através de orientação que vai desde a seleção e a compra dos alimentos até o preparo e consumo das refeições, viabilizando assim a integração

dos achados teórico-científicos com a prática dietética. Sendo assim, há que se admitir a real importância da suplementação e dos programas de fortificação alimentar, em casos diagnosticados de baixa concentração sérica de folato, desde que os mesmos não se sobreponham à oferta variada de alimentos das refeições nutricionalmente adequadas para a população idosa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS/REFERENCES

- ALLEN, L.H.; CASTERLINE, J. Vitamin B12 deficiency in elderly individuals: diagnosis and requirements. *Am.J.Clin.Nutr.*, v.60, p.12-14, 1994.
- ANDRADE JUGUAN, J.; LUKITO, W.; SCHULTINK, W. Thiamine deficiency is prevalent in a selected group of urban Indonesian elderly people. *J. Nutr.*, v.129, p.366-71, 1999.
- BAIK, H.W.; RUSSELL, R.M. Vitamin B12 deficiency in the elderly. *Ann.Rev.Nutr.*, v.19, p. 355-77, 1999.
- BATES, C.J.; PENTIEVA, K.D.; PRENTICE, A.; MANSOOR, M.A.; FINCH, S. Plasma pyridoxal phosphate and pyridoxic acid and their relationship to plasma homocysteine in a representative sample of British men and women aged 65 years and over. *Brit. J. Nutr.*, v.81, p.175-6, 1999.
- BJORKEGREN, 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.317-24, 1999.
- BOTS, M.L.; LAUNER, L.J.; LINDEMANS, J.; HOES, A.W.; HOFFMAN, A.; WITTEMAN, J.C.M.; KOUDSTAAL, P.J.; GROBBEE, D.E. Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly. *Arch Intern Med.*, v.159, p.38-44, 1999.
- BRUSSAARD, J.H.; LOWIK, M.R.H.; VAN DEN BERG, H.; BRANTS, H.A.M. An effective way to identify dietary risks among adults – general discussion and conclusions. *Eur.J.Clin.Nutr.*, v.51, p.S63-S66, 1997.
- CAMPBELL, N.R. How safe are folic supplements?. *Arch. Intern. Med.*, v.156, p.1638-44, 1996.
- CARDOSO, S.P.; MARTINS, C. *Interações droga-nutrientes*. Paraná: Nutroclínica, 1998. 212p.
- CARVALHO FILHO, E.T.; PAPALÉO NETTO, M. *Geriatrics: fundamentos, clínica e terapêutica*. São Paulo: Editora Atheneu, 1994, 447p.
- CHAIT, A.; MALINOW, M.R.; NEVIN, D.N.; MORRIS, C.D.; EASTGARD, R.L.; KRIS-ETHERTON, P.; PI-SUNYER, F.X.; OPARIL, S.; RESNICK, L.M.; STERN, J.S.; HAYNES, R.B.; HATTON, R.B.; METZ, J.A.; CLARK, S.; McMAHON, M.; HOLCOMB, S.; REUSSER, M.E.; SNYDER, G.W.; McCARRON, D.A. Increased dietary micronutrients decrease serum homocysteine concentrations in patients at high risk of cardiovascular disease. *Am.J.Clin.Nutr.*, v.70, p.881-887, 1999.
- CLARKE, R.; SMITH, A.D.; JOBST, K.A.; REFSUM, H.; SUTTON, L.; UELAND, P.M. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch. Neurol.*, v.55, p.1407-8, 1998.
- CHARLTON, K.E.; KRUGER, M.; LABADARIOS, D.; WOLMARANS, P.; ARONSON, I. Iron, folate and vitamin B12 status of an elderly South African population. *Eur.J.Clin.Nutr.*, v.51, p.424-430, 1997.
- CHERNOFF, R. *Geriatric nutrition*. Maryland: Aspen Publishers, 1999, 518p. (An Aspen Publication).

- CID-RUZAFÁ, J.; CAULFIELD, L.E.; BARRON, Y.; WEST, S.K. Nutrient intake and adequacy among an older population on the eastern shore of Maryland: the Salisbury Eye Evaluation. *J. Am. Diet. Assoc.*, v.99, p.564-71, 1999.
- DE LAET, C.; WAUTRECHT, J.C.; BRASSEUR, D.; DRAMAIX, M.; BOEYNAEMS, J.M.; DECUYPER, J. Plasma homocysteine concentration in a Belgian school-age population. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.69, p.968-72, 1999.
- DURAND, P.; PROST, M.; BLACHE, D. Folate deficiencies and cardiovascular pathologies. *Clin. Chem. Lab. Invest.*, v.36, p.419-29, 1998.
- EBLY, E.M.; SCHAEFER, J.P.; CAMPBELL, N.R.; HOGAN, D.B. Folate status, vascular disease and cognition in elderly. *Age Ageing*, v.27, p.485-94, 1998.
- ESTADOS UNIDOS. National Research Council. *Recommended dietary allowances*. 10th ed. Washington, DC: National Academy of Sciences, 1989. 283p.
- FORD, E.S.; BYERS, T.E.; GILES, W.H. Serum folate and chronic disease risk: findings from a cohort of United States adults. *Int. J. Epidemiol.*, v.27, p.592-8, 1998.
- GERHARD, G.T.; MALINOW, M.R.; DeLOUGHERY, T.G.; EVANS, A.J.; SEXTON, G.; CONNOR, S.L.; WANDER, R.C.; CONNOR, W.E. Higher total homocysteine concentrations and lower folate concentrations in premenopausal black women than in premenopausal white women. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.70, p.252-60, 1999.
- GIOVANNUCCI, E.; STAMPFER, M.J.; COLDITZ, G.A.; RIMM, E.B.; TRICHOPOULOS, D.; ROSNER, B.A.; SPEIZER, F.E.; WILLETT, W.C. Folate, methionine, and alcohol intake and risk of colorectal adenoma. *J. National Cancer*, v.85, p.875-884, 1993.
- HARKER, L.A.; ROSS, R.; SLICHTER, S.J.; SCOTT, C.R. Homocysteine-induced arteriosclerosis. The role of endothelial and platelet response in its genesis. *J. Clin. Invest.*, v.58, p.731-741, 1976.
- HASSING, L.; WAHTIN, A.; WINBLAD, B.; BACKMAN, L. Further evidences on the effects of vitamin B12 and folate levels on episodic memory functioning: a population-based study of healthy very old adults. *Biol. Psychiatric*, v.45, p.1472-80, 1999.
- JACOB, R.A.; GRETZ, D.M.; TAYLOR, P.C.; JAMES, S.; POGRIBNY, I.P.; MILLER, B.J.; HENNING, S.M.; SWENDSEID, M.E. Moderate folate depletion increases plasma homocysteine and decreases lymphocyte DNA methylation in postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.128, p.1204-1212, 1998.
- JACQUES, P.F.; SELHUB, J.; BOSTOM, A.G.; WILSON, P.W.; ROSENBERG, H. The effect of folic acid and fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *New Engl. J. Med.*, v.340, p.1449-54, 1999.
- KANT, A.K.; SCHATZKIN, A. Relation of age and self-reported chronic medical condition status with dietary nutrient intake in the US population. *J. Am. Coll. Nutr.*, v.18, p.69-76, 1999.
- KEANE, E.M.; O'BROIN, S.; KELLEHER, B.; COAKLEY, D.; WALSH, J.B. Use of folate acid-fortified milk in the elderly population. *Gerontology*, v.44, p.336-9, 1998.
- KELLY, P.; McPARTLIN, J.; GOGGINS, M.; WEIR, D.G.; SCOTT, J.M. Unmetabolized folic acid in serum: acute studies in subjects consuming fortified food supplements. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.65, p.1790-5, 1997.
- KIM, Y.I. Folate and cancer prevention: a new medical application of folate beyond hyperhomocysteinemia and neural tube defects. *Nutr. Rev.*, v.57, p.314-21, 1999.
- KOEHLER, K.M.; PAREO-TUBBEH, S.L.; ROMERO, L.J.; BAUMGARTNER, R.N.; GARRY, P.J. Folate nutrition and older adults: Challenges and opportunities. *J. Am. Diet. Assoc.*, v.97, p.167-173, 1997.

- KUNZ, K.; PETITJEAN, P.; LISRI, M.; CHANTREL, F.; KOEHL, C.; WIESEL, M.L.; CAZENA VE, J.P.; MOULIN, B.; HANNEDOUCHE, T.P. Cardiovascular morbidity and endothelial dysfunction in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, v.14, p.1934-42, 1999.
- LEWIS, C.J.; CRANE, N.T.; WILSON, D.B.; YETLEY, E.A. Estimated folate intakes: data updated to reflect food fortification, increased bioavailability, and dietary supplement use. *Am.J.Clin.Nutr.*, v.70, p.198-202, 1999.
- MALINOW, M.R.; DUELL, P.B.; HESS, D.L.; ANDERSON, P.H.; KRUGER, W.D.; PHILLIPSON, B.E.; GLUCKMAN, R.A.; BLOCK, P.C.; UPSON, B.M. Reduction of plasma homocysteine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. *N.Engl.J.Med.*, v.338, p.1009:1015, 1998.
- MAYER, E.L.; JACOBSEN, D.W.; ROBINSON, K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J.Am.Cardiol.*, v.27, p.517-527, 1996.
- MELEADY, R.; GRAHAM, I. Plasma homocysteine as a cardiovascular risk factor: causal, consequential or of no consequence? *Nutr.Rev.*, v.10, p.299-305, 1999.
- MOUSTAPHA, A.; ROBINSON, K. High plasma homocysteine: a risk factor for vascular disease in the elderly. *Coronary Artery Dis.*, v.9, p.725-30, 1998.
- MOUSTAPHA, A.; ROBINSON, K. Homocysteine: an emerging age-related cardiovascular risk factor. *Geriatrics*, v.54, p.44-6, 1999.
- NYGARD, O.; REFSUM, H.; UELAND, P.M.; STENSVOLD, I.; NORDREHAUG, J.E.; KVALE, G.; VOLLSET, S.E. Coffee consumption and plasma total homocysteine: The Hordaland Homocysteine Study. *Am.J.Clin.Nutr.*, v.65, p.136-143, 1997.
- NYGARD, O.; REFSUM, H.; UELAND, P.M.; VOLLSET, S.E. Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: The Hordaland Homocysteine Study. *Am.J.Clin.Nutr.*, v.67, p.263-70, 1998.
- NYGARD, O.; VOLLSET, S.E.; REFSUM, H.; STENSVOLD, I.; TVERDAL, A.; NORDREHAUG, J.E.; UELAND, M.; KVALE, G. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile: The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA*, v.274, p.1526-1533, 1995.
- PAPALÉO NETTO, M. *Gerontologia*. São Paulo: Editora Atheneu, 1996. 524p.
- PIETRZIK, K.; BRONSTRUP, A. Causes and consequences of hyperhomocysteinemia. *Internat. J.Vit.Nutr.Res.*, v.67, p.389-395, 1997.
- RAY, J.G.; COLE, D.E.; BOSS, S.C. Na Ontario-wide study of vitamin B12, serum folate, and red cell folate levels in relation to plasma homocysteine: is a preventable public health issue on the rise?. *Clin. Biochem.*, v.33, p.337-43, 2000.
- REFSUM, H.; UELAND, P.M.; NYGARD, O.; VOLLSET, S.E. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu.Rev.Med.*, v.49, p.31-62, 1998.
- REGLAND, B.; BLENNOW, K.; GERMGARD, T.; KOCH-SCHMIDT, A.C. The role of the polymorphic genes apolipoprotein E and methylenetetrahydrofolate reductase in the development of dementia of the Alzheimer type. *Demen. Geriatric Cog. Disorders*, v.10, p.245-51, 1999.
- ROTHENBERG, S.P. Increasing the dietary intake of folate: pros and cons. *Semin. Hematol.*, v.36, p.65-74, 1999.
- RUSSELL, R.M. Micronutrient requirement of the elderly. *Nutr.Rev.*, v.50, p.463-466, 1992.
- RUSSELL, R.M. New views on the RDAs for older adults. *J.Am.Diet.Assoc.*, v.97, p.515-8, 1997.
- SCHUMANN, K. Interactions between drugs and vitamins at advanced age. *Inter.J. Vit. Nutr. Res.*, v.69, p.173-8, 1999.
- SIRI, P.W.; VERHOEF, P.; KOK, F.J. Vitamins B6, B12, and folate: association with plasma total homocysteine and risk of coronary atherosclerosis. *J.Am.Coll.Nutr.*, v.17, p.435-41, 1998.

- SNOWDON, D.A.; TULLY, C.L.; SMITH, C.D.; RILEY, K.P.; MARKESBERY, W.R. Serum folate and the severity of atrophy of the neocortex in Alzheimer disease: findings from the Nun Study. *Am.J.Clin.Nutr.*, v.71, p.993-8, 2000.
- STOLZBERG-SOLOMON, R.Z.; MILLER, E.R. 3rd; MAGUIRE, M.G.; SELHUB, J.; APPLE, L.J. Association of dietary protein intake and coffee consumption with serum homocysteine concentrations in an older population. *Am.J.Clin.Nutr.*, v.69, p.467-75, 1999.
- TONSTAD, S.; REFSUM, H.; UELAND, P. M. Association between plasma total homocysteine and parental history of cardiovascular disease with familial hyperhomocysteinemia. *Circulation*, v.96, p.1803-8, 1997.
- UBBINK, J.B. Should all elderly people receive folate supplements?. *Drugs Aging*, v.13, p.415-20, 1998.
- UELAND, P.M.; REFSUM, H.; STABLER, S.P.; MALINOW, M.R.; ANDERSON, A.; ALLEN, R.H. Total homocysteine in plasma and serum: Methods and clinical applications. *Clin.Chemistry*, v.39, p.1764-1779, 1993.
- VERAS, R. *País jovem com cabelos brancos: a saúde do idoso no Brasil*. Rio de Janeiro: Editora Relume Dumará, 1994. 236p.
- WALMSLEY, C.M.; BATES, C.J.; PRENTICE, A.; COLE, T.J. Relationship between smoking and nutrient intakes and blood status of older people living in the UK: further analysis of data from the National Diet and Nutrition Survey of people aged 65 years and over, 1994/1995. *Pub.Health Nutr.*, v.2, p.199-208, 1999.
- WEIR, D.G.; MOLLOY, A.M. Microvascular disease and dementia in the elderly: are they related to hyperhomocysteinemia?. *Am.J.Clin.Nutr.*, v.71, p.859-60, 2000.
- WRIGHT, J.D.; BIALOSTOSKY, K.; GUNTER, E.W.; CARROL, M.D.; NAJJAR, M.F.; BOWMAN, B.A. Blood folate and vitamin B12: United States, 1998-94. *Vital Health Stat.*, v.11, p.1-78, 1998.
- YETLEY, E.A.; RADER, J.I. The challenge of regulation health claims and food fortification. *J.Nutr.*, v.126, p.765S-772S, 1996.

Recebido para publicação em 22/11/2000