

**INDICADORES DE HÁBITOS ALIMENTARES NÃO
SAUDÁVEIS, CONCENTRAÇÃO SÉRICA DAS
VITAMINAS B₁₂, ÁCIDO FÓLICO E A COGNIÇÃO EM
IDOSOS DE FLORIANÓPOLIS**

Vivian Francielle França

Vivian Francielle França

**INDICADORES DE HÁBITOS ALIMENTARES NÃO
SAUDÁVEIS, CONCENTRAÇÃO SÉRICA DAS VITAMINAS
B12, ÁCIDO FÓLICO E A COGNIÇÃO EM IDOSOS DE
FLORIANÓPOLIS**

Florianópolis

2016

Vivian Francielle França

**INDICADORES DE HÁBITOS ALIMENTARES NÃO
SAUDÁVEIS, CONCENTRAÇÃO SÉRICA DAS VITAMINAS
B12, ÁCIDO FÓLICO E A COGNIÇÃO EM IDOSOS DE
FLORIANÓPOLIS**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do grau de Doutor em Nutrição.

Orientadora: Prof^a. Dra. Aline
Rodrigues Barbosa

Florianópolis
2016

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

França, Vivian Francielle

Indicadores de hábitos alimentares não saudáveis,
concentração sérica das vitaminas B12, ácido fólico e a
cognição em idosos de Florianópolis / Vivian Francielle
França ; orientadora, Aline Rodrigues Barbosa -
Florianópolis, SC, 2016.

202 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós
Graduação em Nutrição.

Inclui referências

1. Nutrição. 2. Nutrição. 3. Cognição e envelhecimento. 4.
Cognição e indicadores de hábitos alimentares não
saudáveis. 5. Função cognitiva e concentração sérica das
vitaminas B12 e o ácido fólico. I. Barbosa, Aline Rodrigues
. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de
Pós-Graduação em Nutrição. III. Título.

Vivian Francielle França

INDICADORES DE HÁBITOS ALIMENTARES NÃO SAUDÁVEIS, CONCENTRAÇÃO SÉRICA DAS VITAMINAS B12, ÁCIDO FÓLICO E A COGNIÇÃO EM IDOSOS DE FLORIANÓPOLIS.

Esta tese foi julgada adequada para obtenção do título de “Doutor”, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Nutrição.

Florianópolis, 15 de junho de 2016.

Prof^ª. Dr^ª. Patricia Faria Di Pietro
Coordenadora do curso

Prof^ª. Dr^ª. Aline Rodrigues Barbosa
Orientadora

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Jair Sindra Virtuoso Junior
Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM

Prof^ª. Dr^ª. Luciana Silva Ferreira
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof^ª. Dr^ª. Lúcia Andréia Zanette Ramos Zeni
Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC

Prof^ª. Dr^ª. Arlete Catarina Tittoni Corso
Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC

Prof^ª. Dr^ª. Ione Jayce Ceola Schneider
Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC

Dedico esta tese a minha família, em especial a minha mãe (*in memoriam*), pelo amor incondicional, dedicação e abdição dos seus sonhos para a concretização dos meus.

AGRADECIMENTO

À Deus, pelo dom da vida e bênçãos recebidas.

À minha mãe Dulce Maria França (*in memorian*), pois seu amor, dedicação, força e apoio incondicional são sempre o alicerce para minha caminhada. Ao meu pai, Orlando Beline França, meus irmãos, Ana Beatriz e Cleverson França, à minha cunhada Marni França, aos sobrinhos Bruno Mathias e Pedro Henrique França e ao meu afilhado Davi Domingues pelo amor e compreensão da minha ausência.

À minha orientadora, Profa. Dra. Aline Rodrigues Barbosa, pelo acolhimento nesses quatro anos. Obrigada pela confiança, paciência e por mostrar-me o melhor caminho a seguir em momentos de desorientação. Seus conselhos, reflexões e críticas muito contribuíram para o meu crescimento como pesquisadora.

Às amigas feitas no doutorado, em especial a Maiara Brusco de Freitas, Silvia Alexius e Vandrize Meneghini. Agradeço pela amizade, acolhimento e carinho despendidos em todos os anos da nossa convivência. Aos colegas do mestrado e doutorado em Nutrição, Educação Física e Saúde Coletiva da UFSC pelo companheirismo.

Aos meus colegas e amigos de trabalho da Universidade Paranaense-UNIPAR, que por tantas vezes me encorajaram e apoiaram, não apenas verbalmente, mas dedicando-se no cumprimento das minhas atribuições profissionais, para que a jornada turbulenta da docência e da pós-graduação pudesse ser conciliada. Em especial, à Luciana Pellizzaro, Evellyn Claudia Wietzikoski, Volmir Pitt Benedetti, Ana Luisa Cervo, Mirian Cozer e Mariane Zilli. Agradeço também aos alunos e professores da graduação em Nutrição da UNIPAR, pela compreensão da minha ausência e pela demora ao atendimento de suas necessidades, trocas de aulas, pelas palavras de motivação e gestos de carinho.

Gratidão aos amigos que acompanharam e motivaram a realização desse sonho, em especial Adriana Weber, Joice Voigt Domingues, Luana Tedesco, Juliana Pelissari Marchi, Gislaíne Fernandes, Taise Signorini e Durcelina Schiavoni.

À diretora do Instituto de Ciências Biológicas e Médicas da Saúde da UNIPAR, Profa. Doutora Irinéia Paulina Baretta, por seu apoio e confiança depositados neste período. À UNIPAR, pelo apoio financeiro por meio da bolsa de estudos concedida com recursos próprios da UNIPAR.

Por todas as pessoas envolvidas na pesquisa *EpiFloripa* idoso, em especial à Profa. Dra. Eleonora d'Orsi, pelo acolhimento, confiança e

contribuições para concretização deste trabalho. Aos colegas da equipe de pesquisa por se mostrarem solícitos nas dúvidas e dificuldades. De forma especial, expressei minha gratidão a todos os idosos da pesquisa, pela participação e por compartilharem suas histórias de vida e sabedoria que contribuíram para o meu crescimento pessoal.

Ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina e aos professores, pela oportunidade e conhecimento científico compartilhado. Ao Prof. Dr. Adriano Ferreti Borgatto pelas contribuições em estatística e sua disposição em auxiliar sempre que necessário.

Enfim, a todos que contribuíram de alguma maneira para a minha conquista.

Muito obrigada!

“Não pretendemos que as coisas mudem se sempre fazemos o mesmo. A crise é a melhor benção que pode ocorrer com as pessoas e países, porque a crise traz progressos. A criatividade nasce da angústia, como o dia nasce da noite escura. É na crise que nascem as invenções, os descobrimentos e as grandes estratégias. Quem supera a crise, supera a si mesmo sem ficar ‘superado’. Quem atribui à crise seus fracassos e penúrias, violenta seu próprio talento e respeita mais os problemas do que as soluções. A verdadeira crise é a crise da incompetência... Sem crise não há desafios; sem desafios, a vida é uma rotina, uma lenta agonia. Sem crise não há mérito. É na crise que se aflora o melhor de cada um...”

(Albert Einstein).

RESUMO

O envelhecimento está associado à redução das capacidades cognitivas. Os fatores ambientais de exposição como os hábitos alimentares não saudáveis e as concentrações séricas das vitaminas B₁₂ e ácido fólico, podem, em parte, determinar as alterações cognitivas em idosos. Diante do exposto, a presente tese objetivou analisar a associação entre indicadores de hábitos alimentares não saudáveis e a cognição, assim como investigar a combinação de diferentes concentrações séricas entre vitaminas B₁₂ e do ácido fólico superior ao uso de indicadores bioquímicos separados, para o risco de provável déficit cognitivo em idosos. O estudo transversal avaliou dados da pesquisa epidemiológica de base populacional e domiciliar "*Condições de saúde da população idosa do município de Florianópolis/SC: estudo de base populacional – EpiFloripa Idoso*" em sua segunda onda (2013-2014). A variável dependente foi a cognição investigada pelo Mini-Exame do Estado Mental (MEEM). As variáveis independentes foram os indicadores de hábitos alimentares não saudáveis: frutas e hortaliças (≤ 4 porções ao dia); peixe (< 1 porção ao dia); o hábito de consumir carnes gordurosas (sim/não) e as concentrações séricas das vitamina B₁₂ e ácido fólico. Participaram da primeira etapa da pesquisa para aplicação da entrevista 1.197 idosos (778 mulheres), com idade superior a 60 anos. Para analisar as relações entre os indicadores de hábitos alimentares não saudáveis e a cognição foram realizadas análises de regressão linear simples e múltipla, considerando os pesos amostrais, estratificadas por sexo. O escore médio do MEEM dos homens foi de $25,15 \pm 5,56$ e das mulheres de $24,26 \pm 5,68$ ($p=0,009$). Para o sexo feminino, após ajustes, os resultados mostraram associação independente entre o consumo insuficiente de frutas e hortaliças (≤ 4 porções/dia) e os menores escores no MEEM. Não foram observadas associações para os homens. Para elas, também foram encontradas médias superiores no MEEM, segundo o aumento na frequência diária no consumo de frutas e hortaliças ($p=0,001$). Na segunda etapa da pesquisa foi coletada amostra de sangue de 590 idosos (386 mulheres) para identificar a concentração sérica das vitaminas B₁₂ e ácido fólico. Para verificar a relação entre as variáveis bioquímicas e a função cognitiva foram realizadas análises de regressão logística, considerando os pesos amostrais. Foi verificado que o excesso de ácido fólico foi fator protetor contra o provável déficit cognitivo, após o ajuste final (OR: 0.038; IC95% 0.004; 0.374). Quando mantida como contínua, o aumento na concentração de ácido fólico diminuiu o risco para o provável déficit cognitivo (OR: 0.856; IC 95%

0.760; 0.964). A combinação entre o excesso de ácido fólico e normal de vitamina B₁₂ não conferiu proteção ou risco para o provável déficit cognitivo e não foi superior aos indicadores bioquímicos separados em prever o provável déficit cognitivo. Neste estudo, as mulheres com padrão alimentar insuficiente em frutas e hortaliças em concordância às recomendações da Organização Mundial da Saúde apresentam menores escores para a cognição. O consumo regular de frutas, hortaliças e peixes em detrimento às carnes com gordura pode indicar uma estratégia viável a ser incentivada por políticas públicas para a preservação da cognição no envelhecimento. Sugere-se manter a concentração de ácido fólico em níveis suficientes e não direciona para o seu excesso, pois não foi possível esclarecer o impacto da combinação entre o excesso de ácido fólico e a concentração deficiente de vitamina B₁₂ na função cognitiva desses idosos.

Palavras-chave: Frutas. Hortaliças. Peixes. Vitamina B₁₂. Folato. Função cognitiva. Envelhecimento.

ABSTRACT

Ageing is associated with lower cognitive capacity. Environmental exposure factors, such as unhealthy food habits and serum levels of vitamin B₁₂ and folic acid, can partly determine cognitive changes in older adults. Given the above, the present thesis aimed to analyze the association between indicators of unhealthy food habits and cognition, and whether any combination of serum levels of vitamin B₁₂ and folic acid is a better indicator of probable cognitive deficit in older adults than either vitamin alone. The cross-sectional study assessed data from the second wave (2013-2014) of the population- and household-based epidemiological survey called "*Condições de saúde da população idosa do município de Florianópolis/SC: estudo de base populacional – EpiFloripa Idoso*" (Health condition of older adults from the municipality of Florianópolis/SC: population-based study – EpiFloripa Older Adult). The dependent variable was cognition assessed by the Mini Mental State Examination (MMSE). The independent variables were the following indicators of unhealthy food habits: fruit and vegetable intake (≤ 4 servings per day); fish intake (< 1 serving per day); regular intake of fatty meats (yes/no); and serum levels of vitamin B₁₂ and folic acid. In the first stage of the study, 1,197 older adults (778 women) aged more than 60 years were interviewed. Sample-weighted simple and linear regression analyses stratified by gender were conducted to analyze the relationships between unhealthy food habit indicators and cognition. Men and women had mean MMSE scores of 25.15 ± 5.56 and 24.26 ± 5.68 , respectively ($p=0.009$). After adjustments, an independent association between inadequate fruit and vegetable intake (≤ 4 servings per day) and lower MMSE scores was found in women. Also in women the mean MMSE scores increased with daily fruit and vegetable intake frequency ($p=0.001$). No associations were found in men. The second stage of the study involved collecting blood samples from 590 older adults (386 women) to identify their serum levels of vitamin B₁₂ and folic acid. Sample-weighted logistic regression analyzed the relationship between the biochemical variables and cognitive function. High serum folic acid protected against probable cognitive deficit (OR: 0.038; 95%CI 0.004; 0.374). When folic acid was kept as a continuous variable, increases in folic acid level reduced the risk of probable cognitive deficit (OR: 0.856; 95%CI 0.760; 0.964). The combination of excess serum folic acid and normal serum vitamin B₁₂ did not protect against or increase the risk of probable cognitive deficit. The combination of B₁₂ and folic acid was not a better predictor of

probable cognitive deficit than either one, and did not predict probable cognitive deficit. The study women with inadequate fruit and vegetable intake according to the World Health Organization had lower cognitive scores. Regular intake of fruits, vegetables, and fish in detriment of fatty meat intake can be a viable strategy to preserve cognition during ageing and should be encouraged by public policies. Serum folic acid should remain within the normal range, avoiding an excess, since it was not possible to clarify the impact of the combination of high folic acid and low vitamin B₁₂ on the cognitive function of these older adults.

Keywords: Fruits. Vegetables. Fish. Vitamin B₁₂. Folate. Cognitive function. Ageing.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura química do folato.....	53
Figura 2 – Estrutura química do ácido fólico (ácido pteroilglutâmico). 53	
Figura 3 – Estrutura química das cobalaminas.....	57
Figura 4 – Estrutura química do grupamento metil.....	60
Figura 5 – Reações de remetilação envolvendo as vitaminas B ₁₂ e ácido fólico no metabolismo da homocisteína e MMA.	62

LISTA DE TABELAS

ARTIGO PUBLICADO NO PERIÓDICO PLOS ONE

Table 1. Sample characteristics stratified by gender. <i>EpiFloripa Elderly</i> , 2013-2014.	103
Table 2. Relationship between indicators of unhealthy food habits (inadequate food intake) and cognition in women. <i>EpiFloripa Elderly</i> , 2013/2014.....	104
Table 3. Relationship between indicators of unhealthy food habits (inadequate food intake) and cognition in men. <i>EpiFloripa Elderly</i> , 2013/2014.....	105

ARTIGO SUBMETIDO AO PERIÓDICO EUROPEAN JOURNAL OF NUTRITION

Table 1. General characteristics of the sample by cognitive function. <i>EpiFloripa elderly</i> , 2013/2014.....	130
Table 2. Association between probable cognitive deficit and serum levels of the study vitamins. <i>EpiFloripa Elderly</i> , 2013/2014.....	131
Table 3. Combinations of serum levels of the study vitamins associated with probable cognitive deficit in older adults. <i>EpiFloripa Elderly</i> , 2013/2014.....	132

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AAVDs - Atividades Avançadas de Vida Diária
- AIVDs - Atividades Instrumentais da Vida Diária
- ABVDs - Atividades Básicas da Vida
- AMM - Ácido Metilmalônico
- ATP - Adenosina Trifosfato
- AVC - Acidente Vascular Cerebral
- CAMDEX - *Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination*
- CERAD - *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*
- CCL - Comprometimento Cognitivo Leve
- CCS - Centro de Ciências da Saúde
- CSI-D - *Community Screening Instrument for Dementia*
- DANT - Doenças e Agravos Não Transmissíveis
- DCV - Doença Cardiovascular
- DM - Diabetes Mellitus
- DHA - Ácido Docosahexaenóico
- EPA - Ácido Eicosapentaenóico
- GSK3 β - Glicogênio Sintase 3 β
- HAS - Hipertensão Arterial Sistólica
- HCY - Homocisteína
- IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
- IC - Intervalo de Confiança de 95%
- IDH - Índice do Desenvolvimento Humano
- IGF-1 - *Insulin-like Growth Factor-1*
- IMC - Índice de Massa Corporal
- LPT - Potencial de Longa Duração
- MEEM - Mini-Exame do Estado Mental

MS - Metionina Sintetase

NADPH - Dinucleotídeo Difosfato de Nicotinamida Adenina

NFTs - Emaranhados Neurofibrilares

NMDA - N-metil-D-Aspartato

OR - *Odds Ratio*

ONU - Organização das Nações Unidas

OMS - Organização Mundial da Saúde

PDA - *Personal Digital Assistants*

PNUD - Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento

RPM - Rotações por minuto

SAH - S-adenosil Homocisteína

SAM - S-adenosil Metionina

SIM - Sistema de Informação Sobre Mortalidade

SNC - Sistema Nervoso Central

SPSS - *Statistical Package for Social Science*

THF - Tetra-hidrofolato

WHO – *World Health Organization*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	27
1.1 JUSTIFICATIVA	29
2 REVISÃO DA LITERATURA	33
2.1 ENVELHECIMENTO	33
2.1.1 Alterações biológicas no envelhecimento	35
2.2 COGNIÇÃO E RASTREIO EM IDOSOS	37
2.2.1 Déficit cognitivo e fatores associados	43
2.3 CONSUMO ALIMENTAR	48
2.4 VITAMINAS B ₉ E B ₁₂	52
2.4.1 Vitamina B₉ (Folato ou Ácido fólico)	52
2.4.2 Vitamina B₁₂	57
2.4.3 Funções compartilhadas entre as vitaminas B₉ e B₁₂	60
2.4.4 Vitaminas B₉, B₁₂ e a cognição	64
3 HIPÓTESES	73
4 OBJETIVOS	75
4.1 OBJETIVO GERAL	75
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	75
5 MÉTODOS	77
5.1 FONTE DE DADOS	77
5.2 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO	77
5.3 FINANCIAMENTO	77
5.4 LOCAL E POPULAÇÃO DO ESTUDO	77
5.5 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA E PROCESSO DE AMOSTRAGEM	78
5.5.1 Amostra e seleção do <i>Epifloripa</i> Idoso (2009-2010)	78
5.5.2 <i>EpiFloripa</i> Idoso (2013-2014)	79

5.6 ETAPAS DA PESQUISA EPIFLORIPA IDOSO (2013-2014)	80
5.7 PROCESSO DE COLETA DE DADOS	80
5.7.1 Equipe de trabalho	80
5.7.2 Seleção e treinamento dos entrevistadores	81
5.7.3 Pré-teste do instrumento	82
5.7.4 Coleta de dados	82
5.7.5 Perdas e recusas nas entrevistas	85
5.7.6 Perdas e recusas nos exames	85
5.7.7 Análise de inconsistências	86
5.7.8 Controle de qualidade	86
5.8 INSTRUMENTO DA PESQUISA	86
5.9 VARIÁVEIS DO ESTUDO	87
5.9.1 Cognição e função cognitiva	87
5.9.2 Indicadores de hábitos alimentares não saudáveis	87
5.9.3 Vitamina B₉ (Ácido fólico)	88
5.9.4 Vitamina B₁₂	89
5.9.5 Variáveis demográficas e socioeconômicas	90
5.7.6 Hábitos de vida	90
5.7.7 Variáveis de saúde	91
5.10 ANÁLISE DAS VARIÁVEIS	92
5.11 PROCEDIMENTO ESTATÍSTICO	93
5.12 ASPECTOS ÉTICOS	94
5.13 ENVOLVIMENTO DA PESQUISADORA NA PESQUISA	95
6 RESULTADOS	97
6.1 ARTIGO PUBLICADO NO PERÍODICO PLOS ONE	97
6.2 ARTIGO SUBMETIDO AO PERÍODICO EUROPEAN JOURNAL OF NUTRITION	116

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	133
REFERÊNCIAS	135
APÊNDICE	175
ANEXOS	177
ANEXO A – INSTRUMENTO DE PESQUISA	179
ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA UFSC	187
ANEXO C – TCLE DA ENTREVISTA	195
ANEXO D – TCLE DO EXAME	197
ANEXO E – TCLE DO ARMAZENAMENTO DE AMOSTRAS DE SANGUE	201

1 INTRODUÇÃO

No Brasil o processo de envelhecimento populacional vem ocorrendo de forma acelerada, impulsionado pelo aumento da longevidade (BRASIL, 2012a). Dentre os desafios desse processo destacam-se os eventos associados à cognição, uma vez que mesmo o envelhecimento saudável está associado à redução das capacidades cognitivas, no contexto de alterações funcionais e estruturais (DAVIES et al., 2009). Esta condição é preocupante uma vez que tem impactos na independência, autonomia e qualidade de vida destes indivíduos (CAMPOLINA et al., 2013; ANDRADE et al., 2014).

Além disso, a redução das capacidades cognitivas pode potencializar as demandas e custos em saúde (BRASIL, 2011; DIAS et al., 2015) na previdência e assistência social do País (VERAS, 2009). Na atenção à saúde, a maior frequência de déficit cognitivo e a progressão para as doenças neurológicas têm despertado a necessidade de priorizá-las no Brasil (FERRI, 2012).

O déficit cognitivo decorre de alterações estruturais e funcionais do cérebro (MEUNIER; STAMATAKIS; TYLER., 2014), que podem interferir na independência e autonomia para execução de atividades do cotidiano, além de comprometer a qualidade de vida dos idosos (VERAS, 2009; CAMPOLINA et al., 2013).

O principal fator determinante do déficit cognitivo é o avanço da idade, seguido por fatores ambientais de exposição ao longo da vida. O consumo alimentar, a interação entre alimentos, seus componentes nutricionais e não nutricionais são fatores ambientais determinantes, que podem prevenir ou retardar a ocorrência do déficit cognitivo e a progressão para as doenças demenciais (BERTI et al., 2015).

O consumo regular de frutas, hortaliças e peixes são considerados indicadores de hábitos alimentares saudáveis e pode promover proteção à função cognitiva (BERNSTEIN; FRANKLIN; MUNOZ, 2012; TORRES et al., 2012). Os benefícios são atribuídos à presença de nutrientes que exercem função antioxidante, como vitamina E, C e carotenóides, bem como flavonóides presentes em frutas e hortaliças (MORRIS et al., 2006; LOEF; WALACH, 2012). Ao peixe, o efeito positivo é atribuído à presença de ácidos graxos poli-insaturados, como o ômega 3 (MORRIS et al., 2005a; TITOVA et al., 2013a). Inversamente, o consumo de carnes gordurosas é considerado um indicador de hábito alimentar não saudável, uma vez que são fontes de ácidos graxos saturados, apontados como fatores de risco para a função cognitiva (PARROT, 2013).

A menor concentração ou a deficiência sérica das vitaminas B₉ (ácido fólico) e B₁₂ tem sido reportada como fator determinante do déficit cognitivo e de progressão para as doenças neurológicas (WEST et al., 2011; HOOSHMAND et al., 2012; KESER et al., 2013). As vitaminas B₁₂ e ácido fólico participam de reações de metilação no cérebro, essenciais para a função cognitiva (MORRIS, 2012; BONETTI et al., 2015). Pesquisas de delineamento transversal (KIM et al., 2013) e longitudinal (HOOSHMAND et al., 2011) mostraram associação entre a deficiência das vitaminas B₁₂ e ácido fólico e a pior função cognitiva em idosos.

A deficiência da vitamina B₁₂ é comum em idosos (XAVIER et al., 2010). Já a deficiência de ácido fólico é menos comum em algumas populações devido à fortificação obrigatória de alimentos com essa vitamina (MORRIS; JACQUES et al., 2010). Entre as causas da deficiência da vitamina B₁₂ estão a inadequação alimentar, a redução do fator intrínseco (CARDOSO; COMINETTI et al., 2013) e da capacidade absorptiva (CHAPMAN, 2006), a interação com medicamentos e o uso de álcool (AHMED; HABOUBI, 2010). Adicionalmente, as características socioeconômicas de uma população, como renda e escolaridade, por moldarem as escolhas alimentares e os comportamentos em saúde, podem determinar a inadequação alimentar (AKBARALY et al., 2009).

Após a introdução da fortificação obrigatória de alimentos com ácido fólico em países como os Estados Unidos, foi verificada a redução da deficiência sérica e o aumento no *status* desta vitamina (PFEIFFER et al., 2005). Em sequência, outros estudos americanos, mostraram que a concentração elevada de ácido fólico combinado à deficiência da vitamina B₁₂ foi associada à maior magnitude de déficit cognitivo em idosos (SELHUB; MORRIS et al., 2009; MORRIS; SELHUB; JACQUES, 2012). Em face desses resultados, foi lançada a hipótese de que o excesso de ácido fólico pode representar potencial risco à cognição, quando combinado à deficiência da vitamina B₁₂. Todavia, esta hipótese não foi confirmada no estudo de Doets et al. (2013), que encontraram resultados discordantes.

Estudos internacionais e nacionais mostraram que a maior frequência no consumo de frutas, hortaliças (NURK et al., 2010; YE; BHUPATHIRAJU; TUCKER, 2012; CHAN; CHAN; WOO, 2013; PASTOR-VALERO et al., 2014) e peixes (TITOVA et al., 2013a; RAJI et al., 2014) apresentou associação com a melhor função cognitiva em idosos. Inversamente, o hábito de consumir carnes gordurosas foi associado à pior função cognitiva (WANG et al., 2010; TITOVA et al.,

2013b; PARROTT et al. 2013). Outros trabalhos verificaram que a pior função cognitiva foi associada à deficiência sérica das vitaminas B₁₂ e ácido fólico ou à homocisteína (BLASKO et al., 2012; HOOSMAND et al., 2012; JAGER; OULHAJ; JACOBY, 2012; MANAVIFAR et al., 2013). Quanto à proposta de investigar a combinação de diferentes concentrações séricas de vitaminas B₁₂ e de ácido fólico em associação com a função cognitiva, foram encontrados estudos internacionais cujos resultados são distintos entre si e não refletem a realidade dos idosos brasileiros (SELHUB; MORRIS, 2009; MORRIS; SELHUB, 2012; DOETS et al., 2013).

Todavia, há que se considerar a trajetória de vida de cada idoso, uma vez que outros fatores ao longo da vida, tais como a escolaridade, fatores econômicos (SOARES et al., 2012; MORRISb, 2012; ANDRADE et al., 2014), atividade física, sintomas de depressão (CHANG; TSAI, 2015) e as doenças crônicas (WANG et al., 2015) podem influenciar a função cognitiva.

1.1 JUSTIFICATIVA

No contexto do envelhecimento populacional no Brasil é emergente a necessidade de estudos para aprofundar o conhecimento sobre os potenciais fatores determinantes das alterações cognitivas. O menor consumo de frutas, hortaliças, peixes, o hábito de consumir carnes gordurosas e a menor concentração sérica das vitaminas B₁₂ e o ácido fólico são fatores determinantes, entretanto, pouco explorados em estudos nacionais. Além disso, não foram encontrados estudos com idosos da Região Sul do Brasil, onde a realidade social e econômica é elevada e distinta dos estudos com idosos de outras regiões do País.

No Brasil, dois estudos populacionais realizados na Região Sudeste encontraram associação entre o consumo de frutas e hortaliças e a função cognitiva em idosos, entretanto, reflete as condições da Região Centro-oeste do País. O primeiro estudo conduzido por Valle et al. (2009) mostrou que a frequência no consumo de frutas e hortaliças (< 5 vezes na semana) foi associada à maior chance para os escores mais baixos no *Mini-Exame do Estado Mental* (MEEM). Em sequência, o estudo de Pastor-Valero et al. (2014) avançou na investigação e verificou que o consumo de frutas e hortaliças, em conformidade a recomendação da *Organização Mundial da Saúde* (OMS) (≥ 5 porções ao dia), foi um fator de proteção à função cognitiva de acordo com o *Community Screening Instrument for Dementia* (CSI-D) em idosos de áreas economicamente desfavorável do País.

Em outro estudo conduzido na Região Nordeste do Brasil por Tassinio, Campos e Guerra (2009), foi verificado que a capacidade cognitiva global avaliada por meio do MEEM, apresentou associação negativa com a idade e com a homocisteína e positiva com a escolaridade dos idosos. A concentração sérica de ácido fólico, a idade e a escolaridade foram fatores preditivos para o aumento dos níveis séricos de homocisteína. Contudo, os autores não investigaram a relação direta entre as concentrações das vitaminas B₁₂, ácido fólico e a função cognitiva. É reconhecido que a carência dessas vitaminas determina a pior função cognitiva não apenas pelo aumento da concentração sérica de homocisteína, mas também, pela limitação em outras reações de metilação no cérebro, essenciais para a cognição. Aliado a isso, não foram encontradas publicações nacionais referentes à combinação entre diferentes concentrações das vitaminas B₁₂ e de ácido fólico e sua associação com a função cognitiva.

Em face da escassez de estudos na Região Sul e da introdução da fortificação de alimentos obrigatória com ácido fólico, ocorrido há mais de uma década no Brasil, justifica-se o interesse pela realização desta pesquisa.

Espera-se que os resultados desta tese possam ampliar a compreensão de alguns dos fatores ambientais de exposição ao longo da vida, que se relacionam com piores escores de cognição nos idosos. A compreensão do efeito dos indicadores de hábitos alimentares não saudáveis sobre os escores de cognição pode servir de subsídio para a elaboração ou para o fortalecimento das políticas públicas voltadas ao envelhecimento saudável, capazes de postergar à frequência do declínio das habilidades cognitivas ou controlar as complicações. O resultado da relação entre às concentrações isolada ou combinada das vitaminas B₁₂, ácido fólico e a função cognitiva pode contribuir para as discussões sobre a necessidade de ampliação do monitoramento das concentrações séricas dessas vitaminas nos idosos, bem como, para a avaliação da efetividade do programa de fortificação de ácido fólico no País.

Do ponto de vista prático, a divulgação dos resultados por meio de publicações científicas pode contribuir para a atuação do nutricionista. Este profissional, embasado no conhecimento científico poderá propor estratégias de intervenção nutricional voltada à preservação das capacidades cognitivas dos idosos.

A originalidade dessa tese foi pautada em dois fatores. Inicialmente pelo direcionamento da pesquisa para os idosos que vivem no município de Florianópolis, localizado na Região Sul do Brasil, onde

a realidade econômica e social é elevada, quando comparada a outros estudos com idosos de outras regiões do País.

Outro fator é a possibilidade de investigar a lacuna do conhecimento sobre o efeito da combinação de diferentes concentrações séricas de vitaminas B₁₂ e do ácido fólico na função cognitiva, além de investigar se a combinação dessas vitaminas é superior ao uso de indicadores bioquímicos separados, para o risco de provável déficit cognitivo em idosos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ENVELHECIMENTO

O envelhecimento humano é considerado algo natural e inevitável, como um processo dinâmico e contínuo, marcado por modificações morfológicas, funcionais, bioquímicas e psicológicas que determinam a progressiva perda de adaptação ao meio ambiente, ocasionando maior vulnerabilidade aos processos patológicos (LEBRÃO; DUARTE, 2003).

Aliado as modificações de natureza biológica o envelhecimento abrange o processo de enfrentamento às mudanças e a adaptação a cada nova situação do cotidiano e; as de ordem social, cujas características envolvem o isolamento do ser humano em função da diminuição da participação e da produtividade e, da perda do poder físico e econômico. Por outro lado, o processo de envelhecimento também pode registrar ganhos e conquistas, como as novas possibilidades de convívio, aquisição de conhecimento e a possibilidade de pensar novos papéis sociais nessa fase da vida (SCHNEIDER, 2004).

Embora a idade cronológica seja estabelecida como ponto de partida para a velhice, o envelhecimento humano é perceptível após o pico de maturidade entre os 20 e 30 anos, e resulta em declínio lento e acentuado a partir dos 60 anos (BARREIROS, 2006). Desta forma, dialogar sobre o processo de envelhecimento pressupõe compreender que este ocorre continuamente durante todo o curso da vida, iniciando com o nascimento.

Nos países em desenvolvimento, assim como o Brasil, a pessoa idosa é considerada aquela a partir de 60 anos, enquanto nos países desenvolvidos a partir de 65 anos de idade. Essa diferença na idade é determinada pela qualidade de vida das pessoas de cada país (WHO, 2005).

O Brasil tem apresentado um novo padrão demográfico nas últimas décadas, caracterizado pelo aumento significativo do número de idosos (IBGE, 2010). Dados do IBGE mostram que em 1940, 2,5% da população brasileira eram de idosos, chegando a 8,6% em 2000 e 10,8% em 2010 (20,5 milhões de pessoas). As projeções indicam que em 2050 os idosos representarão 22,7% da população do País (BRASIL, 2012a).

O envelhecimento da população brasileira acarretará em mudanças na estrutura etária, com diferenças na proporção entre homens e mulheres idosos. Enquanto 17% dos idosos em 2000 tinham 80 anos ou mais de idade, em 2050 as estimativas apontam para 28%. Entre as

mulheres, passará de 18% para aproximadamente 30,8%. Além disso, no ano 2000, para cada grupo de 100 mulheres idosas havia, em média, 81 homens idosos; Todavia, em 2050, as projeções indicam a redução para em torno de 76 homens (CARVALHO; RODRIGUES-WONG, 2008).

A expectativa média de vida da população cresce a cada ano devido ao melhor controle dos riscos ambientais e à melhora nas intervenções médicas ocorrida nos últimos anos no Brasil (FARIA et al., 2013). Esta melhora nas condições de saúde dos brasileiros refletiu na diminuição nas taxas de fecundidade, natalidade e da mortalidade, impulsionando o envelhecimento populacional. No período entre 1940 a 1960, o País apresentou queda na taxa de mortalidade por doenças infecciosas e aumento das taxas de fecundidade (WHO, 2005; MALTA et al., 2006; VERAS, 2009; VASCONCELOS; GOMES, 2012). Neste período, dado ao padrão de queda na mortalidade, houve aumento expressivo no crescimento populacional, sendo este fenômeno conhecido como "*explosão demográfica*" (CARVALHO; GARCIA, 2003). Contudo, do ponto de vista demográfico, o envelhecimento populacional deve-se ao rápido declínio da fecundidade ocorrido nas décadas de 1980 e 1990, resultando em menor proporção de jovens que passaram a viver por períodos mais longos em um processo gradativo conhecido como "*transição demográfica*" (KALACHE; VERAS; RAMOS, 1987; LEE; MASON, 2010).

Embora o envelhecimento da população seja um fenômeno mundial, no Brasil ocorrerá em ritmo mais acelerado ao ocorrido em países desenvolvidos. Isso porque, estes países, antes de iniciarem o processo de transição demográfica, conviviam com populações menos jovens e não tiveram níveis tão elevados de fecundidade quando comparados ao Brasil (CARVALHO; GARCIA, 2003).

Em paralelo à transição demográfica, ocorreram mudanças do padrão de adoecimento e mortalidade da população, passando de doenças infecciosas para as Doenças e Agravos Não Transmissíveis (DANT). Essa transição é conhecida por "*transição epidemiológica*" e é resultante da melhora das condições socioeconômicas e culturais da população (CAMELLI; BARBOSA, 2002). As DANT constituem um problema de saúde pública atual tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento e são considerados fatores de risco para as incapacidades funcionais e a qualidade de vida dos idosos (CHRISTENSEN et al. 2009; CAMPOLINA et al., 2013).

Na atenção à saúde, o envelhecimento é relacionado com o aumento da carga das DANT que impacta no sistema de saúde, pois, com frequência os idosos necessitam de acompanhamento médico e são

submetidos a mais exames e hospitalizações (NOBREGA; FALEIROS; TELLES, 2009). Além disso, apresentam queixa de esquecimento e outras alterações cognitivas (FARIA et al., 2013). Na medida em que a população envelhece, as doenças neurológicas antecedidas pelo déficit cognitivo têm se tornando cada vez mais frequentes e podem interferir na sua funcionalidade e na qualidade de vida (SCHMIDT et al., 2011; DIAS et al., 2015).

Além disso, o aumento da proporção de idosos no Brasil, aliado à redução da população adulta economicamente ativa poderá culminar em consequências macroeconômicas, tanto pelo impacto das despesas com a saúde, como pelos recursos necessários para manter a assistência e a previdência social (LEE; MASON, 2010; MENDES et al., 2012).

No Brasil, frente à expansão do envelhecimento populacional e às limitações financeiras, tem sido emergente a formulação de estratégias e ações voltadas à promoção do “envelhecimento saudável” ou “envelhecimento bem sucedido” (VERAS, 2009). O almejado envelhecimento bem sucedido depende do equilíbrio entre as várias dimensões resultantes da interação multidimensional entre saúde física, saúde mental, independência na vida diária, integração social, suporte familiar e independência econômica, sem necessariamente significar ausência de problemas em todas as dimensões (RAMOS, 2003).

Entre as ações voltadas para o envelhecimento bem sucedido destacam-se àquelas voltadas ao ambiente e aos fatores de exposição ao longo da vida, pois permitem controlar ou postergar as DANT, incluindo as alterações cognitivas biológicas do indivíduo e à progressão para as doenças neurológicas (JESTE; DEPP, 2010).

2.1.1 Alterações biológicas no envelhecimento

O envelhecimento é um processo gradativo e distinto entre as pessoas, que provoca mudanças nas células, tecidos e órgãos, com declínio da sua funcionalidade. A este fenômeno natural atribui-se o nome de senescência (PAPALIA; FELDMAN; MARTORELLI, 2013). Na senescência são observadas modificações anatômicas e funcionais, com declínio das funções fisiológicas dos órgãos e sistemas (LEBRÃO; DUARTE, 2003), com destaque neste estudo para o trato gastrointestinal e o sistema nervoso.

O transcorrer da idade impõe ao organismo alterações bioquímicas, anatômicas e fisiológicas que comandam e determinam a menor eficiência dos processos digestivos, absorptivos, transportadores, transformadores e excretores dos alimentos e nutrientes (REIS, 2004).

No trato gastrointestinal são observadas alterações neuromusculares e neurodegenerativas no sistema nervoso entérico, que culmina com o declínio da sensibilidade olfativa, gustativa, atrofia das papilas linguais e a xerostomia (CHAPMAN, 2006; MEERTENS et al., 2007; BERNSTEIN; FRANKLIN; MUNOZ, 2012). Podem ser observadas mudanças no apetite, na ingestão alimentar e na variedade da dieta, que são mais evidentes na ocorrência da perda de dentes ou da má condição da dentição ou próteses (AHMED; HABOUBI, 2010). De forma complementar, as alterações biológicas podem resultar em fraqueza e relaxamento anormal da musculatura esofágica, tendo como resultado a disfagia e o refluxo gastroesofágico (CHAPMAN, 2006). Tais manifestações tornam-se mais evidentes na presença de condições patológicas e associada ao uso de medicamentos (VARNER, 2007).

Quanto à função gástrica, pode ocorrer a diminuição da secreção de ácido clorídrico (hipocloridria), comprometimento da produção do fator intrínseco e da absorção da vitamina B₁₂ (ALLEN, 2009; WERDER, 2010; VAZQUEZ-PEDRAZUELA et al., 2012; MORRIS, 2012a; CARDOSO; COMINETTI; COZZOLINO, 2013). A gastrite e a utilização crônica de medicamentos como os inibidores da bomba de prótons podem promover a hipocloridria e comprometer a absorção da vitamina B₁₂, do cálcio e do ferro (AHMED; HABOUBI, 2010; TANGNEY et al., 2011).

Os intestinos sofrem mudanças na taxa de proliferação e de diferenciação dos enterócitos com redução no número e na altura das vilosidades e criptas intestinais, o que reflete em menor capacidade absorptiva, tornando os idosos mais vulneráveis as carências nutricionais (TIIHONEN; OUWEHAND; RAUTONEN, 2010; MICHELAKOS et al., 2013). Adicionalmente, os processos patológicos como as doenças inflamatórias intestinais, tumores ou problemas decorrentes da interação entre medicamentos são fatores apontados na etiologia das carências nutricionais por envolver a má absorção de nutrientes (HERRMANN; OBEID, 2011).

Alterações morfológicas no pâncreas e fígado podem comprometer a funcionalidade do trato gastrointestinal e a biodisponibilidade dos nutrientes (NETTO; BRITO, 2001).

Todas essas particularidades biológicas do envelhecimento normal ou de quadros patológicos que acometem o trato gastrointestinal podem predispor as carências nutricionais, como exemplo, a deficiência das vitaminas B₁₂ e do ácido fólico (SANCHEZ et al., 2011). De forma complementar, os hábitos alimentares não adequados podem representar risco para a carência nutricional. Hábitos alimentares irregulares entre os

idosos podem ter como fatores determinantes os aspectos psicossociais, culturais, religiosos, dependência econômica (LEITE-CAVALCANTI; RODRIGUES-GONCALVES; RIOS-ASCIUTTI, 2009), redução da capacidade em preparar ou comprar alimentos (CHAPMAN, 2006), recursos econômicos insuficientes provenientes de aposentadorias e ou pensões, o isolamento social e a depressão (AHMED; HABOUBI, 2010; NASCIMENTO et al., 2012).

Do ponto de vista biológico, o envelhecimento também está condicionado às estruturas cerebrais. Esse fenômeno leva a alterações cognitivas, como resultado da redução volumétrica e do peso da massa encefálica, em especial do hipocampo e da amígdala (WISSE et al., 2014; LUPTON et al., 2016), da perda de neurônios no córtex cerebral (CARGIN et al., 2006; PETERSEN, 2011; FJELL et al., 2014; MONTEMBEAULT et al., 2012; MEUNIER; STAMATAKIS; TYLER, 2014), bem como da redução da capacidade cerebral em remodelar as conexões sinápticas (MORAES; MORAES; LIMA, 2010; EDREY et al., 2014). Aliado a isso, a bainha de mielina, que permite a rápida transmissão de impulsos neuronais entre regiões do cérebro, começa a diminuir (PAPALIA; FELDMAN, MARTORELLI, 2013). O estresse oxidativo (WHALLEY et al., 2004), a redução do fluxo sanguíneo no cérebro (FILHO; GORZONI, 2008; ERICKSON; KRAMER., 2009a), lesões vasculares e os microinfartos cerebrais comprometem as funções do cérebro, incluindo as habilidades cognitivas.

Mesmo que o envelhecimento aconteça de forma saudável, as alterações no funcionamento cerebral podem estar presentes e conduzir ao natural declínio da função cognitiva.

2.2 COGNIÇÃO E RASTREIO EM IDOSOS

A palavra cognição deriva do latim "*cognitione*", definida pelo dicionário de Língua Portuguesa como "*Aquisição do conhecimento*" (FERREIRA, 1999). A cognição adquire um conceito mais amplo e abrangente referente às atividades mentais, envolvidas na aquisição, processamento, organização e uso do conhecimento, sendo resultado do processamento coordenado em várias regiões do cérebro (BENNETT; MADDEN, 2013).

A cognição é um conjunto de capacidades ou habilidades mentais que permitem que a pessoa compreenda e resolva os problemas do cotidiano. Ela é formada pela memória (capacidade de armazenamento das informações), funções executivas (capacidade de planejamento, antecipação, sequenciamento e monitoramento de tarefas complexas),

linguagem (capacidade de compreensão e expressão da linguagem oral e escrita), funções visuo-espaciais (capacidade de localização no espaço e percepção das relações dos objetos entre si), praxia (capacidade de executar um ato motor) e gnosia/percepção (capacidade de reconhecimento de estímulos visuais, auditivos e táteis) (BRASIL, 2012a).

Entre as capacidades, a memória compreende a habilidade de aquisição ou codificação, armazenamento ou consolidação e a evocação da informação recebida e processada. A codificação pode ser compreendida como o processo de entrada, o registro inicial da informação e a capacidade de mantê-la ativa por um tempo suficiente até que ocorra a consolidação. Já a evocação refere-se à capacidade de recuperar a informação registrada e armazenada, para posterior utilização (ALVAREZ; SQUIRE, 1994; WALSH et al., 2014). De maneira geral a memória é coordenada por um conjunto de redes independentes distribuídas nas estruturas cerebrais do lobo temporal, particularmente no hipocampo e nas áreas corticais adjacentes (entorrinal, perirhinal e no córtex hipocampal) (SPERLING et al., 2010; SHOHAMY; TURK-BROWNE, 2013; WALSH et al., 2014).

Existem tipos diferenciados de memória em relação ao tempo de duração e do seu conteúdo. Quanto ao tempo de duração, a memória de trabalho ou imediata é breve, tem a duração de segundos até, no máximo, poucos minutos. Particularmente, este tipo de memória não deixa traços e não produz arquivos, e é usada, por exemplo, para conservar um número de telefone o tempo suficiente para discá-lo (IZQUIERDO, 2002). Esse tipo de memória compreende um sistema de controle de atenção, auxiliado por dois sistemas de suporte responsáveis pelo arquivamento temporário e manipulação de informações, um de natureza visuo-espacial e outro de natureza fonológica (BADDELEY, 1992). O processamento da memória de trabalho é realizado pelo córtex pré-frontal, na porção anterior do lobo frontal e basicamente depende da atividade elétrica de neurônios dessas regiões (IZQUIERDO, 2002).

Diferentemente da memória de trabalho, a memória de longo prazo proporciona a consolidação das informações por períodos substanciais de tempo e abarca uma série de processos metabólicos. A consolidação da memória de longa duração requer um período de 3 a 8 horas e envolve as estruturas cerebrais, como CA1 do hipocampo, córtex entorrinal e a amígdala (IZQUIERDO, 2002). Na memória de longo prazo as informações são distribuídas e armazenadas em áreas corticais distintas. O processo de consolidação das informações acontece pela integração de regiões corticais que conjuntamente armazenam um

evento (ALVAREZ; SQUIRE, 1994). Neste caso, a amígdala basolateral modula o processo da consolidação da memória por meio de excitação emocional (MC GAUGH et al., 1996).

Os mecanismos da consolidação da memória de longa duração envolvem um processo eletrofisiológico chamado de Potencial de Longa Duração (LTP). A LTP consiste no aumento persistente da resposta de neurônios à breve estimulação repetitiva de um axônio ou um conjunto de axônios que fazem sinapses com eles (BLISS; COLLINGRIDGE, 1993). A indução da LTP requer ativação dos receptores de glutamato e N-metil-D-Aspartato (NMDA), na região CA1 do hipocampo (KAUER; MALENKA, 2006), por meio da liberação intracelular de Ca^{2+} e a ativação da proteína quinase (BLISS; COLLINGRIDGE, 1993). Todavia, a ação da quinase pode ser inibida pelo equilíbrio da fosforilação dos receptores glutamatérgicos. A memória também sofre modulação por neurotransmissores, neuromoduladores e hormônios (endorfina, adrenocorticotropina, adrenalina, noradrenalina, vasopressina e outros) (LIEN et al., 2006).

De acordo com seu conteúdo, a memória de longa duração é classificada em declarativa (ou explícita) e procedual (ou implícita) (IZQUIERDO, 2002). A memória declarativa compreende a memória episódica e semântica. A memória episódica considerada é autobiográfica e refere-se à habilidade em lembrar acontecimentos específicos, como o que a pessoa comeu no café da manhã e se trancou o carro quando estacionou. As regiões do cérebro envolvidas na recuperação de memória autobiográfica são influenciadas pelo significado emocional das memórias acionadas e sua relação com a história de sua vida (PIEFKE et al., 2003). Já a memória semântica mantém armazenado o conhecimento de fatos históricos, localizações geográficas, costumes, significados das palavras e outros (SHOHAMY; TURK-BROWNE, 2013). O hipocampo e as estruturas do córtex entorrinal são responsáveis pela memória declarativa (WISSE et al., 2014; WALSH et al., 2014). Todavia, a modulação é realizada pela região da amígdala basolateral (MC GAUGH et al., 1996; IZQUIERDO, 2002).

Por outro lado, a memória procedual inclui habilidades motoras, hábitos e processos que uma vez aprendidos podem ser ativados sem esforço consciente (SHOHAMY; TURK-BROWNE, 2013). Esse tipo de memória é importante para o desempenho de atividades como andar de bicicleta e usar computador e é pouco afetado com a idade, entretanto, pode ser acompanhado de lentidão nas respostas (PAPALIA; FELDMAN; MARTORELLI, 2013). As regiões do cérebro

responsáveis são o núcleo caudato e o cerebelo, podendo envolver o lobo temporal do cérebro (hipocampo e o córtex entorrinal) (IZQUIERDO, 2002).

Outra habilidade da cognição são as funções executivas. Estas representam um conjunto de processos cognitivos que envolvem a capacidade de planejamento, execução de atividades complexas e outros processos que permitem que a pessoa organize e estruture seu espaço (XAVIER et al., 2010; MORAES; MORAES; LIMA, 2010). Essa habilidade é dependente de um processamento complexo, envolvendo o lobo frontal, o tálamo, as estruturas límbicas e as vias que conectam essas regiões do cérebro. Contudo, são as áreas pré-frontais que exercem o papel determinante (TONIETTO et al., 2011).

As funções executivas são sustentadas por outras capacidades, como a atenção, a percepção (gnosia) (GLISKY, 2007) e a linguagem (VYGOTSKY, 1998). A atenção permite que a pessoa possa selecionar algumas informações e ignorar outras; manter a concentração em uma informação por um período de tempo; dividir a atenção entre dois ou mais aspectos ao mesmo tempo; e mudar o foco da atenção quando for necessário. Ela também possibilita selecionar as informações específicas a serem processadas e o descarte daquelas desnecessárias. De forma complementar, a atenção determina a percepção da pessoa frente a sua realidade o seu comportamento e a tomada de decisões frente aos estímulos vivenciados. É reconhecido que o idoso pode apresentar capacidade reduzida em dividir ou deslocar a sua atenção para uma ou mais situações, bem como para aprender uma nova situação (MORAES; MORAES; LIMA, 2010).

Aliado a isso, ocorre a lentificação dos movimentos motores devido ao declínio das funções psicomotoras (praxia). Este declínio é atribuído ao comprometimento da percepção, da atenção e da velocidade do processamento das informações, e conduz ao aumento do tempo de reação para execução das tarefas diárias (NEMETH et al., 2013).

Em sequência, a linguagem é considerada a capacidade verbal da cognição, aprendida por meio do contato social entre a pessoa e o ambiente. Ela possui duas funções: uma comunicativa e outra relacionada à capacidade de organização do pensamento e das suas ações (VYGOTSKY, 1998). Segundo Menezes (2013), a linguagem é um componente importante para o ser humano, pois permite a expressão de informações vitais e a interação social. Durante o avanço da idade, a capacidade de produção da linguagem na forma de fala e escrita pode declinar, com maior preservação da capacidade de compreensão dos fatos.

Por fim, outra habilidade fundamental para a função cognitiva é a visuo-espacial. Esta habilidade pode ser entendida como o produto final da organização e integração dos estímulos sensoriais (visão, audição, tato e propriocepção) de maneira a fornecer um panorama abrangente da espacialidade e da geometria do meio externo (MATTEI; MATTEI, 2005).

A função cognitiva, em particular a memória e a habilidade executiva, naturalmente pode declinar com a progressão da idade (CLARKE et al., 2014). A memória de trabalho é a habilidade cuja alteração é inicialmente perceptível (MEUNIER; STAMATAKIS; TYLER, 2014; ESHKOOR et al., 2015). Este declínio na memória é identificado no cotidiano de muitos idosos, que lembram com facilidade de eventos antigos e apresentam dificuldades em lembrar fatos ou situações recentes. A dificuldade em lembrar pode estar relacionada à complexidade das tarefas. Nas tarefas que exigem somente o ensaio e repetição, pode haver pouco declínio, entretanto, nas tarefas mais complexas esta habilidade pode ser mais comprometida (PAPALIA; FELDMAN; MARTORELLI, 2013). É comum no envelhecimento que as perturbações na memória sejam extrapoladas para a memória declarativa, em especial para a memória episódica (SPERLING et al., 2010; ESHKOOR et al., 2015), com maior preservação da memória procedual (SHOHAMY; TURK-BROWNE, 2013).

Com o declínio das funções cognitivas no envelhecimento são verificadas perdas funcionais, iniciadas com prejuízos na execução das Atividades Avançadas de Vida Diária (AAVDs), relacionadas aos domínios físicos, lazer, social e produtivo, pois exigem maiores níveis de funções cognitivas, físicas e sociais. Posteriormente, são seguidas por alterações nas Atividades Instrumentais da Vida Diária (AIVDs), que estão relacionadas às tarefas de manutenção da vida em comunidade, com direção para as alterações nas Atividades Básicas da Vida (ABVDs) (DIAS et al., 2015).

Precocemente pode ser verificado o comprometimento das funções executivas para atividades como fazer compras, tomar condução e até o gerenciamento do dinheiro. As pessoas com dificuldade para realizar essas atividades, progressivamente deixam de fazê-las, pois seus familiares assumem a responsabilidade, podendo agravar o quadro de dependência do idoso e sua qualidade de vida (d'ORSI; XAVIER; RAMOS, 2011).

Outras habilidades cognitivas também são passíveis de declinar no envelhecimento, tais como: atenção, percepção, processamento visuo-espacial e a linguagem (ESHKOOR et al., 2015). Diante do

exposto, torna-se importante nesse contexto o monitoramento e o rastreamento da função cognitiva em idosos.

Para identificar os idosos com provável déficit cognitivo existem instrumentos que permitem o rastreamento. Entre eles destacam-se o CERAD (*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*) (MORRIS et al., 1989), o CAMDEX (*Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination*) (ROTH et al., 1986), o CSI-D (*Community Screening Instrument for Dementia*) (HALL et al., 2000) e o SIDAM (*Structured Interview for the Diagnosis of Dementia of Alzheimer's type, Multiinfarct Dementia*) (APRAHAMIAN et al., 2011), além do instrumento MEEM (*Mini-Exame do Estado Mental*) desenvolvido por Folstein et al., (1975), traduzido e validado no Brasil por Bertolucci et al., (1994), de acordo com a realidade socioeconômica e cultural local.

O MEEM é composto por questões agrupadas em categorias, que objetiva avaliar as "capacidades" cognitivas específicas, incluindo a orientação temporal (5 pontos), orientação espacial (5 pontos), memória imediata (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), memória de evocação das três palavras (3 pontos), linguagem (8 pontos) e capacidade construtiva visual (1 ponto) (BERTOLUCCI et al., 1994). Os escores obtidos da soma dos componentes do MEEM variam de zero até o máximo de 30 pontos. A maior pontuação indica a melhor função cognitiva (SCAZUFCA et al., 2009).

Esse instrumento possibilita a avaliação específica de cada capacidade cognitiva por meio da avaliação individualizada, e também da função cognitiva global, pela soma das pontuações obtidas (MENEZES, 2013). Após a obtenção da pontuação total do MEEM, podem ser adotados pontos de corte que permitem a classificação dos idosos em: provável déficit cognitivo ou ausência de déficit cognitivo. Esses pontos de corte são ajustados pelo nível de escolaridade das pessoas (SCAZUFCA et al., 2009).

O MEEM tem sido amplamente utilizado em estudos epidemiológicos internacionais e nacionais como teste de rastreamento para detecção de alterações nas funções cognitivas de idosos (DIAS et al., 2015). Esse instrumento apresenta a vantagem de ser um método simples, de fácil aplicação e pode ser aplicado por diferentes profissionais da área da saúde, após treinamento curto (TASSINO; CAMPOS; GUERRA, 2009).

Por outro lado, o instrumento tem a desvantagem de ser influenciado pela menor condição socioeconômica e nível de escolaridade (MENEZES, 2013). Para o controle deste viés, recomenda-se que a classificação da função cognitiva global seja ajustada para a

escolaridade individual. Isso por que a ausência desse ajuste pode levar à perda de casos entre os idosos mais escolarizados e a falsos casos entre aqueles com menor grau de escolaridade (TASSINO; CAMPOS; GUERRA, 2009).

No Brasil, diferentes pontos de corte para a classificação da função cognitiva global são propostos para o MEEM, de acordo com o nível de escolaridade, reproduzindo resultados discordantes quando aplicados em uma mesma população. Os pontos de corte recomendados variam de 13 para analfabetos, 18 para baixa escolaridade média e 26 para elevada escolaridade (BERTOLUCCI, 1994); 19/20 para analfabetos e 23/24 para qualquer grau de escolaridade (ALMEIDA, 1998); < 18 para analfabetos, < 21 para 1 a 4 anos de estudo, < 24 para 5 a 8 anos de estudo e < 26 para o nível educacional acima de 8 anos de estudo (CAMELLI et al., 1999); 20 para analfabetos, 25 para 1 a 4 anos de estudo, 26 para 5 a 8 anos de estudo, 28 para 9 a 11 anos de estudo e 29 para escolaridade superior a 11 anos de estudo (BRUCKI et al., 2003); 18/19 para analfabetos e 24/25 para qualquer nível de instrução escolar (LOURENÇO; VERAS, 2006); e por último, 14/15 para analfabetos e 17/18 para educação formal (SCAZUFCA et al., 2009).

Segundo Scazufca et al., (2009) em países em desenvolvimento, como o Brasil, os idosos estão mais expostos ao analfabetismo ou menor grau de escolaridade quando comparados à países desenvolvidos. Esta é uma realidade atual no País e ainda persistente por muitas gerações. Assim, é sugerido que a escolha por pontos de corte menores pode permitir o controle de superestimativas de provável déficit cognitivo.

Também é possível que na ausência de consenso quanto ao melhor ponto de corte a ser adotado, o escore do MEEM possa ser usado sem classificação, na forma de variável contínua.

2.2.1 Déficit cognitivo e fatores associados

O envelhecimento normal e saudável vem acompanhado de mudanças na função cognitiva, caracterizado pelo Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) (ESHKOOR et al., 2015). O CCL é definido pelo déficit cognitivo maior do que o esperado para idade e escolaridade do indivíduo, mas que não interfere notavelmente nas AIVDs e dos seus familiares (CHARCHAT-FICHMAN et al., 2005; KIM et al., 2007; BROOKS; LOEWENSTEIN, 2010; PETERSEN, 2011).

As pessoas com CCL podem permanecer estáveis ou voltar à normalidade ao longo do tempo, porém, mais da metade dos casos

progride para demência dentro de cinco anos (GAUTHIER et al., 2006; JAGER; OULHAJ; JACOBY, 2012). À medida que o CCL passa a interferir nas atividades da vida diária, na vida social e na qualidade de vida do indivíduo, torna-se um indicador da progressão para as doenças neurodegenerativas (BROOKS et al., 2010; DOUAUD et al., 2013). Segundo Clarke et al. (2014), o número de pessoas com CCL e demências é susceptível de aumento em todo o mundo, dada à melhoria na esperança de vida evidenciada nos últimos anos, mesmo em países em desenvolvimento.

No Brasil, alguns estudos epidemiológicos de base populacional estimaram a frequência de déficit cognitivo entre os idosos domiciliados. Em uma amostra de 2.143 pessoas com idade igual ou superior a 60 anos integrantes do projeto *Saúde, Bem Estar e Envelhecimento de São Paulo* (SABE), a prevalência estimada de déficit cognitivo global foi de 6,9%. A frequência foi proporcionalmente maior com a progressão da idade, sendo 4,2% para idosos com 60 a 74 anos e 17,7% para as pessoas com 75 anos de idade ou mais. No estudo, foi utilizado o MEEM, com adoção de pontos de corte de 12/13 para classificação da função cognitiva (LEBRÃO et al., 2005).

Em outro estudo com uma amostra populacional de 1.558 idosos, participantes do projeto Bambuí no estado de Minas Gerais, foi encontrada a frequência de 4,3% para o déficit cognitivo, usando escore do MEEM igual ou inferior a 13 pontos (VALLE et al., 2009).

Adicionalmente, o estudo *São Paulo Ageing and Health Study* (SPAH) avaliou uma amostra de 1.933 idosos no município de Butantã, São Paulo e encontrou prevalência de 4,4% de déficit cognitivo global. Os pontos de corte adotados foram de 14/15 para idosos sem escolaridade e 17/18 com educação formal (SCAZUFCA et al., 2009).

A revisão sistemática conduzida por Fagundes et al. (2011) a partir da seleção de cinco estudos de São Paulo, mostrou que a prevalência de déficit cognitivo variou de 5,1% a 19,0% entre os idosos.

Na Região Sul do Brasil, outros estudos epidemiológicos de base populacional com idosos mostraram resultados discordantes aos apresentados anteriormente. As diferenças são atribuídas aos pontos de corte distintos dos estudos. Na Região Sul foi verificado uso de pontos de corte mais elevados e isso pode aumentar a sensibilidade para detecção dos casos de provável déficit cognitivo.

Inicialmente, o estudo com 1.656 idosos participantes do projeto *EpiFloripa Idoso* (2009-2010) no município de Florianópolis, Santa Catarina, encontrou prevalência estimada em 46,8% para o provável déficit cognitivo no MEEM, ao adotar os pontos de corte propostos por

Brucki (MEDEIROS et al., 2012). Outro estudo, conduzido com 1.514 idosos de Bagé, no Rio Grande do Sul, verificou prevalência estimada de 34,1% para o déficit cognitivo, com os pontos de corte 22/23 adotados no MEEM (HOLZ et al., 2013).

Tendo em vista a progressão do envelhecimento populacional e as alterações cognitivas, torna-se importante a compreensão dos fatores ambientais determinantes da função cognitiva. Esta compreensão permite a adoção de medidas de intervenção que prolonguem a autonomia da pessoa, retarde o início do processo demencial (GAUTHIER et al., 2006), além de diminuir o estresse dos familiares (PETERSEN et al., 2011).

O risco para o provável déficit cognitivo é associado a fatores intrínsecos e extrínsecos de cada pessoa, que não obedecem à mesma idade cronológica. Entre os determinantes intrínsecos, a idade é o fator mais importante (NAQVI et al., 2011; MICHELAKOS et al., 2013). Com frequência as pessoas com idade mais avançada apresentam pior função cognitiva global quando comparadas aquelas com idades inferiores (SOARES et al., 2012; ANDRADE et al., 2014).

O sexo é outro fator intrínseco que influencia a cognição. Nos estudos nacionais (SOARES et al., 2012; HOLZ et al., 2013) e internacionais (HAN et al., 2008; GAO et al., 2015) os homens apresentaram maiores escores no MEEM em relação às mulheres. Porém, outros estudos (VALLE et al., 2009; CHEN; HUANG; CHENG, 2012) encontraram resultados discordantes, sendo os escores de cognição mais elevados para as mulheres. Reconhecidamente, homens e mulheres apresentam características biológicas particulares que podem, em parte, proporcionar diferenças na cognição. As diferenças na cognição entre os sexos podem ser atribuídas aos hormônios sexuais, ao estrogênio, à progesterona e à testosterona (LI; SINGH, 2014).

A história familiar e os fatores genéticos também são fatores determinantes (SOARES et al., 2012), entretanto, não explicam ou predizem a maioria dos casos de déficit cognitivo (HERRMANN; OBEID, 2011). Entre as causas genéticas estabelecidas na literatura científica, as de maior relevância são as mutações nos cromossomos 21 (proteína precursora do β -amilóide), 14 (proteína presnilina 1- PS1) e 1 (proteína presnilina 2-PS2). A maioria das mutações está relacionada ao PS1 responsável pela predisposição à formação de placas de β -amilóide no cérebro (TANZI; BERTRAM, 2005). Também o gene apolipoproteína E (APOE) epsilon4 é um fator de risco reconhecido (ESHKOOR et al., 2015; LUPTON et al., 2016).

Entre os fatores extrínsecos ou ambientais de risco para o provável déficit cognitivo, a escolaridade é determinante. Pessoas sem escolaridade ou com menor grau de escolaridade frequentemente apresentam pior função cognitiva quando comparada àquelas com maior grau de escolaridade (SCAZUFCA et al., 2008; BOTTINO et al., 2008; WILSON et al., 2009). A escolaridade, por determinar o tipo de ocupação, a renda, saúde e o estilo de vida adotados ao longo dos anos, pode impactar na cognição (MAURER, 2011). Em conjunto, a escolaridade e as condições econômicas desfavoráveis são fatores determinantes (HERRERA et al., 2002; WU et al., 2011; DIAS et al., 2015). As experiências educacionais precoces e prolongadas ao longo da vida podem promover a maior reserva cognitiva no envelhecimento e exercer proteção à cognição ao longo da vida (WHALLEY et al., 2004; STERN, 2009).

Além da escolaridade, os hábitos de vida modificáveis, como a inatividade física (FRANCO-MARTIN et al., 2013; GOMES-PINILLA; HILLMAN, 2013; CHANG et al. 2015), a baixa frequência em atividades de lazer (d'ORSI; XAVIER; RAMOS, 2011), o uso de tabaco, o consumo abusivo de álcool (ESHKOOR et al., 2015), a depressão (GARROD et al., 2008; NASCIMENTO et al., 2012; CHANG et al., 2015) o comprometimento da atividade social (BENEDETTI et al., 2012; CAETANO; SILVA; VETTORE, 2013), o Acidente Vascular Cerebral (AVC), a Hipertensão Arterial (HAS), as Doenças cardiovasculares (DCV) (HERRMANN; OBEID, 2011; WU et al., 2011; PARAN et al., 2011; WANG et al., 2015), o Diabetes Mellitus (DM) (ALMEIDA-PITITTO; FILHO; CENDOROGLO, 2008; JEFFERSON et al., 2015) e a obesidade (PAPACHRISTOU et al., 2015) são fatores frequentemente associados ao déficit cognitivo.

O exercício físico aeróbio é capaz de promover benefícios à cognição. Este efeito é atribuído à sua capacidade de aumentar o volume da substância branca e cinzenta no córtex pré-frontal e beneficiar a plasticidade neuronal (ERICKSON; KRAMER, 2009; ERICKSON et al., 2010a, b; SOFI et al., 2011; DENKINGER et al., 2012; WILD-WALL; FALKENSTEIN; GAJEWSKI, 2012; FRANCO-MARTIN et al., 2013; GOMES-PINILLA; HILLMAN, 2013). De forma complementar, promove o aumento do fluxo sanguíneo e a oxigenação no cérebro que pode trazer benefícios à função cognitiva (ERICKSON et al., 2010b).

A depressão é uma doença comum entre os idosos (GARROD et al., 2008; NASCIMENTO et al., 2012; CHANG et al., 2015), com prevalência estimada entre 30 a 50% (CARREIRA et al., 2011). Trata-se

de uma condição patológica que provoca profundas mudanças no estado emocional, resultando em humor deprimido, tristeza, sentimentos de desvalia e culpa, perda de interesse e prazer por atividades habituais e o isolamento social (JORGE, 2003). Frente a essas implicações, a depressão é compreendida como um potencial fator de risco para o déficit cognitivo (SOARES et al., 2012; SINN et al., 2012). A manifestação da doença é mais frequente em mulheres, pois elas estão mais expostas às condições socioeconômicas desfavoráveis e apresentam maior vulnerabilidade psicopatológica e social em relação aos homens (LEBRÃO et al., 2005).

Os mecanismos pelos quais as doenças cardiovasculares e cerebrais se relacionam com o déficit cognitivo são multifatoriais (JEFFERSON et al., 2015). A hipertensão, a doença cardiovascular e o AVC, por provocarem a hipoperfusão cerebral, podem representar fatores de risco potenciais à cognição (PARAN et al., 2011; WANG et al., 2015). Segundo Freeman; Granholm (2011) a redução da vascularização do hipocampo pode aumentar a vulnerabilidade para o AVC isquêmico. Ainda na perspectiva das doenças cardiovasculares, o tabagismo e o excesso de álcool são fatores de risco estabelecidos e podem relacionar-se à pior função cognitiva (JEFFERSON et al., 2015).

Quanto à hiperglicemia é sugerido que esta condição pode promover o estresse oxidativo e o acúmulo de substância β -amilóide intracerebral. Também a insulinemia e o IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*) são fatores de risco mencionados para as alterações cognitivas (ALMEIDA-PITITTO; FILHO; CENDOROGLO, 2008).

Além disso, a hipertensão, diabetes e doenças cardiovasculares aliadas à obesidade (RAJI et al., 2014; PAPACHRISTOU et al., 2015), por elevarem a concentração do marcador inflamatório interleucina 6 (IL-6), podem modular a neuroinflamação e influenciar o funcionamento cognitivo (WHALLEY et al., 2004).

Como visto a exposição aos diferentes fatores ambientais modificáveis ao longo da vida podem determinar, em parte, as variações na cognição entre os idosos. Além dos fatores mencionados, os indicadores de hábitos alimentares não saudáveis (GU; SCARMEAS, 2011; CHAN; CHAN; WOO, 2013; PARROTT et al., 2013) e o status sérico das vitaminas B₁₂ e ácido fólico (HERRMANN; OBEID, 2011; MORRIS, 2012a; SMITH et al., 2010; BLASKO et al., 2012; MANAVIFAR et al., 2013) são apontados por estudos como fatores determinantes.

2.3 CONSUMO ALIMENTAR

O consumo alimentar, ao longo da vida, pode melhorar ou piorar a função cognitiva. A regularidade na ingestão de frutas, hortaliças e peixes são consideradas indicadores de hábitos saudáveis e destacados como fatores de proteção à cognição (BERNSTEIN; FRANKLIN; MUNOZ, 2012; TORRES et al., 2012). Em contraste, o consumo de carnes gordurosas pode apresentar impacto negativo (PARROT, 2013).

Frutas e hortaliças são fontes de nutrientes como a vitamina E, C, carotenóides e de compostos bioativos como os flavonóides, que exercem efeito antioxidante (MORRIS et al., 2006; LOEF; WALACH, 2012). O benefício à cognição pode ser atribuído à combinação e à interação entre os componentes antioxidantes presentes nesses alimentos (PASTOR-VALERO et al., 2014). Além disso, os vegetais são fontes de ácido fólico que é um componente essencial no metabolismo da homocisteína, contribuindo para a integridade da função cognitiva (DONINI et al., 2007; MORRIS, 2012b).

Em particular, os peixes são considerados boas fontes de ácidos graxos poli-insaturados *linolênicos* da série ômega 3 (*Ácido Eicosapentaenóico* - EPA e *Ácido Docosahexaenóico*- DHA). É reconhecido que o ômega 3 pode exercer efeitos protetores ao sistema cardiovascular e ao SNC (COLE; QIU-LAN; FRAUTSCHY, 2010). Quanto aos mecanismos vasculares, o EPA e o DHA podem contribuir para a diminuição do risco de trombose, inflamação (SINN et al., 2012; FEÁRT et al., 2013; BARBERGER-GATEA, 2014), redução da pressão arterial, dos níveis séricos de triglicerídeos (TAN et al., 2012) e para o controle do diabetes mellitus (COLE; QIU-LAN; FRAUTSCHY, 2010).

Em especial, o DHA constitui 30% a 40% de ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa no córtex cerebral (OULHAJ et al., 2016). Além disso, ele participa da fluidez e do transporte de íons nas membranas biológicas, incluindo as neuronais. Como envelhecimento, a fluidez pode ficar comprometida devido ao aumento na concentração sérica do colesterol, redução da atividade de enzimas de dessaturação e ao aumento do estresse oxidativo (SINN et al., 2012). Desta forma, é provável que o ácido graxo ômega 3 desempenhe efeito na manutenção da integridade estrutural das membranas neuronais, bem como na regulação da transmissão neural (SOLFRIZZI et al., 2006; GOMEZ-PINILLA, 2011).

Além destes efeitos, o ômega 3 pode desempenhar outros mecanismos protetores. Entre eles, destaca-se a redução da deposição de β -amilóide no cérebro, a proteção sináptica por meio da redução da

neuroinflamação e dos danos oxidativos (TAN et al., 2012). Adicionalmente, têm sido verificado benefícios do ômega 3 na prevenção da atrofia no lobo temporal medial, em especial no hipocampo (JERNERÉNet al., 2015).

Inversamente, o consumo de alimentos fontes em gordura saturada, tais como as carnes vermelhas com gordura aparente e o frango com pele, são considerados indicadores de hábitos alimentares não saudáveis apontados como fatores de risco para o provável déficit cognitivo (WANG et al., 2010). Os mecanismos pelos quais a gordura saturada exerce efeito deletério ao cérebro não são totalmente compreendidos. Todavia, entre os mecanismos propostos e aceitos é que a gordura saturada provoca danos ao sistema cardiovascular, à redução da neurogênese e o aumento do estresse oxidativo no cérebro (FREEMAN; GRANHOLM, 2012).

Em 2003 a OMS recomendou para o controle das doenças crônicas o consumo de cinco ou mais porções de frutas e hortaliças ao dia (400-500g ao dia) e a ingestão limitada de alimentos fontes em gordura saturada. Além disso, a OMS incentiva o consumo de uma ou mais porções de peixes na semana, como parte do hábito alimentar saudável (WHO, 2003).

Alguns estudos internacionais (NURK et al., 2010; YE; BRUPATHIRAJU; TUCKER, 2013; CHAN; CHAN; WOO, 2013) encontraram associação entre o consumo regular de frutas, de vegetais isolados ou a associação desses e o menor risco de déficit cognitivo. No Brasil, foram encontrados dois estudos conduzidos na Região Sudeste mostrando essa associação.

O estudo oriundo do projeto Bambuí com 1.558 idosos de Minas Gerais, Brasil, revelaram que os idosos que apresentaram menor frequência no consumo de frutas e hortaliças (< 5 vezes na semana) apresentaram 1.94 vezes mais chances de terem os escores mais baixos no MEEM (VALLE et al., 2009). “Em adição, no estudo “*São Paulo Aging & Health Study*” (SPAH)” conduzido com 1.849 idosos que viviam em áreas economicamente desfavoráveis de São Paulo, foi verificado que para aqueles que consumiam ≥ 5 porções / dia de frutas e hortaliças apresentaram menor chance de comprometimento cognitivo (PASTOR-VALERO et al., 2014).

Em concordância a estes resultados, um estudo chinês verificou para as mulheres idosas de Hong Kong que revelaram consumir frutas e vegetais apresentaram menores chances de comprometimento cognitivo (OR: 0.73; IC 95% 0.54; 1.00). No estudo, a função cognitiva foi avaliada por meio do instrumento “*Community Screening Instrument for*

Dementia” (CSI-D) e as informações dietéticas investigadas por meio de um questionário de frequência alimentar (CHAN; CHAN; WOO, 2013).

Outro estudo Chinês “*Chinese Longitudinal health Longevity Study*” (CLhLS), conduzido com 6.911 idosos analfabetos, identificou que o maior consumo de verduras e vegetais foi inversamente associado ao déficit cognitivo (MEEM), tanto na análise bruta (OR=0,66; IC95%: 0,58,0,75) quanto na análise final ajustada (OR:0.78; IC 95%:0.64, 0.96) (CHEN; HUANG; CHENG, 2012). De forma complementar resultados do “*Project of Longevity and Aging in Dujiangyan*” (PLAD) conduzido com 870 idosos de 90 anos ou mais de idade residentes Dujiangyan na China, foi verificado que a menor ingestão de legumes foi associada ao comprometimento cognitivo, enquanto a ingestão de frutas não apresentou a mesma associação (WANG et al., 2010). Esses resultados são suportados pelo fato dos vegetais apresentarem maior quantidade de vitamina E. Além disso, os vegetais são normalmente consumidos com gorduras adicionais, o que aumenta a absorção da vitamina E, dos carotenóides e flavonóides (MORRIS et al., 2006).

Em Porto Rico, no estudo transversal “*Health Study*” conduzido com 1.412 adultos com idade entre 45-75 anos foi verificado que a maior variedade no consumo de frutas e hortaliças por idosos foi associada á melhor função cognitiva global no MEEM, após o ajuste final (p=0.012). Todavia, ao considerar a quantidade total consumida desses alimentos não foi encontrada associação com o MEEM (YE; BRUPATHIRAJU; TUCKER, 2012).

O estudo prospectivo “*Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals Study*” (SUVIMAX), com 3.294 idosos franceses, não encontrou associação entre a maior quantidade ingerida de peixes e a função cognitiva global pelo MEEM. Em contrapartida, as dificuldades cognitivas foram menos frequentes em idosos que apresentaram consumo regular de peixes no período de treze anos anteriores à avaliação (OR:0.72; IC 95% 0.56; 0.92) (KESSE-GUYOT et al., 2011).

Em adição, o estudo longitudinal “*Cardiovascular Health Study - Cognition Study*” (CHS-CS), conduzido com 260 idosos dos Estados Unidos com a função cognitiva preservada, mostrou que o consumo de peixe assado ou grelhado com frequência de quatro ou mais vezes na semana foi associado ao maior escore no MEEM. Adicionalmente, o consumo de peixe semanal foi associado ao maior volume do hipocampo (RAJI et al., 2014).

No estudo transversal “*Investigation of the vasculatura in Uppsala Seniors Cohort*” conduzido com 252 idosos suecos que

apresentavam função cognitiva preservada, verificou-se que a maior quantidade de EPA e DHA oriundos do consumo de alimentos por sete dias, foi associada à melhor função cognitiva no *7 minute screening* (7MS) e ao maior volume da massa cinzenta do cérebro (TITOVA et al., 2013a).

Recentemente, Berti et al. (2015) investigaram em Manhattan, a associação entre o consumo alimentar de 35 nutrientes e os biomarcadores no cérebro para a doença de Alzheimer, em uma amostra de 52 idosos com função cognitiva preservada, todavia com fatores de risco para a doença. O padrão alimentar caracterizado por maior consumo de alimentos fontes em vitaminas B₁₂ e D, e zinco foi significativamente associado à menor quantidade do marcador β -amilóide e do marcador de atrofia cerebral em regiões vulneráveis à demência. Além disso, o marcador de atrofia cerebral foi negativamente associado à ingestão de gordura saturada, trans, colesterol e ao sódio. Neste estudo, o padrão alimentar protetor foi caracterizado por maior consumo de vegetais, frutas, grãos integrais, peixes, nozes, ao menor consumo de laticínios integrais, manteiga, doces, batata frita e carnes processadas, e foi indicado como útil para sustentar as mudanças do cérebro em envelhecimento.

Sequencialmente, outro artigo oriundo do estudo Sueco “*Investigation of the vasculatura in Uppsala Seniors Cohort*” avaliou 194 idosos com idade igual ou superior a 70 anos com a função cognitiva preservada e verificou que o menor consumo de carnes vermelhas e/ou seus derivados cárneos investigados por meio de diários alimentares por uma semana foi associado à melhor função cognitiva ($p=0.001$) e ao maior volume do cérebro ($p=0.03$) (TITOVA et al., 2013b).

O estudo de corte transversal Australiano conduzido com 249 pessoas com idade entre 65 a 90 anos com déficit cognitivo, verificou que os idosos com padrão alimentar rico em alimentos processados (carnes vermelhas, carnes e peixes processados, laticínios integrais e outros) apresentaram maior chance para a pior função cognitiva, em especial a função executiva (OR: 2.55; IC 95%: 1.08; 6.03) (TORRES et al., 2012).

O estudo de Naqvi et al. (2011), avaliou de forma prospectiva o efeito do consumo de gordura saturada, trans, colesterol e monoinsaturadas na função cognitiva de 482 mulheres com idade a partir de 60 anos, participantes do projeto “*Women’s Health Initiative*” (WHI) em Chicago. A maior ingestão de gordura saturada, trans e colesterol não foram associados ao déficit cognitivo. O maior consumo

de gordura monoinsaturada apresentou associação com o menor declínio cognitivo global e nos domínios de memória e visuo-espacial.

O estudo “*Project of Longevity and Aging in Dujiangyan*” (PLAD), conduzido com 870 pessoas com 90 anos ou mais de idade e residentes em Dujiangyan na China, verificou associação entre o maior consumo de qualquer tipo de alimento fonte em gordura de origem animal e o déficit cognitivo (OR: 0.93; IC 95%: 0.88; 0.98) (WANG et al., 2010).

Por fim, o estudo “*Quebec Longitudinal Study on Nutrition and Successful Aging*” (NUAGE), conduzido com 1.099 idosos Canadenses encontrou associação entre a adesão ao “padrão alimentar prudente”, caracterizado por maior consumo de legumes, frutas, peixes, aves, laticínios desnatados e o menor déficit cognitivo, naqueles expostos às condições econômicas desfavoráveis (β : 0.25; IC 95%: 0.0094; 0.50). Por outro lado, a adesão ao “padrão alimentar ocidental” caracterizado por maior consumo de batata, pão branco, produtos de panificação, salgadinhos, carne vermelha e laticínios integrais foi associada ao déficit cognitivo (β : -0.23; IC 95%: -0.43; -0.032) em idosos com menor nível de escolaridade (PARROTT et al., 2013).

2.4 VITAMINAS B₉, E e B₁₂

2.4.1 Vitamina B₉ (Folato ou Ácido fólico)

Os termos folato e ácido fólico são usados como sinônimos da vitamina do complexo B (B₉) e, todavia, existem diferenças entre eles quanto à origem, estrutura química e absorção. Na literatura científica, comumente o ácido fólico é usado para designar todas as formas desta vitamina.

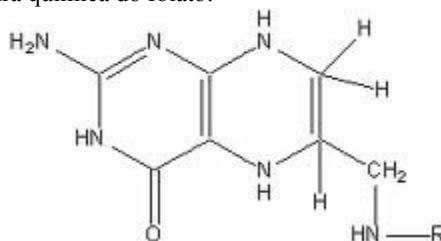
O folato consiste na forma natural da vitamina, designada como tetrahydrofolato (NOGUEIRA; COSTA; SILVA, 2013). A palavra folato é originária do latim “*folia*” que significa folha, e é encontrada em vegetais folhosos verdes e em outros alimentos como a beterraba, abacate, banana, farelo, amendoins, pão integral, feijões, fígado, rins, ovos e alguns peixes (WINKELS et al., 2007). Por sua vez, o ácido fólico ou pteroilmonoglutamato é a forma sintética da vitamina, encontrada em suplementos alimentares, alimentos fortificados e medicamentos (MCNULTY et al., 2012).

Os folatos alimentares e o ácido fólico se diferenciam quanto à sua estrutura. O folato encontrado nos alimentos apresenta um ácido tetrahydropteroico (forma reduzida) ligado a uma cadeia de 5 a 8

resíduos de glutamato. Em contrapartida, o ácido fólico apresenta em sua estrutura o ácido pteróico (forma oxidada) ligado apenas a um resíduo de glutamato (REYNOLDS, 2006; SMITH; KIM; REFSUM, 2008). Assim, os folatos alimentares são poliglutamatos, enquanto, o ácido fólico sintético é um monoglutamato (PENTEADO, 2003).

As estruturas químicas do folato (tetrahydrofolato) e do ácido fólico (pteróil monoglutamato) podem ser visualizadas nas figuras 1 e 2, respectivamente.

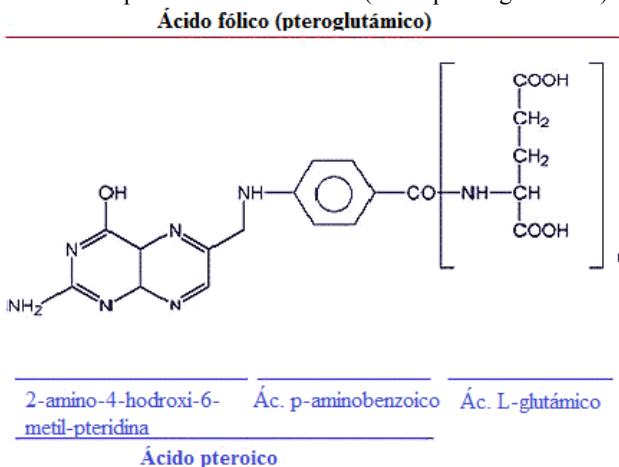
Figura 1 – Estrutura química do folato.



Tetrahydrofolate (THF)

Fonte: Nogueira, Silva (2013).

Figura 2 – Estrutura química do ácido fólico (ácido pteróilglutâmico).



Fonte: Nogueira, Silva (2013).

Quanto à absorção intestinal, inicialmente os poliglutamatos naturais devem ser hidrolizados a monoglutamatos pela ação de enzimas presentes no lúmen intestinal, sendo este um fator que pode limitar a biodisponibilidade. Sequencialmente, o folato na forma de monoglutamato é transportado por proteínas ligadoras de folato para o interior da mucosa intestinal, onde sofre a redução para tetrahydrofolato. Esse processo ocorre pela adição de quatro átomos de hidrogênio nas posições 5,6,7,e 8, por meio da reação de metilação, que resulta em 5-metil-tetrahydro-pterilmonoglutamato ou 5-metil-tetrahydrofolato, em reação catalizada pela coenzima NADPH. Assim, o 5-metil-tetrahydrofolato é a forma ativa da vitamina, encontrada na circulação sanguínea (SMITH; KIM; REFSUM, 2008).

A principal função do ácido fólico é aceitar ou doar unidades de carbono nos processos metabólicos de metilação. No SNC, em via compartilhada com a vitamina B₁₂, o ácido fólico doa grupos metil para a metilação da homocisteína em metionina (MORRIS et al., 2007); participa da síntese de nucleotídeos e do DNA, além da formação de S-adenosilmetionina, que exerce numerosas reações de metilação (REYNOLDS, 2006). Detalhes sobre a função exercida pelo ácido fólico na integridade do funcionamento cerebral estão descritos nessa tese em “Funções compartilhadas entre as vitaminas B₉ e B₁₂”.

Com o envelhecimento, a deficiência sérica de ácido fólico pode ser comum (MORRIS et al., 2007). Embora a forma severa desta manifestação seja rara, a deficiência subclínica ou marginal é relativamente comum, particularmente em idosos. Isso se deve às alterações no consumo alimentar, às alterações biológicas como acloridria e o pH menos ácido do estômago, as doenças inflamatórias, a ressecção intestinal e as hepatopatias que podem reduzir a biodisponibilidade do ácido fólico (ARAÚJO et al., 2015). Aliado a isso, o uso de medicamentos como metotrexato, anticonvulsivantes, sulfasalazina, bem como o tabaco e o álcool são fatores relacionados à sua deficiência (AHMED; HABOUBI, 2010).

Em estudos internacionais (MOOIJAART et al., 2005; LAU et al., 2007; KIM et al., 2007; LUCHSINGER et al., 2008; CASTILLO-LANCELLOTTI et al., 2014) incluindo uma meta-análise (MICHELAKOS et al., 2013), a deficiência sérica ou a menor concentração plasmática do ácido fólico foi associada ao déficit cognitivo. Todavia, outra situação tem despertado atenção dos pesquisadores, uma vez que outros estudos mostraram resultados divergentes, com associação entre a concentração sérica excessiva de

ácido fólico e a pior função cognitiva, em idosos com deficiência de vitamina B₁₂.

Partindo desta informação, é fundamental a compreensão da gênese do status sérico elevado do ácido fólico, uma vez que o envelhecimento é um fator de risco para a sua deficiência e não para o excesso. Posteriormente a este entendimento é imprescindível explicar por que o excesso desta vitamina pode culminar em prejuízos à cognição.

Em cerca de 50 países, incluindo o Brasil, a fortificação obrigatória das farinhas de trigo com ácido fólico é uma realidade e tem contribuído para redução da frequência de casos de deficiência (CDC, 2010). Todavia, essa fortificação impactou em aumentona ingestão total de ácido fólico, dando espaço para uma nova condição caracterizada por elevada concentração (MORRIS et al., 2010). Os resultados do estudo de Pfeiffer et al. (2007) conduzido nos Estados Unidos, dão suporte a essa informação. Os autores encontraram redução de 16 para 0,5% na prevalência da deficiência sérica (6.8 nmol/L) e o aumento de 7 para 38% no excesso de ácido fólico (45.3 nmol/L) após o início da fortificação obrigatória de cereais com ácido fólico.

Essas mudanças na concentração têm levantado questionamentos sobre o impacto do excesso de ácido fólico na cognição, especialmente quando é combinado à carência de vitamina B₁₂, que é uma situação comum em idosos. Essa preocupação foi mais discutida após os resultados dos estudos “*National Health and Nutrition Examination Survey*” (NHANES) (SELHUB; MORRIS; JACQUES, 2009) e “*Framingham Heart Study*” (MORRIS; SELHUB; JACQUES, 2012). Em ambos os estudos, a combinação da concentração sérica elevada de ácido fólico com a deficiência da vitamina B₁₂, foi associada à piora do déficit cognitivo em idosos. A hipótese de que o aumento sérico do ácido fólico é associado à rápida taxa de declínio cognitivo entre aqueles com deficiência de vitamina B₁₂, não é consenso em outro estudo (DOETS et al., 2013).

O excesso de ácido fólico além da possibilidade de “mascarar” e atrasar o diagnóstico de anemia em pessoas com deficiência de vitamina B₁₂ pode conduzir a progressão das complicações neuro psiquiátricas, seja pelo mascaramento da deficiência da vitamina B₁₂ ou pelo comprometimento da sua funcionalidade (REYNOLDS, 2006; LUCHSINGER et al., 2008). É reconhecido que na anemia perniciosa decorrente da deficiência da vitamina B₁₂, a diminuição ou a ausência da Metionina Sintetase (MS) e a maior concentração sanguínea de 5-metil-tetrahidrofolato comprometem a funcionalidade do ácido fólico em doar

grupos metil às reações de metilação (DOETS et al. 2013). Este mecanismo é reconhecido como “armadilha dos folatos” (SCOTT; WEIR, 1981). Na ocorrência da combinação entre a concentração sérica elevada de ácido fólico com a deficiência severa de vitamina B₁₂, as funções de metilação do ácido fólico podem igualmente estar comprometidas (REYNOLDS, 2006).

Outro mecanismo sugerido por Morris et al. (2010) propõe que o excesso de ácido fólico sérico não é metabolizado para a sua forma ativa, o 5-metil-tetrahidrofolato, e permanece livre na circulação. Isso ocorre devido à limitação da enzima di-hidrofolato-redutase em catalizar o excesso dessa conversão (MOORE et al., 2013). Corroborando com estas informações, foi encontrada em uma amostra de 1.858 idosos participantes da pesquisa NHANES (1999-2002), prevalência estimada de 33% para o ácido fólico livre não metabolizado. Aliado a isso, o status sérico deficiente de vitamina B₁₂ (< 148 pmol/L) combinado com o ácido fólico não metabolizado, resultou em menor escore para a cognição, em comparação a ausência de ácido fólico não metabolizado. Em contrapartida, em idosos com *status* sérico normal de vitamina B₁₂, a maior concentração sérica de 5-metil-tetrahidrofolato foi associada ao maior escore na cognição (MORRIS et al., 2010).

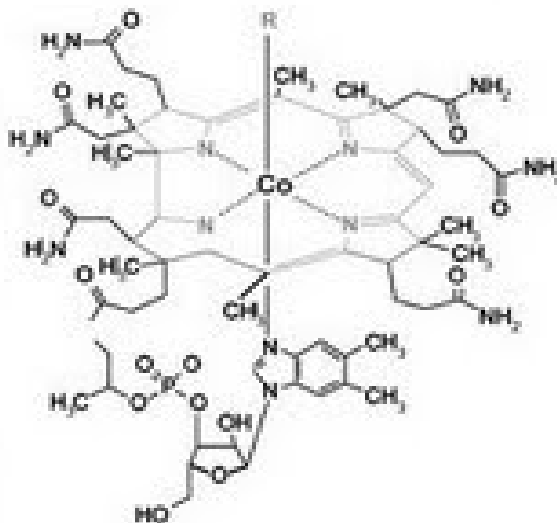
É possível que a combinação entre o excesso de ácido fólico não metabolizado com a deficiência sérica de vitamina B₁₂ possa exarcebar as consequências metabólicas da deficiência da vitamina B₁₂ (DOETS et al., 2013). Segundo Moore et al. (2013) a manifestação da deficiência da vitamina B₁₂ por si só pode provocar alterações cognitivas. Porém, quando combinada com a concentração elevada de ácido fólico, torna-se um potencial agravante. Isso porque o excesso de ácido fólico não metabolizado pode inibir a “via compartilhada” entre ambas as vitaminas, o que resulta em acúmulo de homocisteína sérica e no comprometimento de inúmeras reações de metilação, essenciais para a integridade do cérebro.

No Brasil, a fortificação obrigatória das farinhas de trigo e milho com ácido fólico foi prevista pela Resolução RDC nº 344, de 13 de dezembro de 2002, com o mesmo propósito dos EUA, em 1998, em promover a redução da incidência dos defeitos no tubo neural do feto e da mielomeningocele (ALMEIDA; CARDOSO, 2010). Todavia, passada mais de uma década da sua introdução no País, não foram encontrados estudos sobre a evolução do consumo total, dos níveis séricos de ácido fólico e do impacto disso na função cognitiva em idosos brasileiros.

2.4.2 Vitamina B₁₂

O termo vitamina B₁₂ é usado como descritor genérico para todas as cobalaminas. A molécula de cobalamina é constituída de um átomo de cobalto central, circundado por uma anel tetrapirrólico, um grupo nucleotídico, que consiste na base 5,6-dimetilbenzimidazol, e uma ribose fosforilada com 1-amino, 2 -propanol (PENTEADO, 2003). A estrutura química da cobalamina está ilustrada na figura 3.

Figura 3 – Estrutura química das cobalaminas.



Fonte:Maфра; Pinto; Cardoso (2013).

As principais cobalaminas podem apresentar diferentes ligantes, que determinaram a nomenclatura específica: água (aquacobalamina), cianeto (cianocobalamina), hidroxil (hidroxicobalamina), metil (metilcobalamina) e S-deoxiadenosina (deoxiadenosilcobalamina). A metilcobalamina responde por 60 a 80% da cobalamina no plasma (MAFRA; PINTO; CARDOSO, 2013) e participa das reações no organismo sobesta forma (PENTEADO, 2003).

De forma geral a vitamina B₁₂ desempenha papel no metabolismo energético, no funcionamento do sistema hematológico e do SNC (PENTEADO, 2003).

No metabolismo energético, a vitamina B₁₂ participa como cofator para a enzima L-metilmalonil-CoA mutase. Essa enzima catalisa a conversão de L-metilmalonil-CoA para succinil-CoA, que é um intermediário do ciclo do ácido tricarboxílico. Na deficiência de vitamina B₁₂, a síntese de succinil-CoA é interrompida e a reação é desviada para formação de Ácido Metilmalônico (AMM), sendo este um marcador do estado carencial desta vitamina (TANGNEY et al., 2011).

Quanto ao sistema hematológico, a vitamina B₁₂ participa da síntese e regeneração de glóbulos vermelhos (EUSSEN et al., 2006; MANAVIFAR et al., 2013). A deficiência da vitamina B₁₂ é manifestada por mudanças hematológicas como a anemia perniciosa (PANIZ et al., 2005; GARROD et al., 2008; AHMED; HABOUBI, 2010).

No ciclo metabólico da homocisteína, a vitamina B₁₂ atua como cofator para a enzima Metionina Sintetase (MS) que é fundamental para a metilação da homocisteína em metionina. Sua participação no ciclo da homocisteína promove a funcionalidade do SNC, a síntese e reparação da mielina e do metabolismo de ácidos nucleicos a partir da produção da S-Adenosilmetionina (SAM) (EUSSEN et al., 2006; MAFRA; PINTO; CARDOSO, 2013). A função da vitamina B₁₂ na promoção da integridade cognitiva é abordada com detalhes nesta tese no item “Funções compartilhadas entre as vitaminas B₉ e B₁₂”.

Segundo Kobe et al., (2016), a deficiência severa da vitamina B₁₂ (<150pmol/L) está relacionada com o aumento do risco para a neuropatia periférica, desmielinização, declínio cognitivo, demência, além das alterações hematológicas. Embora a deficiência severa seja menos comum, estima-se que cerca de 20% dos idosos têm a concentração marginal de 150-300 pmol/L, o que é suficiente para provocar sintomas neurológicos antes mesmo das anormalidades hematológicas. Os autores verificaram em 100 idosos com CCL que a deficiência marginal da vitamina B₁₂ foi associada ao declínio da memória, efeito este, parcialmente mediado pela redução da integridade microestrutural do hipocampo.

A deficiência sérica da vitamina B₁₂ é uma manifestação comum em idosos (TANGNEY et al., 2009). Esta condição é estimada entre 6 a 15%, com acréscimo de 20% para a deficiência marginal (ALLEN, 2009).

No Brasil, o estudo de Xavier; Costa (2010) com uma amostra de 500 pessoas residentes em Campinas, São Paulo, estimou a prevalência de 7,2% para a deficiência sérica de vitamina B₁₂ entre os idosos, sendo menor para os adultos. Em outro estudo brasileiro, conduzido por

Tassino, Campos; Guerra (2009) com 205 idosos de Natal, Rio Grande do Norte, a prevalência estimada foi de 10,2% (<193 pg/mL) para a deficiência sérica desta vitamina.

Indo ao encontro dos resultados anteriores, a pesquisa Holandesa "*Rotterdam Scan Study*", encontrou a prevalência estimada de 12% para a deficiência sérica de vitamina B₁₂ em idosos (LAUet al., 2009). Em outro estudo com 3.511 pessoas no Reino Unido, verificou-se que 1 a cada 20 pessoas com idade entre 65 e 74 anos e 1 a cada 10 pessoas com idade acima de 75 anos apresentaram deficiência de vitamina B₁₂, sendo a progressão da idade um potencial fator de risco (CLARKE et al., 2004).

Na etiologia da deficiência de vitamina B₁₂ o suprimento alimentar insuficiente é um fator importante. A ingestão inadequada de alimentos de origem animal vinculada à fração proteica é a principal causa da deficiência de vitamina B₁₂, sendo esta situação mais comum em pessoas vegetarianas do tipo Vegana (HERRMANN; GEISEL, 2002; ALLEN, 2009; CARDOSO; COMINETTI; COZZOLINO, 2013). Além disso, a redução da biodisponibilidade desta vitamina é fator importante para a deficiência da vitamina B₁₂. Isso porque os processos fisiológicos que envolvem a absorção da vitamina B₁₂ são complexos e sofrem interferência do envelhecimento (CHAPMAN, 2006).

A utilização da vitamina B₁₂ proveniente da fração proteica dos alimentos é realizada pela presença do ácido gástrico, enzimas proteolíticas e do fator intrínseco no estômago. Essa vitamina complexada ao fator intrínseco no estômago é preferencialmente capturada pela haptocorrina resistente ao meio ácido. Na porção superior do intestino, as enzimas pancreáticas alcalinizam o pH degradando a haptocorrina, permitindo a liberação da vitamina B₁₂ e do fator intrínseco. O complexo formado entre a vitamina B₁₂ e o fator intrínseco é transportado para a porção do íleo terminal e internalizado nos receptores específicos dos enterócitos, tornando a absorção da vitamina B₁₂ limitada (HERRMANN; GEISEL, 2002).

Outro fator envolvido na carência da vitamina B₁₂ é a limitação do fator intrínseco no estômago, o que impede a formação do complexo com a vitamina B₁₂. Esta condição é presente na gastrite atrófica autoimune, por um mecanismo de destruição progressiva das células parietais da mucosa gástrica e pela redução na produção do fator intrínseco. No estado avançado de gastrite atrófica autoimune é observada a evolução para a anemia perniciososa e os danos neurológicos (ALLEN, 2009; CARDOSO; COMINETTI; COZZOLINO, 2013).

Além da gastrite atrófica autoimune, a presença da bactéria *Helicobacter pylori* está envolvida na etiologia da carência da vitamina B₁₂. O agente bacteriano conduz a redução na produção de ácido clorídrico e da pepsina, o que interfere na clivagem das proteínas dos alimentos e na liberação da vitamina B₁₂, comprometendo a sua absorção mesmo na presença do fator intrínseco (CLARKE et al., 2004; ALLEN, 2009; BRIANI et al., 2013).

Medicamentos de uso frequente como os antiácidos bloqueadores da bomba de prótons também podem afetar o status sérico da vitamina B₁₂ (AHMED; HABOUBI, 2010; TANGNEY et al., 2011). Além disso, as biguanidas, como a metformina (CHAPMAN, 2006) e os antibióticos (XAVIER et al. 2010) comprometem a absorção e são usualmente utilizados no envelhecimento.

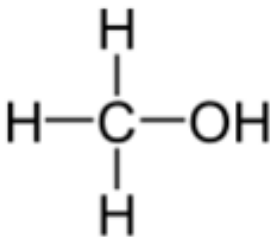
Outros fatores para a deficiência da vitamina B₁₂ são as cirurgias de *bypass* gástrico e a de ressecção do íleo intestinal, além das doenças inflamatórias do intestino (WERDER, 2010; VAZQUEZ-PEDRAZUELA; CANTON-ALVAREZ; SERTAL-PARCERO, 2012; MORRIS, 2012a), insuficiência pancreática (HERRMANN; GEISEL, 2002) e alcoolismo crônico (CHAPMAN, 2006).

2.4.3 Funções compartilhadas entre as vitaminas B₉ e B₁₂

As vitaminas B₉ (ácido fólico) e B₁₂ participam de inúmeras reações de metilação, que envolvem a transferência de grupo metil no cérebro, essenciais para a função cognitiva (REYNOLDS, 2006; MORRIS; SELHUB; JACQUES, 2012).

O grupo metil é um radical alcoila constituído de um carbono ligado a três hidrogênios, com fórmula química de CH₃- (DEVLIN, 2008), conforme descrição da figura 4.

Figura 4 – Estrutura química do grupamento metil.



Entre as reações de metilação, ambas as vitaminas participam da via de remetilação da homocisteína em metionina, o que permite o controle do excesso sérico da homocisteína (BONETTI et al., 2015).

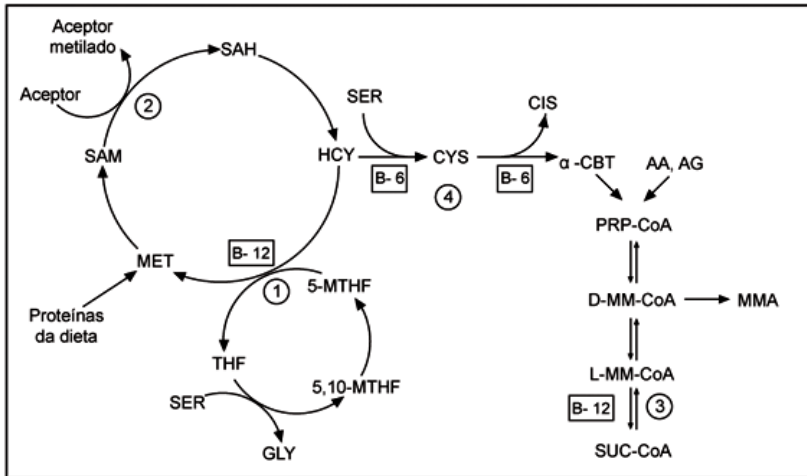
Na remetilação, o ácido fólico atua como doador de grupo metil e a vitamina B₁₂ como cofator. Nesta via, o 5-metil-tetrahidrofolato (monoglutamato) que entra para as células do organismo, sofre desmetilação por ação da enzima Metionina Sintetase (MS) em tetrahidrofolato. Nessa reação, o grupo 5 metil do 5-metil-tetrahidrofolato é doado para a homocisteína para formar a metionina. Sequencialmente, a metionina é condensada com o ATP para formar a S-adenosilmetionina (SAM). Por uma reação de desmetilação, forma-se a S-adenosil-homocisteína (SAH) com posterior hidrólise para liberar adenosina e homocisteína, completando o ciclo (MORETTI et al., 2004; MORRIS, 2007; HERRMANN; OBEID, 2011). A deficiência de uma ou ambas as vitaminas pode explicar a elevação da concentração sérica da homocisteína (OBEID; HERRMANN, 2006; MORRIS, 2012a).

Quando a remetilação é limitada pela falta de ácido fólico e/ou vitamina B₁₂, a via de transulfuração converte a homocisteína em cistationina através da enzima cistationina sintetase em reação dependente de vitamina B₆ (QUADRI et al., 2004; SACHDEV, 2004; BATHUM et al., 2007). A via de transulfuração representa uma via metabólica alternativa para o controle do excesso de homocisteína (HOFFER, 2004; OULHAJ et al., 2016). Juntas a remetilação e a transulfuração controlam o excesso sérico da homocisteína. As reações de remetilação e transulfuração do ciclo metabólico da homocisteína são mostradas na figura 5.

Quando em excesso, a homocisteína pode aumentar o risco de doenças cardiovasculares (MORETTI et al., 2004; SMULDERS; BLOM, 2011) e de alterações cognitivas (KADO et al., 2005; FENG et al., 2006; OBEID; HERRMANN, 2006; KIM et al., 2007; WEST et al., 2011; TANGNEY et al., 2011; HERRMANN; OBEID, 2011; HOOSHMAND et al., 2012; BLASKO et al., 2012; MANAVIFAR et al., 2013; BONETTI et al., 2015).

Os mecanismos pelos quais o excesso da homocisteína prejudica a função cognitiva não estão completamente compreendidos. Entre os mecanismos estão: fosforilação da Proteína Tau, acúmulo de peptídeo β-amiloide, neurotoxicidade e o estresse oxidativo (ZHUO; WANG; PRATICO, 2011).

Figura 5 – Reações de remetilação envolvendo as vitaminas B₁₂ e ácido fólico no metabolismo da homocisteína e MMA. 1. Reação de metilação da homocisteína (metionina sintetase); 2. Doação de grupos metil; 3. Reação de isomerização do metilmalonil-coA (L-metil-malonil-CoA); 4. Reações da via de transulfuração dependentes de vitamina B₆ (cistanionina-β-sintase-y-liase). SAM, S-adenosil metionina; SAH, S-adenosil homocisteína; CYS, cistionina; CIS, cisteína; α-cetobutirato; PRP-CoA; THF, tetrahydrofolato; 5-MTHF, 5-metil-tetrahydrofolato; 5, 10-MTHF, 5,10 metileno tetrahydrofolato; AA, aminoácidos; AG, ácidos graxos.



Fonte: <https://www.google.com.br/search?q=homocisteina&client=firefox-a&hsDiP&rls=org>.

A concentração elevada de homocisteína pode precipitar a hiperfosforilação da proteína Tau nos axônios dos neurônios. O processo de fosforilação é regulado pelo equilíbrio entre a proteína quinase - Glicogênio Sintase 3β (GSK3β) e a fosfatase. O aumento sérico da homocisteína aumenta a expressão da quinase, com fosforilação desordenada da proteína Tau, formação de emaranhados neurofibrilares (NFTs) no cérebro, dificultando a comunicação entre os neurônios (OBEID; HERRMANN, 2006; JAGUST et al., 2009; NICOLIA et al., 2010; HERRMANN; OBEID, 2011; MORRIS, 2012b).

O aumento da homocisteína sérica também pode promover a expressão do gene Presenilin (PS1), que precipita a formação e o acúmulo de placas senis de peptídeo β-amiloide no córtex cerebral (SPERLING et al., 2010) dificultando a comunicação entre os neurônios, os processos sinápticos e a plasticidade neural

(HERRMANN; OBEID, 2011; MORRIS, 2012b; EDREY et al., 2014). Além disso, a homocisteinemia pode aumentar a expressão de fatores genéticos, como o alelo épsilon 4 da Apo-lipoproteína E (APOE4) que pode levar à deposição de placas de peptídeo β -amilóide (TOSUN et al., 2010; PETERSEN, 2011).

Além disso, a homocisteína atua como análoga do glutamato nos receptores de N-metil-D-Aspartato (NMDA), promovendo a excitabilidade celular e a neurotoxicidade (COYLE;PUTTFARCKEN, 1993; KADO et al., 2005; OBEID; HERRMANN, 2006; WEST et al., 2011; ZHUO et al., 2011; MORRIS, 2012b; CARDOSO; COZZOLINO, 2013). Nos processos fisiológicos normais, a interação entre o glutamato e o receptor NMDA despolariza de forma lenta as membranas celulares tornando a célula mais excitável por meio do influxo de cálcio e sódio. O glutamato é o principal neurotransmissor envolvido em respostas sinápticas excitatórias no SNC, na neurogênese, na plasticidade neural, na aprendizagem e na memória (KRUMAN et al., 2002).

Pelo fato da homocisteína apresentar um grupo tiol livre em sua estrutura, sofre auto-oxidação para gerar compostos oxidantes como o peróxido de hidrogênio e superóxido, que são fatores relacionados ao dano do DNA e apoptose celular (MATTÉ et al., 2009; ZHUO et al., 2011). Desta forma, potencializam o papel pró-oxidante do peptídeo β -amilóide conduzindo a perda sináptica e a morte celular (KIM et al., 2007; DREY et al., 2014; CARDOSO; COZZOLINO, 2013).

Além da reação de metilação da homocisteína em metionina, as reações subsequentes do ciclo da homocisteína aumentam a disponibilidade de S-Adenosil Metionina (SAM) que é fundamental para as funções do cérebro, como a cognição. A SAM é a maior doadora de grupamento metil para várias reações de metilação no cérebro, incluindo a síntese e manutenção da mielina, esfingomielina, serotonina, dopamina, norepinefrina, adrenalina, noradrenalina, melatonina, acetilcolina e da metilação do DNA (REYNOLDS, 2006; MORRIS et al., 2007).

De forma complementar, o ácido fólico exerce outras funções vinculadas ao ciclo metabólico da homocisteína. Destaca-se que o tetrahidrofolato resultante da reação de desmetilação neste ciclo pode ser convertido a 5-10-metileno-tetrahidrofolato e 10-formil-tetrahidrofolato mediado pela MS. O 5-10-metileno-tetrahidrofolato e o 10-formil-tetrahidrofolato são utilizados na síntese de timidilato e purina, respectivamente (PENTEADO, 2003). O timidilato e a purina são essenciais para a síntese de ácidos nucleicos, do DNA e para a divisão celular (REYNOLDS, 2006; SMITH; KIM; REFSUM, 2008).

A vitamina B₁₂, além das reações de metilação da homocisteína e outras reações mediada pela SAM, participa de forma indireta para a síntese da colina, que tem atividade relacionada à memória e ao sistema nervoso simpático. Anormalidades no SNC decorrentes da deficiência em vitamina B₁₂ se relacionam à síntese excessiva de ácido Metilmalônico (AMM). É sugerido que o AMM acumulado possa inibir a formação da bainha de mielina por competir com a L-malonil-CoA na síntese de lipídios. Assim, a deficiência da vitamina B₁₂ pode estar relacionada com depressão, declínio cognitivo, doença de Alzheimer e outras doenças psiquiátricas (CARDOSO; COZZOLINO, 2013). Isso se deve pelo efeito desmielinizante do SNC, pelo comprometimento da neurotransmissão e pela manutenção do DNA, mediados pela deficiência da vitamina B₁₂ (PANIZ et al., 2005; GARROD et al., 2008; AHMED; HABOUBI, 2010; MORRIS, 2012b; BRIANI et al., 2013).

Considerando as funções exercidas pelo ácido fólico e pela vitamina B₁₂ no controle sérico da homocisteína, bem como por vincular outras reações de metilação no cérebro, estas vitaminas assumem papel importante na integridade do SNC. Algumas pesquisas, tanto de delineamento transversal quanto longitudinal, têm mostrado associação entre a deficiência sérica das vitaminas B₁₂ e o ácido fólico e a pior função cognitiva em idosos (CLARKE et al., 2007; HOOSHMAND et al., 2011; KIM et al., 2013). Assim, tanto o aumento da concentração de homocisteína sérica quanto à redução da disponibilidade de grupo metilno cérebro são fatores de risco para o déficit cognitivo e progressão para as demências.

2.4.4 Vitaminas B₉, B₁₂ e a cognição

Nos últimos anos, diversas pesquisas com delineamento transversal e longitudinal foram realizadas em vários países na tentativa de elucidar as relações entre as concentrações séricas das vitaminas B₁₂, ácido fólico e a cognição. Os resultados destes estudos são distintos quanto à existência de associação entre as variáveis e estão apresentados a seguir.

Na Holanda, a pesquisa longitudinal “*Leiden Estudo 85-Plus*”, conduzida por Mooijaart et al. (2005), investigou a associação entre as vitaminas B₁₂ e ácido fólico, a homocisteína e a função cognitiva global por meio do MEEM, em 599 indivíduos com 85 a 89 anos de idade. Na análise transversal, a concentração sérica elevada de homocisteína e a menor concentração sérica de ácido fólico (≤ 11 nmol/L) foram independentemente associadas à pior função cognitiva. O mesmo não foi

encontrado para a vitamina B₁₂ (≤ 200 pmol/L). Nas análises longitudinais, não houve associação entre as concentrações de vitamina B₁₂, ácido fólico, homocisteína e a função cognitiva.

A pesquisa com 451 idosos chineses, com 55 anos ou mais de idade, conduzida por Feng et al. (2006), investigou a associação entre a concentração sanguínea das vitaminas B₁₂ e ácido fólico, homocisteína e a cognição. A menor concentração sanguínea de ácido fólico foi associada ao comprometimento da memória episódica e da linguagem. Não foi verificada associação entre a vitamina B₁₂ e a cognição. Entretanto, a concentração elevada de homocisteína foi associada à menor velocidade no processamento das informações.

Sequencialmente, a pesquisa de coorte conduzida por Haan et al. (2007) com 1.779 idosos mexicanos e americanos, de idade entre 60-101 anos, avaliou a associação entre a concentração sérica da vitamina B₁₂, homocisteína e a função cognitiva/demência. Para o rastreamento da função cognitiva foi usado o MEEM e para o diagnóstico de demência a ressonância magnética. A concentração de vitamina B₁₂ inferior a 340 pg/mL foi associada significativamente à concentração elevada de homocisteína, ao comprometimento da função cognitiva e à demência (OR: 1.61; p=0.04). Entretanto, para a concentração de vitamina B₁₂ ≥ 498 pg/mL não foi verificada associação. De forma independente, a concentração elevada de homocisteína foi associada ao comprometimento da função cognitiva/demência (OR: 2.39; IC: 1.11; 5.16), sendo fator de risco para essas condições.

Outra pesquisa holandesa “*Rotterdam Scan Study*”, publicada por Lau et al. (2007), investigou a associação entre a concentração sérica de ácido fólico e a função cognitiva global, em 1.033 idosos. O estudo também explorou a natureza da associação, por meio de imagem cerebral, para avaliação de marcadores da doença cerebrovascular e a perda de células cerebrais. O aumento na concentração de ácido fólico foi associado positivamente à função cognitiva, 0.05 (IC 95%: 0.01; 0.09), na velocidade psicomotora, 0.08 (IC 95%: 0.04; 0.13) e na memória 0.02 (IC 95%: -0.04; 0.07). Este aumento na concentração de ácido fólico foi associado à melhor função cognitiva, independentemente da homocisteína. Além disso, a maior concentração de ácido fólico foi associada à ausência de lesão grave na massa branca encefálica 0.79 (IC 95%: 0.66; 0.94), todavia, não associada ao volume do hipocampo e da amígdala.

Ainda com base na pesquisa “*Rotterdam Scan Study*”, publicada por Lau et al. (2009), foi investigada a associação entre a concentração sérica da vitamina B₁₂, lesões na massa encefálica e o desempenho

cognitivo global de 1.019 pessoas sem demência, com idade entre 60 e 90 anos. A menor concentração plasmática da vitamina B₁₂ foi associada à lesão grave na massa encefálica, supostamente explicada pelos efeitos deletérios da mielina. Em contrapartida, não foi encontrada associação entre vitamina B₁₂ e a presença de infartos cerebrais, bem como para a função cognitiva global.

No Reino Unido, Oxford, a pesquisa de coorte “*Oxford Healthy Aging Project*”, publicado por Clarke et al. (2007), investigou, em 1.648 idosos, a associação entre a concentração sérica das vitamina B₁₂ (seus marcadores bioquímicos), ácido fólico e a função cognitiva global, por meio do MEEM. A duplicação na concentração de holotranscobalamina (holoTC), fração biologicamente ativa da vitamina B₁₂ (50;100 pmol/L) foi associada à menor taxa (30%) de conversão para o déficit cognitivo (-0.137; -0.083). A duplicação nas concentrações de homocisteína (10;20 mol/L) e da AMM (0.25-0.50 mol/L) foi associada à taxa de conversão mais rápida (50%) para o déficit cognitivo, respectivamente [-0.090; -0.169 e -0.104; -0.169]. O mesmo não foi verificado para o ácido fólico. Assim, a menor concentração de vitamina B₁₂ foi relacionada à rápida progressão para o déficit cognitivo.

Em Chicago, a pesquisa de coorte “*Chicago Health and Aging Project - CHAP*”, publicada por Tangney et al. (2011), investigou em 121 idosos a relação entre os marcadores séricos da vitamina B₁₂ e o volume cerebral, presença de infartos cerebrais, além da função cognitiva global. A prevalência estimada para o AMM foi de 15,2%, enquanto, a concentração elevada de homocisteína foi estimada em 17,5% das pessoas. O AMM foi associado à pior memória episódica e semântica, enquanto, a concentração elevada de homocisteína foi associada à diminuição do volume cerebral total e os aumentos do número de infartos cerebrais.

Em Nova Iorque, West et al. (2011) investigaram a associação entre a homocisteína plasmática e a função cognitiva de 228 idosos sem demência, cuja idade compreendeu 80 a 101 anos. Os indivíduos foram submetidos a testes psicométricos e à dosagem sérica de homocisteína, vitaminas B₁₂ e ácido fólico. Foram estimadas as prevalências de 16,1% para a concentração elevada de homocisteína, 8% para a deficiência de ácido fólico, seguida de 2,5% para deficiência da vitamina B₁₂. Foi verificada associação entre a concentração elevada de homocisteína e o pior desempenho na linguagem e na função executiva ($r = -0.311$). A associação persistiu mesmo após o ajuste para as vitaminas B₁₂ e o ácido fólico ($r = -0.308$).

Na Finlândia, Hooshmandet al. (2012) conduziram a pesquisa longitudinal “*Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia study*”, com 274 pessoas sem demência e idade de 65 a 79 anos, para investigar a associação entre a concentração sérica de homocisteína, holoTC, ácido fólico e a função cognitiva. Na linha de base, a concentração elevada de homocisteína foi associada à pior função cognitiva global (MEEM) 0.90 (IC 95%: 0.81;0.99); à memória episódica: 0.87 (IC 95%: 0.77;0.99); à função executiva (Teste Stroop) 0.86 (IC 95%: 0.75; 0.98) e à expressão verbal 0.89 (IC 95%: 0.81;0.97). O aumento da holoTC foi associado à melhor função cognitiva global:1.09 (IC 95%: 1.00;1.19); à função executiva 1.11 (IC 95%:1.01;1.21) e à velocidade psicomotora: 1.13 (IC 95%: 1.01; 1.26). A maior concentração de ácido fólico foi associada ao maior escore no MEEM e ao teste de expressão verbal.

Michelakos et al. (2013), apresentaram resultados da meta-análise com a inclusão de doze estudos de associação entre as concentrações plasmáticas de ácido fólico, vitamina B₁₂ e o CCL em idosos. Aliado a isso, foram apresentados resultados do estudo transversal com 593 idosos de Velestino (Grécia), em que foi que investigada a associação entre a concentração sérica das vitaminas B₁₂, ácido fólico e a função cognitiva. Na meta-análise foi verificado que a baixa concentração de ácido fólico exerce impacto negativo na função cognitiva (OR: 1.66; IC 95%: 1.40;1.96). A baixa concentração da vitamina B₁₂ não foi associada à função cognitiva (OR: 1.11; IC 95%: 0.88; 1.40). Os resultados do estudo em Velestino mostrou que a menor concentração de ácido fólico foi associada à pior função cognitiva, apenas para os homens. O mesmo não foi verificado para vitamina B₁₂, em ambos os sexos.

O estudo de Manavifar et al. (2013) investigou, entre idosos iranianos, a associação entre a concentração sérica das vitaminas B₁₂ e ácido fólico, homocisteína e a função cognitiva, por meio do MEEM. A concentração elevada de homocisteína foi estimada em 59,5% e 37,1%, para os homens e mulheres, respectivamente. A homocisteína foi inversamente associada à vitamina B₁₂ ($r = -0.282$, $p = 0.014$) e ao ácido fólico ($r = -0.203$, $p = 0.014$). Não foi verificada associação entre as variáveis bioquímicas e a função cognitiva.

A pesquisa de Castillo-Lancellotti et al. (2012) investigou a associação entre a concentração sérica de ácido fólico, vitamina B₁₂ e o comprometimento cognitivo em 1.051 chilenos, com idade igual ou superior a 65 anos, participantes do “*National Health Survey*” (2009-2010). A função cognitiva foi verificada pelos instrumentos MEEM e

Questionário de Atividades Funcionais de Pfeiffer (PFAQ). Foi verificado risco aumentado para o déficit cognitivo (MEEM) em idosos com hipertensão, diabetes e naqueles com concentração elevada de vitamina B₁₂. Tanto a deficiência como o excesso de ácido fólico foram associados ao risco de déficit cognitivo no MEEM. Na interação entre MEEM e PFAQ a residência na área urbana foi associada ao menor risco de déficit cognitivo, enquanto a idade avançada, a hipertensão e a maior concentração de vitamina B₁₂ ao risco aumentado de déficit cognitivo. Quanto à interação entre a concentração de ácido fólico, vitamina B₁₂ em associação à função cognitiva, tanto a menor como a maior concentração sérica de ácido fólico, na presença de menor concentração sérica de vitamina B₁₂, apresentou associação com o déficit cognitivo.

Outros estudos avaliaram a combinação de distintas concentrações séricas entre as vitaminas B₁₂ e o ácido fólico, e sua associação com a função cognitiva de idosos expostos ou não ao consumo de alimentos fortificados com o ácido fólico. Alguns estudos estão apresentados a seguir.

Dados da pesquisa “*National Health and Nutrition Examination Survey*” NHANES (1999-2002), publicado por Morris et al. (2007), avaliou 1.302 americanos com 60 ou mais anos de idade e verificou que a menor concentração sérica de vitamina B₁₂ (< 148 pmol/L) combinada à concentração elevada de ácido fólico (>59 nmol/L) apresentou maior risco de comprometimento cognitivo, OR: 2.6 (IC 95%: 1.1; 6.1) quando comparada à menor concentração da vitamina B₁₂ e normal para o ácido fólico. Em contraste, para os idosos com concentração normal da vitamina B₁₂ e elevada em ácido fólico foi encontrada associação com o menor risco de comprometimento cognitivo, OR: 0.4 (IC 95%: 0.2; 0.9), quando comparados àqueles com concentração normal de ácido fólico. Neste estudo o excesso de ácido fólico foi considerado um fator de proteção.

Em sequência aos resultados anteriores, Selhub et al. (2009) com base nos resultados da pesquisa “*National Health and Nutrition Examination Survey*” NHANES (1999-2002), investigou a interação entre o excesso de ácido fólico sérico (≥ 59 nmol /L) e a deficiência sérica da vitamina B₁₂ (vitamina B₁₂ ≤ 148 pmol /L ou ácido metilmalônico (AMM) >210 nmol /L) e investigou a associação com o déficit cognitivo. A combinação entre < 59 nmol /L para o ácido fólico e >148 pmol/L (concentração considerada normal) apresentou OR: 1.7 (IC 95%: 1.01; 2.9) para aqueles com a função cognitiva normal; OR: 4.9 (IC 95%: 2.3; 10.6) para àqueles com a combinação de deficiência de

vitamina B₁₂ e normal para o ácido fólico e OR: 5.0 (IC95%: 2.7; 9.5) para idosos com a combinação da deficiência de vitamina B₁₂ e excesso sérico de ácido fólico. Desta forma, a deficiência sérica da vitamina B₁₂ combinada ao excesso de ácido fólico foi associada ao maior risco de comprometimento cognitivo.

Os resultados do estudo anterior são suportados pelos achados do estudo “*Chicago Health and Aging Project*” CHAP, conduzido por Morris et al. (2005b). Neste estudo os autores verificaram que os idosos com consumo de ácido fólico (> 400 µg/dia) oriundo de alimentos fortificados ou suplementos, apresentaram maior taxa de conversão normal para o déficit cognitivo. Os indivíduos com média etária de 80 anos que consumiam 20 µg/dia de vitamina B₁₂ apresentaram taxa mais lenta (25%) de conversão para o déficit cognitivo, quando comparados aos idosos da mesma faixa etária que consumiram 2.4 µg ao dia.

O estudo de coorte americano “*Framingham Health Study*”, conduzido por Morris; Selhub; Jacques, (2012), avaliou 549 pessoas com idade média de 74,8±4,6 anos, e encontrou que o déficit cognitivo foi mais frequente nos idosos que apresentaram concentração sérica de vitamina B₁₂ nos quartis inferiores. A concentração sérica da vitamina B₁₂ (<258 pmol/L) combinada ao ácido fólico (> 20.2 nmol/L) foi associada ao declínio MEEM próximo a um ponto, predizendo o déficit cognitivo. Salienta-se que a população de estudo estava exposta ao consumo de alimentos fortificados com ácido fólico.

O estudo conduzido por Moore et al. (2013), investigou em 1.354 idosos australianos expostos a fortificação de alimentos com ácido fólico, a associação entre a concentração sérica das vitaminas B₁₂, ácido fólico e o comprometimento cognitivo. A menor concentração de vitamina B₁₂ (< 250 pmol/L) combinada à concentração elevada de ácido fólico (> 1.594 nmol/L) apresentou maior risco para o déficit cognitivo, OR: 3.45(IC 95%: 1.60; 7.43), quando comparada a idosos com a concentração normal para as vitaminas. Os participantes com a concentração elevada de ácido fólico e anormal de vitamina B₁₂ apresentaram risco para o déficit cognitivo, OR: 1.74(IC 95%: 1.03; 2.95).

O estudo com 2.203 idosos noruegueses não expostos ao consumo de alimentos fortificados com ácido fólico, com idade de 72 a 74 anos, investigou a combinação entre a concentração sérica das vitaminas B₁₂ (marcadores funcionais), ácido fólico e a função cognitiva. Na análise transversal, a concentração de vitamina B₁₂ (< 274 pmol/L) no menor quartil, combinada à concentração de ácido fólico (> 18.5 nmol/L) no maior quartil foi associada ao menor risco de déficit

cognitivo, quando comparada à concentração no segundo e terceiro quartis (normal), para ambas as vitaminas, OR: 0.22 (IC 95%: 0.05; 0.92). No estudo não foi verificada associação entre a concentração de ácido fólico e holoTC ou AMM. O status sérico do ácido fólico foi associado à função cognitiva e o mesmo não foi encontrado para a vitamina B₁₂ (DOETS et al., 2013).

No contexto das investigações sobre as relações entre a concentração sérica das vitaminas B₁₂, ácido fólico e a função cognitiva, foram encontrados estudos de intervenção que propuseram investigar o efeito da suplementação das vitaminas B₁₂ e de ácido fólico na função cognitiva em idosos de diferentes nacionalidades. Alguns dos estudos e resultados estão descritos a seguir:

Na Holanda, Eussen et al. (2006) avaliaram por 24 meses, o impacto da suplementação oral com a vitamina B₁₂ isolada e em associação com o ácido fólico na função cognitiva global (MEEM) de pessoas com 70 ou mais anos de idade que apresentaram deficiência sérica de vitamina B₁₂. Participaram do estudo 195 idosos, aleatoriamente designados para receber 1000µg de vitamina B₁₂, ou, 1000µg de vitamina B₁₂ + 400µg de ácido fólico, ou o grupo placebo. Para o placebo não foi verificado o aumento na concentração sérica de vitamina B₁₂. A suplementação isolada de vitamina B₁₂ foi suficiente para corrigir a deficiência, enquanto, a suplementação da vitamina B₁₂ + ácido fólico resultou em aumento no número de eritrócitos, na concentração sanguínea de ácido fólico e na diminuição de 36% de homocisteína. Neste estudo, a suplementação de vitamina B₁₂ isolada ou em associação com ácido fólico não foi associada à melhor função cognitiva, mas apenas com a redução na concentração da homocisteína.

O estudo "VITACOG" investigou o efeito da suplementação das vitaminas B₆, B₁₂ e ácido fólico entre idosos do Reino Unido, Oxford, com CCL, por 24 meses. O grupo intervenção recebeu ácido fólico (0.8 mg/dia), vitamina B₁₂ (0.5 mg/dia) e vitamina B₆ (20 mg/dia). A taxa média de atrofia cerebral foi de 0,76% (IC 95%: 0.63;0.90) no grupo intervenção e 1.08% (0.94; 1.22) no grupo placebo (P=0.001). O grupo placebo apresentou associação com a concentração elevada de homocisteína, sendo superior (53%) quando comparado ao grupo intervenção (p=0.001). O ritmo acelerado de atrofia cerebral em idosos com CCL foi retardado pela suplementação das vitaminas B₆, B₁₂ e ácido fólico, e promoveu a redução de homocisteína sérica (SMITH et al., 2010).

Sequencialmente, Douaud et al., (2013), embasados no estudo "VITACOG", avaliaram o impacto da suplementação das vitaminas do

complexo B na atrofia cerebral de idosos com CCL. Os grupos placebo e intervenção não diferiram quanto à atrofia na massa cinzenta do cérebro, considerando a linha de base do estudo ($p=0.33$). O grupo intervenção apresentou significativamente menor área de atrofia cerebral (hipocampo e cerebelo), em comparação ao grupo placebo. A homocisteína elevada esteve associada ao menor volume total do cérebro, do hipocampo e amígdala.

Ainda, Jager; Oulhaj; Jacoby (2012) alicerçados no estudo "VITACOG", avaliaram o efeito da suplementação de vitaminas B₆, B₁₂ e ácido fólico na função cognitiva global (MEEM) e em habilidades cognitivas específicas. A concentração elevada de homocisteína foi superior (30%) para o grupo placebo em relação ao grupo suplementado com as vitaminas. A suplementação resultou em estabilização da função executiva em relação ao placebo ($p=0.015$). Além disso, a suplementação promoveu a redução da concentração de homocisteína em relação à linha de base, melhorou o desempenho cognitivo ($p<0.001$), a memória episódica, ($p= 0.001$) e a memória semântica ($p= 0.037$).

Recentemente, foi sugerida a existência de relação entre a homocisteína, o ômega 3 e a formação de fosfolípidios, pelo fato da homocisteína interferir no metabolismo do ômega 3 e, conseqüentemente, na síntese de fosfolípidios. É sugerido que as vitaminas do complexo B (B₆, B₁₂ e ácido fólico) podem exercer efeito sobre a regulação dos fosfolípidios no cérebro. Partindo desta hipótese, Oulhaj et al. (2016) propuseram investigar a interação entre o ômega 3 após intervenção com a suplementação de vitaminas do complexo B e sua associação com a cognição, em 266 indivíduos com CCL, participantes do estudo "VITACOG". Verificou-se que quando a concentração de ômega 3 foi baixa, o tratamento com as vitaminas não teve efeito sobre o declínio cognitivo. Entretanto, quando a concentração de ômega 3 foi normal, houve interação com as vitaminas, culminando em redução do declínio cognitivo. É sugerido que a suplementação das vitaminas do complexo B combinada ao ômega 3 pode ser útil para retardar a conversão de CCL para o Alzheimer.

O estudo de coorte "*Viena transdanube aging study -VITA*" publicado por Blasko et al. (2012) avaliou, entre 81 idosos vieneses, o efeito da suplementação das vitaminas B₁₂ e ácido fólico na prevenção da conversão do CCL para a demência, avaliado por meio da ressonância magnética. Houve aumento de 116% e 19% nos níveis séricos de ácido fólico e vitamina B₁₂, respectivamente, e a redução de 27% na concentração de homocisteína em relação à linha de base. Níveis séricos

elevados de ácido fólico foram associados à menor taxa de conversão para demência ($p < 0.10$), sendo mais expressivo para mulheres em relação aos homens. Não houve associação entre a vitamina B₁₂ e a homocisteína na conversão para demência. Os idosos que receberam a suplementação de vitaminas B₁₂ e ácido fólico, independente do tempo e padrão de uso, tiveram graus mais baixos de lesões cerebrais em comparação ao grupo placebo.

3 HIPÓTESES

Os indicadores de hábitos alimentares não saudáveis caracterizados pelo consumo de frutas e hortaliças (≤ 4 porções o dia), peixes (< 1 porção na semana) e o hábito de consumir frango/galinha com a pele e a carne vermelha com gordura aparente apresentam associação com menores escores na cognição dos idosos.

A menor concentração sérica das vitaminas B₁₂ e ácido fólico apresenta associação com o provável déficit cognitivo em idosos.

A combinação de diferentes concentrações séricas entre as vitaminas B₁₂ e do ácido fólico é superior ao uso de indicadores bioquímicos separados, para o risco de provável déficit cognitivo em idosos.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a associação entre indicadores de hábitos alimentares não saudáveis e a cognição, assim como investigar se a combinação de diferentes concentrações séricas entre vitaminas B₁₂ e do ácido fólico é superior ao uso de indicadores bioquímicos separados, para o risco de provável déficit cognitivo em idosos de Florianópolis.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Descrever a população de estudo, de acordo com aspectos demográficos e socioeconômicos, hábitos de vida; variáveis de saúde, indicadores de hábitos alimentares não saudáveis e a concentração sérica das vitaminas B₁₂ e ácido fólico;
2. Identificar os escores de cognição e a função cognitiva global;
3. Descrever a prevalência dos indicadores de hábitos alimentares não saudáveis;
4. Identificar a concentração sérica das vitaminas B₁₂ e ácido fólico;
5. Verificar associação entre os indicadores de hábitos alimentares não saudáveis e a cognição, estratificados por sexo, controlando o efeito para as variáveis demográficas e socioeconômicas, os hábitos de vida e as variáveis de saúde;
6. Investigar se a combinação de diferentes concentrações séricas entre as vitaminas B₁₂ e de ácido fólico é superior ao uso de indicadores bioquímicos separados, para o risco de provável déficit cognitivo, controlando o efeito para variáveis demográficas e socioeconômicas, hábitos de vida, indicadores de hábitos alimentares não saudáveis e as variáveis de saúde;

5 MÉTODOS

5.1 FONTE DE DADOS

Para a elaboração dessa tese foi utilizada informações da pesquisa epidemiológica de base populacional e domiciliar denominada "*Condições de saúde da população idosa do município de Florianópolis/SC: estudo de base populacional – EpiFloripa Idoso*". A pesquisa é uma coorte fechada de idosos, conduzida a cada quatro anos, a primeira onda no período de 2009-2010 e a segunda onda em 2013-2014.

5.2 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

Esta tese é corte transversal aninhado à pesquisa de coorte *EpiFloripa Idoso*. Foram usados dados da segunda onda da pesquisa.

5.3 FINANCIAMENTO

A pesquisa *EpiFloripa Idoso* 2009-2010 foi financiada pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), sob processo número 569834/2008 2. Para a segunda onda, infraestrutura, equipamentos, instrumentos e calibração, necessários à realização das entrevistas domiciliares, foram disponibilizados pela instituição proponente, a Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Os *netbooks* foram cedidos pela Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), do Rio de Janeiro.

5.4 LOCAL E POPULAÇÃO DO ESTUDO

O estudo foi desenvolvido em Florianópolis, capital do estado de Santa Catarina, cidade litorânea localizada no sul do Brasil. A população de referência foi composta por pessoas de ambos os sexos, a partir de 60 anos de idade.

Segundo informações do IBGE do ano de 2012, a população de Florianópolis foi estimada em 433.158 habitantes, destes, 49.793 pertencentes à faixa etária igual ou superior a 60 anos, representando 11,5% da população total (BRASIL, 2012a). Destaca-se que a longevidade dessa população é elevada no País, a média de expectativa de vida de 77,35 anos, comparando-se apenas à população de Brasília, capital do Distrito Federal (BRASIL, 2013). Além disso, Florianópolis

foi a capital com melhor Índice para Desenvolvimento Humano (IDH = 0,847) do País, enquanto, o estado de Santa Catarina ocupa o terceiro lugar no *ranking* nacional (IDH = 0,774), segundo dados do Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD), em 2013.

5.5 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA E PROCESSO DE AMOSTRAGEM

5.5.1 Amostra e seleção do *EpiFloripa Idoso* (2009-2010)

O tamanho da amostra na primeira onda do estudo foi calculado para estimar a prevalência a partir de uma amostra casual simples, adicionada de um valor relativo ao efeito do delineamento estimado (amostra por conglomerados) igual a dois, com acréscimo de 20% para perdas previstas e 15% para o controle dos fatores de confusão. Foram considerados os seguintes parâmetros: população estimada de 44.460 idosos (idade igual ou superior a 60 anos), prevalência para o desfecho desconhecido (50%), nível de confiança de 95% e erro amostral de quatro pontos percentuais. Como recurso para o cálculo foi utilizado o programa de domínio público *Epi-Info* 6.4. A amostra do estudo na primeira onda foi composta por 1.705 indivíduos.

O processo de seleção da amostra foi realizado por conglomerados em dois estágios. No primeiro estágio, todos os 420 setores censitários urbanos da cidade foram colocados em ordem crescente de decil de renda do chefe da família (R\$ 192,80 – R\$ 13.209,50), sorteando-se sistematicamente 80 destes setores (oito setores em cada decil de renda).

No segundo estágio, as unidades foram os domicílios. Uma etapa de atualização do número de domicílios em cada setor (arrolamento) fez-se necessária uma vez que o censo mais recente havia sido realizado em 2000. Desta forma, os supervisores do estudo percorreram cada um dos setores censitários sorteados e procederam a contagem de todos os domicílios habitados com o auxílio dos mapas fornecidos pelo IBGE, e de imagens baixadas pelo *Google Maps* e *Google Earth*, obedecendo às normas do IBGE. Foram registrados apenas os endereços residenciais permanentemente ocupados. Esta etapa permitiu conhecer os limites geográficos, pontos de referência, condições das moradias e nível de segurança dos setores sorteados. Foram realizadas parcerias com as unidades de saúde locais, que disponibilizaram os agentes de saúde para entrada em setores de difícil acesso ou de risco.

O número de domicílios por setor variou de 61 a 725. A fim de diminuir o coeficiente de variação do número de domicílios por setor, foram agrupados os setores com menos de 150 domicílios, que estavam geograficamente próximos. Os setores com mais de 500 domicílios foram divididos, respeitando o decil de renda correspondente, originando 83 setores censitários. A reorganização dos setores fez com que diminuísse o coeficiente de variação, o que passou de 52,7% (n=80 setores) para 35,2% (n=83 setores). Os 83 setores censitários foram compostos por um total de 22.846 domicílios.

De acordo com o IBGE (2000), o número médio de moradores por domicílio equivale a 3,1. Como a faixa etária de interesse da pesquisa corresponde a aproximadamente 11% da população, obtêm-se em média, por setor censitário, 102 pessoas na faixa etária de interesse ou um idoso a cada três domicílios. Assim, estimou-se que deveriam ser visitados cerca de 60 domicílios por setor censitário, para se encontrarem os 20 idosos, totalizando 22.846 domicílios. Esses domicílios foram sorteados de forma sistemática e foram considerados elegíveis para serem entrevistados todos os idosos residentes nos domicílios sorteados.

Em virtude da disponibilidade de recursos financeiros, estimou-se realizar 23 entrevistas por setor censitário, permitindo maior variabilidade da amostra, e obtendo-se desta forma, 1.911 elegíveis para o estudo. Originou-se uma amostra final de 1.705 idosos efetivamente entrevistados (taxa de resposta de 89,1%).

Participaram do estudo os idosos de ambos os sexos com 60 anos ou mais de idade, completos até o momento da entrevista. Como critérios de exclusão foram considerados os idosos institucionalizados (asilos, hospitais, presídios), pessoas não localizados após quatro visitas, sendo pelo menos uma no período noturno e uma no final de semana, e como recusas os casos que se negaram a responder o questionário por opção pessoal.

5.5.2 EpiFloripa Idoso (2013-2014)

Foi realizada busca ativa dos 1.705 idosos entrevistados na primeira onda do estudo e identificados os elegíveis (n=1.485). Inicialmente, foi realizada a conferência no banco do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), do Ministério da Saúde (MS), por local de residência (Santa Catarina), referente ao período compreendido por 2009 a 2012. Seguidamente, foram enviadas cartas para os 1.400 idosos que tinham o endereço completo. Objetivou-se informá-los sobre

a nova entrevista e contato telefônico anteriormente para atualização dos dados cadastrais, ou que poderiam fazê-lo pelo site do estudo. Das cartas enviadas, 109 retornaram por endereços inexistentes ou mudança de endereço. A partir disso iniciou-se o contato telefônico com os idosos para atualização do endereço e telefone. Nos casos em que os contatos não foram realizados, seja em decorrência do número incorreto ou mudança do idoso, buscou-se atualização via Sistema *InfoSaúde*, redes sociais, lista telefônica, contato com vizinhos, parentes e/ou amigos. Ao longo da coleta de dados, no banco de 2009-2010 foram identificados dois idosos duplicados e um com idade incompatível ao estudo. Foram registrados 217 óbitos, 129 recusaram a participação e 159 considerados perdas, desses, 111 foram por não localização, totalizando 1.197 entrevistados.

5.6 ETAPAS DA PESQUISA EPIFLORIPA IDOSO (2013-2014)

A segunda onda da pesquisa deu-se em duas etapas. A primeira para a entrevista e a segunda para a realização de exames, tais como, a densitometria óssea, composição corporal ultrassom, espessura da carótida, avaliação da luz do vaso, força de preensão manual, além da coleta de sangue para os exames bioquímicos.

Antes de iniciar a coleta dos dados, foram realizados todos os procedimentos para treinamento de equipe e pré-teste dos instrumentos.

5.7 PROCESSO DE COLETA DE DADOS

5.7.1 Equipe de trabalho

A equipe foi composta pela coordenadora do projeto, professora do Departamento de Saúde Pública da UFSC; a supervisora geral da pesquisa, bolsista de pós-doutorado do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da UFSC; 12 supervisores (mestrandos e doutorandos em Saúde Coletiva, Ciências Médicas, Educação Física e Nutrição da UFSC); dois bolsistas de iniciação científica, um auxiliar administrativo e outro na tecnologia da informação; e 13 entrevistadores contratados da área da saúde. Além destes, outros professores dos Departamentos de Saúde Coletiva, Educação Física e Nutrição da UFSC, da Universidade do Sul de Santa Catarina, da Universidade de São Paulo e da *University College London* fizeram parte da equipe de pesquisa.

Para a coleta de sangue, o estudo contou com a participação de uma funcionária do laboratório de análises clínicas do Hospital

Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da UFSC, cedido para a pesquisa. Para a condução do exame de ultrassom, espessura e avaliação da luz da carótida o estudo contou com a participação voluntária de três médicos.

5.7.2 Seleção e treinamento dos entrevistadores

A seleção e o treinamento dos entrevistadores foram realizados pela coordenadora e supervisores da equipe de pesquisa. As vagas para entrevistadores foram divulgadas via correio eletrônico da UFSC e redes sociais. A seleção contou com um roteiro de entrevista semiestruturado (formação, ocupação atual, disponibilidade de tempo, local de residência). Aos aprovados foi enviado manual de instrução e instrumento de coleta de dados, para que fizessem a leitura antes do treinamento. A equipe da segunda onda da pesquisa contou com 13 entrevistadores de ambos os sexos, com ensino superior completo, preferencialmente na área da saúde e com experiência em pesquisa. Todos os entrevistadores passaram por um treinamento padronizado, a fim de conhecer os instrumentos e desenvolver suas habilidades técnicas, organizada em parte expositiva e prática.

Parte expositiva: Consistiu na apresentação geral do projeto, trabalho de campo (carga horária, remuneração e contrato), apresentação e explicação minuciosa do instrumento de coleta e manual de instruções. Essa etapa teve como objetivo preparar o entrevistador para melhor abordagem e postura perante os entrevistados, totalizando 15 horas. Por fim, foi aplicada uma prova teórica, composta por questões objetivas que contemplavam o conteúdo abordado no treinamento e que exigia uma nota mínima de sete pontos.

Parte prática: Cada entrevistador foi devidamente capacitado para a coleta e o registro dos dados antropométricos, conforme normas técnicas previamente estabelecidas. Foi realizado treinamento para a padronização entre examinadores e estudo de variabilidade intra e entre examinadores com o objetivo de avaliar a qualidade dos dados. Os avaliadores que ficaram fora dos limites de erro eram novamente treinados até o atendimento das exigências estabelecidas. Cada entrevistador aferiu as medidas antropométricas de 10 pessoas.

A partir da seleção dos entrevistadores, foram realizados treinamentos com o *Personal Digital Assistants* (PDA), no *EpiFloripa Idoso 2009/2010*, e com *netbook* para a onda de 2013/2014. Neste processo foram repassadas instruções sobre os cuidados no preenchimento do instrumento, manuseio do equipamento, além de

simulação de situações para que as dúvidas e as possíveis eventualidades pudessem ser sanadas.

A seleção final dos entrevistadores levou em conta a avaliação geral do candidato durante todo o processo de treinamento, disponibilidade de horários, desempenho na prova teórica, acurácia das medidas e supervisão em uma entrevista com um idoso.

5.7.3 Pré-teste do instrumento

Como parte do treinamento, cada entrevistador realizou uma entrevista com o acompanhamento do seu supervisor. Este procedimento teve o objetivo de avaliar a conduta do entrevistador, testar o programa desenvolvido para aplicação do instrumento, a compreensão das questões por parte dos entrevistados e a qualidade das informações coletadas, a fim de padronizar a coleta de dados, minimizar possíveis erros e ações que pudessem comprometer a coleta de dados. Em outubro de 2013, foi realizado um pré-teste com 15 idosos, não participantes do estudo.

5.7.4 Coleta de dados

Primeira etapa: entrevista

A divulgação da segunda onda da pesquisa aos idosos participantes foi realizada por meio de carta, contato telefônico, site (www.epifloripa.ufsc.br), cartazes expostos em centros de saúde, igrejas, salões paroquiais, centros comunitários, locais de atendimento público, jornal local, programa de rádio e núcleo local de idosos da UFSC.

As entrevistas iniciaram em novembro de 2013 e foram finalizadas em novembro de 2014. Para a coleta, cada entrevistador recebeu uma sacola com o logotipo do projeto e da universidade, contendo os materiais necessários, tais como: um *netbook*, cabo carregador, *mouse*, *pendrive*, manual, alguns instrumentos de coleta impressos, em caso de problemas com *netbook*, alguns impressos encadernados para aplicação do instrumento de saúde mental e o CASP-19 para acompanhamento de cada item pelo entrevistado, visto ser um questionário autoaplicável, esfigmomanômetro digital (calibrado no início da pesquisa), estadiômetro, tábua, fita métrica, balança calibrada, colete e crachá de identificação, caneta, folha para registro de medidas antropométricas e pressão arterial para fornecer ao entrevistado, termos

de consentimento livre esclarecido (TCLE), bloco para rascunho, planilhas para registro das entrevistas e recusas, lista das questões que podem ser respondidas pelo informante o somente pelo idoso e lista com o contato de todos os supervisores. Uma planilha com a relação dos idosos a serem entrevistados também foi entregue. Nela constava o número de identificação do idoso, nome completo, endereço, telefones para contato e alguma observação identificada no primeiro contato com o entrevistado. Em caso de dúvidas, por parte do entrevistador, durante a coleta dos dados, havia a possibilidade de recorrer ao manual de instruções ou ao seu supervisor. Após o encerramento da entrevista, os entrevistadores foram instruídos a revisar o processo de salvamento no *netbook*, na pasta compartilhada *dropbox* e no dispositivo *pen drive*.

Coube ao entrevistador o contato prévio por telefone com o idoso para o agendamento da entrevista. No caso de dificuldades de contato, permitiu-se abordagem no domicílio. A meta semanal estipulada para o número de entrevistas para cada entrevistador foi de, no mínimo, oito entrevistas.

Ao término da entrevista, os participantes foram convidados para a segunda etapa da pesquisa. O entrevistador orientou o idoso ou responsável, que os integrantes da equipe de pesquisa *EpiFloripa Idoso* fariam o contato telefônico para o agendamento da data, horário, endereço e local dos exames. Na ocasião foi apresentada a finalidade de cada exame; a importância da informação para a condução de pesquisas sobre as condições de saúde dos idosos de Florianópolis; além dos procedimentos de preparo para a realização dos exames.

Como motivação, foi explicado que os idosos não teriam despesas com os exames e receberiam os resultados para a avaliação do seu estado de saúde em consultas médicas futuras.

Segunda etapa: exames

Nesta etapa, foram descritos os procedimentos adotados para a coleta de sangue e dos exames bioquímicos, pois, na tese, os resultados da densitometria óssea, composição corporal, ultrassom, espessura e avaliação da luz da carótida e a força de preensão manual não foram usados.

Após a entrevista, foi realizado o primeiro contato telefônico com os idosos ou responsáveis para o reforço do convite. Quando do aceite, era realizado o agendamento da data e horário, o repasse do endereço, contato telefônico da coordenadora do projeto e das instruções sobre o preparo prévio para a realização dos exames. Com antecedência de 24

horas da data agendada, era realizado outro contato telefônico para a confirmação das informações e o esclarecimento das dúvidas.

As coletas dos exames foram iniciadas no mês de março e finalizadas em novembro de 2014. Foram realizadas inicialmente de segunda à sexta-feira para o atendimento da demanda inicial e posteriormente concentrada na terça-feira, no horário das 07h00 às 09h00, nas dependências do Laboratório de Antropometria do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Eram atendidas nos dias de coleta uma média 10 pessoas, no máximo 12 por dia, para não sobrecarregar a rotina de trabalho do laboratório de análises clínicas do hospital da UFSC, onde eram realizadas as análises bioquímicas, bem como a rotina de outros exames.

Coube aos membros da equipe da pesquisa o cadastro prévio dos participantes no sistema informatizado do laboratório de análises clínicas da UFSC, para que fosse possível a emissão do protocolo de liberação e das etiquetas de identificação para a coleta de sangue.

Com antecedência de 24 horas eram confirmados no laboratório os participantes agendados. Assim, na data agendada, a funcionária cedida do laboratório de análises clínicas da UFSC deslocava-se ao laboratório de Antropometria para a coleta de sangue, munida do material necessário e das etiquetas de identificação dos idosos agendados.

Conforme agendamento, a equipe de pesquisa recepcionava os idosos no CCS e os encaminhavam para as coleta. Inicialmente, foi aplicado o TCLE aos participantes ou responsáveis, seguido do encaminhamento do idoso à coleta de sangue. Os tubos de coleta eram etiquetados para a identificação, sequenciados pela coleta de sangue por punção venosa à vácuo em tubo *vacutainer* e o sangue acondicionado em caixa térmica fechada. Para a coleta foi solicitado ao idoso o jejum de 8 a 12 horas.

Após a coleta de sangue, a pessoa era direcionada ao laboratório de Metabolismo e Dietética do Departamento de Nutrição, para o café da manhã, cedido pela pesquisa. O idoso ou responsável foi informado verbal e por escrito sobre o prazo para a liberação dos resultados de todos os exames, as formas de acesso aos resultados, *on-line*, por correio ou diretamente com os integrantes da pesquisa na UFSC. Em sequência, os idosos participavam de outros exames.

As amostras de sangue eram transportadas para o laboratório de análises clínicas da UFSC, onde eram determinadas às concentrações séricas de glicose, colesterol total e frações, triglicerídeos, hemograma completo, proteína C reativa e das vitaminas B₁₂ e ácido fólico. Foram

coletadas amostras adicionais (um frasco para o plasma e dois para o soro) destinadas a estudos futuros, devidamente armazenadas em Freezer a -18°C .

Do total de 1.197 idosos entrevistados e convidados a participar da segunda etapa da pesquisa, foram coletadas amostras sanguíneas de 590 idosos, destinadas às dosagens bioquímicas das vitaminas B_{12} e ácido fólico.

5.7.5 Perdas e recusas nas entrevistas

Os idosos não localizados pela ausência de atualização do endereço foram considerados perdas. Foi considerada recusa quando o idoso ou responsável expressava o não interesse em participar da pesquisa. Para a recusa manifestada por telefone, houve outra tentativa com visita ao domicílio, para confirmação ou tentativa de entrevista. Em ambas as recusas, a segunda tentativa era feita por telefone para explicar os objetivos e a importância da pesquisa.

5.7.6 Perdas e recusas nos exames

Os idosos não localizados, ou àqueles que foram a óbitos no período entre a entrevista e os exames foram considerados perdas.

Como recusa, foi considerada a situação em que o idoso ou responsável expressou o não interesse em participar da pesquisa por contato telefônico. Outra tentativa era realizada em outras duas ocasiões para confirmar a adesão aos exames. No contato, eram repassadas informações sobre a importância da participação do idoso para contribuição à pesquisa, e os benefícios pessoais quanto à realização de exames sem custos e o acesso aos resultados para ser usado em consultas médicas futuras para avaliação da condição de saúde.

No caso das recusas foram investigados os motivos, que foram em sua maioria por relatos de realização de exames recentes, disponibilidade de plano de saúde, condição de saúde comprometida, dificuldade de mobilidade, ou indisponibilidade do acompanhante em levar o idoso para o local dos exames. Frente aos relatos de limitação de transporte para o deslocamento, a equipe de pesquisa contratou um veículo de transporte (van) com motorista que transportava os idosos com limitações de deslocamento. As despesas com transporte foram pagas pela pesquisa.

5.7.7 Análise de inconsistências

Este procedimento ocorreu semanalmente após a entrega das entrevistas. As respostas incongruentes eram cheçadas pela supervisora geral da pesquisa junto aos entrevistadores, para que as modificações necessárias fossem realizadas no banco de dados.

Os resultados dos exames foram duplamente digitados por duas pessoas distintas, integrantes da equipe. Com os bancos de dados prontos, foram verificadas as inconsistências de digitação.

5.7.8 Controle de qualidade

Para assegurar o controle de qualidade, foi priorizada a utilização de instrumentos validados, entrevistadores com formação na área da saúde e experiência em pesquisa. Para verificar possíveis erros, respostas falsas, concordância das respostas, postura do entrevistador, bem como medir a reprodutibilidade das questões, os supervisores do estudo realizaram a aplicação de uma versão resumida do instrumento de coleta, via telefone, em aproximadamente 10% da amostra, selecionada aleatoriamente. Na segunda onda os valores de kappa 0,5 e 0,9, revelaram reprodutibilidade de algumas questões satisfatórias, e a maioria, boa a excelente.

5.8 INSTRUMENTO DA PESQUISA

O instrumento foi elaborado para a primeira onda da pesquisa pela coordenadora geral da pesquisa, em conjunto a professores e estudantes de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Educação Física, Ciências Médicas e Nutrição da UFSC, vinculados ao estudo.

Para a segunda onda da pesquisa, o instrumento original passou por adaptação, a fim de facilitar a compreensão e reduzir o tempo da entrevista. Das 655 questões originais foram excluídas 79. O instrumento foi estruturado em 15 blocos: Identificação; Geral; Saúde mental; Saúde e hábitos de vida; Funcionalidade global; Quedas; Atividade física; Morbidades; Exame físico; Serviços de saúde; Medicamentos; Alimentação; Saúde bucal; Discriminação; e Violência.

Neste estudo foram utilizadas as informações dos blocos: Identificação; Geral, Saúde mental; Saúde e hábitos de vida; Morbidades, Atividade física e alimentação (ANEXO A).

5.9 VARIÁVEIS DO ESTUDO

5.9.1 Cognição e função cognitiva

A cognição foi avaliada por meio do "Mini-Exame do Estado Mental" (MEEM) instrumento de rastreio para identificação de alterações cognitivas (DIAS et al., 2015). O escore do MEEM foi usado como variável contínua para investigação da cognição. Para avaliação da função cognitiva os escores foram categorizados em provável déficit cognitivo e ausência de déficit cognitivo. Os pontos de corte foram ajustados para o nível de escolaridade, sendo 14/15 para idosos sem escolaridade e 17/18 com educação formal, conforme a recomendação de Scazufca et al. (2009).

As questões sobre MEEM estão dispostas no bloco “*Saúde Mental*” do questionário de entrevista do *EpiFloripa Idoso*.

5.9.2 Indicadores de hábitos alimentares não saudáveis

O consumo alimentar foi compreendido por indicadores de hábito alimentares não saudáveis, criado a partir da identificação do consumo insuficiente de frutas e hortaliças, peixes, e pelo relato do consumo habitual de carne vermelha com gordura aparente e de frango/galinha com a pele.

As respostas das perguntas sobre o consumo alimentar do instrumento original de entrevista do *EpiFloripa Idoso*, foram agrupadas para criar os indicadores de hábitos alimentares não saudáveis, conforme descrição a seguir:

O consumo habitual de frutas e hortaliças foi investigado por meio das seguintes perguntas: “Num dia comum, quantas vezes o (a) Sr. (a) come frutas?”; “Num dia comum, quantas vezes o (a) Sr. (a) come salada crua?”; “Num dia comum, quantas vezes o (a) Sr. (a) come verdura ou legume cozido?”. As opções de respostas foram: 1 vez ao dia; 2 vezes ao dia; ≥ 3 vezes ao dia para as frutas; e 1 vez ao dia (almoço ou jantar); 2 vezes ao dia (almoço e jantar) para as verduras e legumes (BRASIL, 2012b). O cômputo do total diário considerou que cada frequência (número de vezes) no consumo de frutas, legumes ou verduras é equivalente a uma porção, de acordo com a padronização da pesquisa VIGITEL (BRASIL, 2012b). Em sequência as frequências do consumo de frutas, verduras e legumes foram somadas e categorizadas em ≤ 4 vezes ao dia ou porções (insuficiente) e ≥ 5 vezes ao dia ou porções (adequado), de acordo com as recomendações da OMS (2003).

A frequência do consumo de peixes foi obtida pelo seguinte questionamento: “Em quantos dias da semana o (a) Sr. (a) costuma comer peixes (salmão, atum, sardinha, anchova, truta, corvina, pintado ou traíra)?”. A questão sobre o consumo de peixes foi elaborada pelos integrantes da equipe da pesquisa, considerando a disponibilidade local de peixes. Foi considerado insuficiente o consumo < 1 vez na semana, conforme recomendações da OMS (2003).

O consumo habitual de carne vermelha com gordura aparente foi investigado por meio da seguinte questão: "Quando você come carne vermelha (carne de vaca, carne de porco, cordeiro, ou cabrito) com a gordura, você come a gordura?" As opções de respostas foram: Tira sempre o excesso de gordura visível; Não come carne vermelha com muita gordura; Come com a gordura (BRASIL, 2012b). Para as análises, as respostas foram agrupadas em: não, eu removo o excesso visível de gordura; não como carne vermelha com gordura; sim, eu como com a gordura.

O consumo habitual de frango ou galinha com a pele foi investigado por meio da seguinte questão "Quando você come frango com pele, você come a pele?" As opções de respostas foram: Tira sempre a pele; Não come pedaços de frango ou galinha com pele; Come com a pele (BRASIL, 2012b). Para as análises as respostas foram agrupadas em: não, eu sempre removo a pele; não como pedaços de frango/galinha com a pele; sim, eu como com a pele.

As questões sobre o consumo alimentar estão apresentadas no bloco “*Alimentação*” do questionário de entrevista do *EpiFloripa Idoso*.

5.9.3 Vitamina B₉ (Ácido fólico)

Uma amostra aproximada de 4 mL de sangue acondicionada em tubo *vacutainer* na presença de gel separador foi centrifugada a 3000 RPM por 15 minutos para posterior análise bioquímica. A identificação da concentração plasmática do ácido fólico foi feita como parte da rotina no setor de hormônios do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da UFSC, por técnica farmacêutica responsável do local.

Foi usado o sistema automático Immulite 2000 Systems da Siemens® para determinação da concentração plasmática da vitamina. O ácido fólico foi mensurado por imunoenensaio competitivo e os resultados apresentados em ng/mL.

Na análise de associação independente entre a concentração sérica do ácido fólico e a função cognitiva, a variável bioquímica foi analisada de duas formas, categorizada e como contínua. Nas análises de

combinação entre diferentes concentrações de vitaminas B₁₂ e ácido fólico em associação com a função cognitiva, as variáveis bioquímicas foram categorizadas.

Para a categorização do ácido fólico foram adotados pontos de corte: <3 ng/mL (deficiência); ≥3-17 ng/mL (normal); ≥18 ng/mL (excesso) (TASSINO; CAMPOS; GUERRA, 2009). As combinações analisadas foram entre concentração normal de ácido fólico e normal de vitamina B₁₂; concentração normal de ácido fólico e deficiente de vitamina B₁₂; concentração normal de ácido fólico e excesso de vitamina B₁₂; concentração em excesso de ácido fólico e normal de vitamina B₁₂; concentração em excesso de ácido fólico e deficiente de vitamina B₁₂ e a concentração em excesso de ácido fólico e excesso de vitamina B₁₂.

5.9.4 Vitamina B₁₂

Uma amostra aproximada de 4 mL de sangue acondicionada em tubo *vacutainer* na presença de gel separador foi centrifugada a 3000 RPM por 15 minutos para posterior análise bioquímica. A identificação da concentração plasmática da vitamina B₁₂ foi feita como parte da rotina no setor de hormônios do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da UFSC, por técnica farmacêutica responsável do local.

Foi usado o sistema automático Immulite 2000 Systems da Siemens[®] para determinação da concentração plasmática da vitamina. A vitamina B₁₂ foi mensurada por ensaio enzimático competitivo de quimioluminescência e os resultados foram apresentados em pg/mL.

Na análise de associação independente entre a concentração sérica da vitamina B₁₂ e a função cognitiva, a variável bioquímica foi analisada de duas formas, categorizada e como contínua. Nas análises de combinação entre diferentes concentrações de vitaminas B₁₂ e ácido fólico em associação com a função cognitiva, as variáveis bioquímicas foram categorizadas.

Para a categorização da vitamina B₁₂ foram adotados os seguintes pontos de corte: <193 pg/mL (deficiência); ≥193-982 pg/mL (normal) e ≥983 pg/mL (excesso) (TASSINO; CAMPOS; GUERRA, 2009). As combinações analisadas foram entre concentração normal de ácido fólico e normal de vitamina B₁₂; concentração normal de ácido fólico e deficiente de vitamina B₁₂; concentração normal de ácido fólico e excesso de vitamina B₁₂; concentração em excesso de ácido fólico e normal de vitamina B₁₂; concentração em excesso de ácido fólico e

deficiente de vitamina B₁₂ e a concentração em excesso de ácido fólico e excesso de vitamina B₁₂.

5.9.5 Variáveis demográficas e socioeconômicas

Sexo

Masculino; feminino, anotado pelo (a) entrevistador (a).

Idade

Foi obtida por meio da verificação da data de nascimento no documento de identidade e do seguinte questionamento: “Quantos anos o(a) senhor(a) tem?”. A idade foi apresentada em anos completos.

Escolaridade

A escolaridade foi verificada por meio das seguintes perguntas: “O (a) Sr. (a) estudou na escola?” Possíveis respostas: sim; não; não sabe ou não quer informar. “Quantos anos o(a) Sr.(a) estudou?” A escolaridade foi apresentada em anos completos de estudo.

Renda familiar *per capita*

A informação foi obtida por meio do questionamento: “Considerando todas as suas fontes de renda, quanto o(a) senhor(a) recebeu no último mês?”. Para a análise dos dados, foi feita a distribuição de renda em quartis: (1º quartil: ≤ R\$ 724,00; 2º quartil: R\$ 724,01 a R\$ 1.448,00; 3º quartil: R\$ 1.448,01 a R\$ 2.896,00; e 4º quartil: ≥ R\$ 2.896,00 ou mais).

Para as análises, no segundo artigo a renda per capita em quartis foi somada e agrupada: 1º quartil: ≤ R\$ 724,00 mais 2º quartil: R\$ 724,01 (menor renda); 3º quartil: R\$ 1.448,01 a R\$ 2.896,00; e 4º quartil: ≥ R\$ 2.896,00 ou mais (maior renda).

As questões sobre as informações demográfica e socioeconômicas estão apresentadas nos blocos “*Identificação e bloco geral*” do questionário de entrevista do *EpiFloripa Idoso*.

5.7.6 Hábitos de vida

Tabagismo

Foi obtida a partir do questionamento “O(a) senhor(a) fuma ou fumou cigarros?”. A classificação foi: Não; fumou e parou; fuma atualmente. Para as análises as respostas foram agrupadas em fuma atualmente (fumante); não fuma atualmente (não e ex-fumante).

Consumo de bebidas alcoólicas

Foi obtida a partir do questionário *Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT), utilizado auxílio visual de quanto corresponde a uma dose nas duas últimas questões. As respostas foram classificadas em três categorias de consumo de bebidas alcoólicas: não consome; consumo moderado; consumo alto, de acordo com a classificação proposta do AUDIT (BABOR et al., 2001). Para as análises as respostas foram agrupadas em duas categorias: consome (consumo moderado e consumo alto); não consome.

Atividade física

Foi obtida através do *Questionário Internacional de atividade física* (IPAQ) desenvolvido por Craig et al. (2003). No estudo foi apenas considerada a atividade física de lazer e de deslocamento, compreendendo as intensidades leve, moderada e vigorosa. Para a classificação foi usada a recomendação do *American College of Sports Medicine* e da *American Heart Association* que propõe <150 minutos/semana (insuficientemente ativo) e >150 minutos/semana (suficientemente ativo) (NELSON et al., 2007).

As questões sobre hábitos de vida estão dispostas no bloco “*Saúde e Hábitos de vida*” do questionário de entrevista do *EpiFloripa Idoso*.

5.7.7 Variáveis de saúde

Doenças e Agravos Não Transmissíveis (DANT)

A presença de doenças (diabetes; doença do coração ou cardiovascular; derrame, AVC ou isquemia cerebral, hipertensão/pressão alta) foi identificada com base no seguinte questionamento “Algum médico ou profissional de saúde já disse que o(a) senhor(a) tem/teve ...?”. As opções de resposta foram: sim; não.

Estas questões constam no bloco “*Morbidades*” do questionário de entrevista do *EpiFloripa Idoso*.

Índice de Massa Corporal (IMC)

Para determinação do IMC foram realizadas medidas de massa corporal e estatura, de acordo com a padronização de Frisancho (1984). A massa corporal foi aferida com a balança digital portátil, com resolução de 100 gramas. A estatura foi aferida com estadiômetro portátil, com resolução de 1 mm. Os idosos acamados e cadeirantes não foram avaliados. Foram utilizados os seguintes pontos de corte,

adotados pelo *Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN)* (BRASIL, 2004):

- IMC $<22 \text{ Kg/m}^2$ baixo peso;
- IMC ≥ 22 e $<27 \text{ Kg/m}^2$ eutrofia;
- IMC $\geq 27 \text{ Kg/m}^2$ excesso de peso.

Estas informações constam no bloco “*Morbidades*” do questionário de entrevista do *EpiFloripa Idoso*.

Sintomas de depressão

Os sintomas de depressão foram verificados pela escala curta de depressão geriátrica criada por Sheikh; Yesavage (1986). Os pontos de corte adotados foram sugeridos por Almeida; Almeida, (1999): ≤ 5 (sem sintomas de depressão); ≥ 6 (presença de sintomas de depressão).

Estas questões encontram-se no bloco “*Saúde Mental*” do questionário de entrevista do *EpiFloripa idoso*.

5.10 ANÁLISE DAS VARIÁVEIS

Foram realizadas análises descritivas para variáveis dependentes (a), independentes (b) e de confusão (c):

- a) cognição (contínua); função cognitiva (categórica);
- b) indicadores de hábitos alimentares não saudáveis (categóricas); vitaminas B₁₂ e ácido fólico (contínuas e categóricas);
- c) sexo (categórica); idade e escolaridade (contínuas); renda familiar percapita (categórica); hábitos de vida (categóricas); variáveis de saúde (categóricas);

Artigo 1) Foi verificada associação entre os indicadores de hábitos alimentares não saudáveis (variáveis categóricas) e a cognição (variável contínua), estratificados por sexo, com ajuste para as variáveis demográficas e socioeconômicas, hábitos de vida e as variáveis de saúde.

Artigo 2) Foi verificada associação entre a concentração sérica isolada e combinada entre as vitaminas B₁₂, ácido fólico (variáveis contínuas e categóricas) a função cognitiva (variável categórica), com ajuste, para as variáveis demográficas e socioeconômicas, hábitos de vida, indicadores de hábitos alimentares não saudáveis e variáveis de saúde.

5.11 PROCEDIMENTO ESTATÍSTICO

Artigo 1

Para a análise descritiva das variáveis foram apresentadas as médias, desvio padrão, frequências e proporções. Os testes *T Student* e *Qui-quadrado* foram empregados para verificar as diferenças das variáveis entre os sexos.

As médias e intervalos de confiança do MEEM foram calculados para a frequência diária no consumo de frutas e hortaliças, utilizando a análise univariada do *General linear model*, estratificada por sexo. Foi realizado ajuste para idade, escolaridade, renda familiar *per capita*, atividade física de lazer, tabagismo, consumo de álcool, HAS, DM, DCV, AVC, sintomas de depressão e IMC. A figura para representação dos resultados foi elaborada no *Software Microsoft Excel* (2003).

A associação entre os indicadores de hábitos alimentares não saudáveis e a cognição foi analisada pela regressão linear simples e múltipla, com os resultados apresentados em coeficiente de regressão (β) e seus respectivos IC95%, estratificada pelo sexo. Para cada indicador, foram construídos três modelos de regressão múltipla. Modelo 1) ajuste pela idade, escolaridade e renda familiar *per capita*; Modelo 2) variáveis do modelo anterior, mais tabagismo, consumo de álcool e atividade física de lazer; Modelo 3) variáveis do modelo anterior, mais HAS, DM, DCV, AVC, sintomas de depressão e IMC. As variáveis idade e escolaridade entraram nos modelos como contínuas e as demais como categóricas.

Nas análises foram considerados os pesos amostrais, e realizadas com o recurso amostra complexa do software SPSS® 17.0. Foi adotado nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$) e intervalo de confiança de 95%.

Artigo 2

Na análise descritiva das variáveis foram apresentadas as médias, desvio padrão, frequências e proporções. As diferenças entre o provável déficit cognitivo e ausência de déficit cognitivo foram comparadas pelos testes *Qui-quadrado* (variáveis qualitativas) ou *T Student* para amostras independentes (variáveis quantitativas).

A associação entre a concentração sérica das vitaminas B₁₂, ácido fólico e a função cognitiva foi verificada pela regressão logística binária, com os resultados apresentados em *Odds ratio* (OR) e seus respectivos IC_{95%}. Para cada vitamina foi realizada análise bruta, seguida por ajustes em quatro modelos de regressão logística. Modelo 1) ajuste pela idade, sexo, escolaridade e renda familiar *per capita*; Modelo 2) variáveis do

modelo anterior, mais a atividade física de lazer, tabagismo, consumo de álcool, consumo de frutas e hortaliças, peixes, carne vermelha com gordura aparente e frango/galinha com a pele; Modelo 3) variáveis do modelo anterior, mais a HAS, DM, DCV, AVC, sintomas de depressão e IMC. As variáveis idade e escolaridade entraram nos modelos como contínuas e as demais como categóricas.

Para a análise de associação entre a combinação das diferentes concentrações das vitaminas e a função cognitiva foi verificada pela regressão logística binária, com os resultados apresentados em OR e seus respectivos IC_{95%}. Foram realizadas análise bruta e ajustadas conforme descrição dos modelos de ajuste anteriores.

As análises consideraram os pesos amostrais. Foram realizadas por meio do recurso amostra complexas do software SPSS[®] 17.0. Foi adotado nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$) e intervalo de confiança de 95%.

5.12 ASPECTOS ÉTICOS

O protocolo de pesquisa *EpiFloripa Idoso* em sua segunda onda foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC, de acordo com as normas estabelecidas pela resolução nº 466 do Conselho Nacional de Saúde em 12/12/2012 sob o parecer substanciado nº 329.650 (CAAE: 16731313.0.0000.0121) (ANEXO B).

Os idosos participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE, para confirmar sua participação na entrevista (ANEXO C), nos exames (ANEXO D) e para permissão quanto ao armazenamento de amostras de sangue para pesquisas futuras (ANEXO E). Foi garantida a confidencialidade das informações, a participação voluntária e a possibilidade de abandonar o estudo a qualquer momento, sem necessidade de justificativa.

Ressalta-se que a pesquisa não expôs os participantes a nenhum tipo de risco. Da mesma forma, nenhuma vantagem ou compensação material ou financeira foi oferecida ao participante. A sensibilização para a adesão à pesquisa foi feita apenas pelo esclarecimento dos seus objetivos e pelos benefícios potenciais, relativos ao acesso dos resultados dos exames bioquímicos, da densitometria óssea, espessura da carótida e da força de preensão manual, possibilitando o alerta para a necessidade de implementação de medidas de intervenção.

5.13 ENVOLVIMENTO DA PESQUISADORA NA PESQUISA

Participou da segunda onda da pesquisa *EpiFloripa Idoso* em sua segunda etapa. Colaborou na organização e execução da coleta de amostra de sangue, no acompanhamento da rotina dos exames laboratoriais, na organização da compra de kits bioquímicos e no preparo da amostra biológica (soro e plasma), para o armazenamento e utilização em pesquisas futuras.

Participou como colaboradora nas ligações telefônicas para o agendamento da coleta de sangue e dos demais exames. Realizou a digitação de um dos bancos de dados composto por todas as variáveis bioquímicas da pesquisa. Além disso, participou das discussões sobre o andamento das coletas dos exames e resolução das intercorrências, junto ao grupo de pesquisa.

A minha participação na pesquisa *EpiFloripa idoso* foi uma experiência transformadora, tanto profissional como pessoal. Sob o aspecto profissional, oportunizou o acompanhamento das rotinas da pesquisa epidemiológica, do rigor metodológico em suas etapas, contribuindo para o amadurecimento e experiência para atuar na área da pesquisa. No âmbito pessoal, o contato com os idosos da pesquisa permitiu o compartilhamento das suas vivências e sabedorias, sendo encarada como uma oportunidade de aprendizagem, ampliação do meu senso de cidadania e de transformação para um “ser humano melhor”.

6 RESULTADOS

6.1 ARTIGO PUBLICADO NO PERIÓDICO PLOS ONE

Published online 2016 Feb 9. doi: [10.1371/journal.pone.0147820](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147820)

Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4764505/>

Cognition and indicators of dietary habits in older adults from Southern Brazil

Vivian Francielle França^{1*}; Aline Rodrigues Barbosa²; Eleonora D'Orsi³

¹Doutoranda. Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Pós Graduação em Nutrição, Florianópolis/Brasil.

²Doutora. Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Educação Física, Centro de Desportos, Programa de Pós Graduação em Nutrição, Florianópolis/Brasil.

³Doutora. Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Saúde Pública, Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva, Florianópolis /Brasil.

Abstract:

Objective: To assess the association between unhealthy dietary habits and cognition in older adults from Southern Brazil. **Methods:** This cross-sectional study analyzed data from the second wave of a population- and household-based epidemiological survey (2013-2014) conducted in the city of Florianópolis. A total of 1,197 older adults (778 women) over 60 years old participated in the study. Cognition, the dependent variable, was measured by the Mini-Mental State Examination (MMSE). The independent variables were the following indicators of unhealthy dietary habits: low intake of fruits and vegetables (≤ 4 servings/day); fish (< 1 serving/week); and habitual fatty meat intake (yes/no). Adjustments were made for age, education level, income, smoking status, alcohol intake, leisure-time physical activity, depression symptoms, chronic diseases, and body mass index. Simple and multiple linear regression analyses were performed, considering sampling weights and stratification by gender. **Results:** The mean MMSE scores for men and women were 25.15 ± 5.56 and 24.26 ± 5.68 , respectively ($p=0.009$). After adjustments, in women low fruit and

vegetable intake (≤ 4 servings/day) was independently associated with the lowest MMSE scores. No associations were found in men. Additionally, women's mean MMSE scores increased as their daily frequency of fruit and vegetable intake increased ($p=0.001$). **Conclusion:** Women with low fruit and vegetable intake according to the *World Health Organization* (WHO) have lower cognition scores. Regular intake of fruits, vegetables, and fish in exchange of fatty meats may be a viable public policy strategy to preserve cognition in aging.

Introduction

In Brazil the aging population is rapidly expanding driven by increased longevity.[1] Events associated with cognition are among the challenges of this development since even healthy aging is associated with loss of cognitive capacity stemming from functional and structural changes.[2] Loss of cognitive capacity is of concern because it impacts the independence, autonomy, and quality of life of these individuals.[3,4] Additionally, they can increase health care demands and costs[5] in Brazil's welfare system and social assistance programs.[6] Thus, monitoring and understanding cognition determinants are critical because they can guide public policies that help to preserve cognitive capacity.

Age is the main determinant of cognition.[4,7] However, gender[8,9,10,11] and exposure to different environmental factors, such as lower education levels and income, physical inactivity, depression symptoms, and lifelong dietary habits, may also have important implications.[8,12] Regular intake of fruits, vegetables, and fish has been reported to be protective for cognition.[13,14] The positive effect is attributed to the presence of nutrients, antioxidants, and bioactive compounds like vitamins E and C, carotenoids, and flavonoids in fruits and vegetables[15,16] and polyunsaturated fatty acids ($\omega 3$) in fish.[17] In contrast, fatty meats, sources of saturated fatty acids, have a negative impact on cognitive health.[18]

In 2003 a joint WHO/FAO[19] expert consultation group presented dietary recommendations for preventing chronic diseases. The recommendations include the consumption of five or more servings of fruits and vegetables per day (400-500g/day) and limited intake of saturated fats. The failure to meet the recommended intakes of fruit, vegetables, and fish and to avoid red meat with visible fat and chicken skin are indicators of unhealthy eating habits[20]. According to the

Brazilian Surveillance of Risk and Protective Factors for Chronic Diseases by Telephone Survey (Portuguese acronym, VIGITEL)[20], men and women have different eating habits.

In Brazil only two population-based studies[21,22] have investigated the association between fruit and vegetable intake and cognition in older adults. However, the studies were conducted in the Brazilian Southeast region and reflect the conditions of its population. Since Brazil's territorial dimensions and cultural, social, and economic diversities promote different eating habits,[23] this study aimed to assess the association between unhealthy dietary habits and cognition in older adults from Southern Brazil.

Methods

Study design

This cross-sectional study analyzed data from the household- and population-based epidemiological survey, "*Condições de saúde da população idosa do município de Florianópolis/SC: estudo de base populacional – EpiFloripa Idoso*," (Health conditions of older adults from the municipality of Florianópolis/SC: population-based study – *EpiFloripa Elderly*). The survey is a closed cohort of older adults conducted at four-year intervals. The first wave occurred in 2009-2010 and the second, in 2013-2014. The present study used data from the second wave.

The study was conducted in Florianópolis, capital of the state of Santa Catarina. Florianópolis is a coastal city located in the Brazilian South region. According to the United Nations Development Program (UNDP),[24] Florianópolis is the Brazilian state capital with the highest Human Development Index (HDI = 0.847), and the state of Santa Catarina ranks third (HDI = 0.774).

Population and sample

The study population consisted of male and female community dwellers aged 60 years or more living in a municipal urban area.

The first wave of the survey considered the following parameters: total population of 44,460 adults, 50% prevalence of unknown outcome, sampling error of 4%, design effect of two, and confidence interval of 95% (95%CI). The study included an extra 20% to compensate for losses and 15% to control for confounders. Hence, the calculated sample size of 1,599 individuals was increased to 1,911, and 1,705 individuals were effectively interviewed (response rate of 89.2%).[25]

For the second wave of the survey, 1,485 participants of the first edition were considered eligible. Eligibility considered 217 deaths, two older adult duplications, and one older adult with incompatible age in the 2009/2010 database. A total of 129 individuals refused to participate and 159 were lost; of these, 111 were not located, totaling 1,197 interviewees (response rate of 80.6%).

The *EpiFloripa Elderly* survey was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Santa Catarina under protocol number 329,650, issued on July 08, 2013 (CAAE: 16731313.0.0000.0121). All participants provided written informed consent.

Cognition – dependent variable

Cognition was measured by the *Mini-Mental State Examination* (MMSE) validated for older Brazilians.[26] The instrument's score ranges from 0 (least cognition) to 30 (most cognition) points. The results were presented as the total score.

Independent variables

The following were considered unhealthy eating habits: low intake of fruits, vegetables, and fish; and intake of red meat with fat and chicken skin. The questions were taken from the national survey VIGITEL.[20] The questions have good reproducibility[27] and reflect the true frequency of consumption of specific foods. However, they do not allow the quantitative assessment of food intake.

Habitual fruit and vegetable intake was investigated by the following questions: "On a regular day, how many times do you eat fruits?"; "On a regular day, how many times do you eat cooked vegetables?" The possible answers were: once a day; twice a day; and ≥ 3 times a day for fruits; and once a day (lunch or supper); and twice a day (lunch or supper) for vegetables. The fruit and vegetable intake frequencies were added and categorized as follows: ≤ 4 times a day (inadequate) and ≥ 5 times a day, as recommended by the WHO.[19]

Fish intake frequency was investigated by the following question: "On how many days a week do you eat fish (salmon, tuna, sardine, bluefish, trout, croaker, spotted sorubim, or trahira)?" An intake < 1 once a week was considered inadequate as recommended by the WHO.[19]

Habitual intake of red meat with fat and chicken skin was investigated by the following questions: "When you eat red meat (beef, pork, lamb, or kid) with fat, do you eat the fat?" (no, I remove excess

visible fat or I do not eat red meat with much fat; yes, I eat the fat); “When you eat chicken with skin, do you eat the skin?” (no, I always remove the skin or I do not eat pieces of chicken with skin; yes, I eat the skin or I eat chicken with skin).

Adjustment variables

Demographic and socioeconomic variables consisted of age, education level (in years of formal education), and family income per member in *reais* stratified by quartiles (1st quartile: \leq US\$ 304.34; 2nd quartile: US\$ 304.35 to US\$ 524.45; 3rd quartile: US\$ 524.46 to US\$ 1,152.00 or 4th quartile: \geq US\$ 1,152.01), considering the dollar exchange rate on November 21, 2013 (US\$ 2.30).

Lifestyle determinants included smoking status (smoker; ex-smoker + never smoked: nonsmoker); alcohol intake according to the *Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT)[28](moderate use + excessive use: alcohol user; alcohol non-user); and level of physical activity determined by the *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ):[29] < 150 minutes/week: insufficiently active; ≥ 150 minutes/week: physically active.

Health variables consisted of self-reported medical diagnosis of hypertension (HT), diabetes mellitus (DM), cardiovascular disease (CVD), and stroke (no; yes). Depression symptoms were verified by the *Geriatric Depression Scale – Short Form* (GDS-SF) with the following cut-off points: five/six (asymptomatic/symptomatic).[30] Nutritional status was classified according to *Body Mass Index* (BMI). Body weight and height were measured as recommended by Frisancho.[31] Body weight was measured by a portable digital scale with accuracy of 100 grams. Height was measured by a portable stadiometer with accuracy of 1 mm. The cut-off points were: BMI < 22 Kg/m² underweight; 22 \leq BMI < 27 Kg/m² normal weight; BMI ≥ 27 Kg/m² overweight as recommended by the *Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional* (SISVAN, Food and Nutrition Surveillance System).[32]

Statistical procedures

For the descriptive analysis, the variables were presented as means, standard deviations, frequencies, and proportions. The Student’s t-test and chi-square test verified gender-related differences.

The MMSE means and confidence intervals were calculated for the daily frequency of fruit and vegetable intake, using univariate analysis of the general linear model stratified by gender. The analyses were adjusted for age, education level, household income per member,

leisure-time physical activity, smoking status, alcohol intake, HT, DM, CVD, stroke, depression symptoms, and body mass index. The graphs were constructed by the software Microsoft Excel (2003).

The association between unhealthy eating pattern indicators and cognition was analyzed by simple and multiple linear regression, with the results presented as regression coefficient (β) and their respective 95%CI stratified by gender. Three multiple regression models were constructed for each indicator. Model 1: adjustment for age, education level, and household income per member; Model 2: adjustment for age, education level, household income per capita, leisure-time physical activity, smoking status, and alcohol intake; Model 3: adjustment for age, education level, household income per member, leisure-time physical activity, smoking status, alcohol intake, HT, DM, CVD, stroke, symptoms of depression, and body mass index. The variables age and education level entered the models as continuous and the others, as categorical.

The analyses considered the sampling weights and were performed using the complete sample resource of the software SPSS[®] 17.0. The significance level was set at 5% ($p \leq 0.05$) and the confidence interval at 95%.

Results

The study sample consisted of 1,197 older adults, of whom 778 (64.99%) were women. The mean ages of the women and men were 74.32 ± 7.35 years and 73.24 ± 7.15 years, respectively ($p < 0.001$). Men had higher mean education level in years (9.74 ± 6.53) than women (7.38 ± 5.20), a significant difference ($p < 0.001$). The mean MMSE score of 98.9% ($n=1,185$) of the sample was 24.57 ± 5.65 (range 0-30) because 12 individuals were not assessed. Men had higher mean MMSE score (25.15 ± 5.56), than women (24.26 ± 5.68) ($p=0.009$).

Table 1 shows the distribution of the participants according to the study variables and gender. Men had higher frequencies of poor habits than women, such as intake of meat with fat, alcohol intake, and tobacco use.

Women had significantly higher frequencies of HT, DM, stroke, depression symptoms, overweight, underweight, and physical activity insufficiency than men.

Tables 2 and 3 show the results of the association between the indicators of unhealthy eating habits and cognition in women and men, respectively.

Table 1. Sample characteristics stratified by gender. *EpiFloripa Elderly*, 2013-2014.

Variables	All		Men		Women		P
	n	%	N	%	n	%	
Fruit and vegetable intake							
≥ 5 times/day	381	32.2	125	30.4	256	33.2	0.334
≤ 4 times/day	799	67.8	285	69.6	514	66.8	
Fish intake							
≥ Once/week	632	51.1	228	52.6	404	50.3	0.364
< Once/week	563	48.9	189	47.4	374	49.7	
Intake of red meat with fat							
No	930	87	299	78	631	92.8	< 0.001
Yes	148	13	94	22	54	7.2	
Chicken skin intake							
No	982	89.7	311	83.3	671	93.4	< 0.001
Yes	122	10.3	67	16.7	55	6.6	
Household income per member							
4th quartile (highest)	298	24.9	126	19.6	172	22.9	< 0.001
3rd quartile	299	25.0	92	23.6	207	29.2	
2nd quartile	273	22.8	105	24.1	168	20.3	
1st quartile	325	27.2	93	32.7	292	27.6	
Smoking status							
Non-smoker	1112	92.8	375	89.6	737	94.8	0.006
Smoker	83	7.1	42	10.4	41	5.2	
Alcohol intake							
No	750	62.1	182	41.5	568	74.2	< 0.001
Yes	446	37.9	235	58.5	211	25.8	
Leisure-time physical activity							
Adequately active	608	50.8	252	64.4	356	77.5	< 0.001
Inadequately active	589	49.2	167	35.6	422	22.5	
Hypertension							
No	415	34.9	183	45.9	232	28.5	< 0.001
Yes	780	65.1	234	54.1	546	71.5	
Stroke							
No	1061	90.2	361	87.9	700	91.5	0.040
Yes	135	9.8	56	12.1	79	8.5	
CVD							
No	805	67.8	276	64.9	529	69.5	0.154
Yes	391	32.2	141	35.1	250	30.5	
DM							
No	895	76.3	331	81.4	564	73.3	0.014
Yes	301	23.7	86	18.6	215	26.7	
Depression symptoms							
No	906	80.9	334	84.3	572	79	0.011
Yes	223	19.1	62	15.7	161	21	
BMI							
Normal weight	417	36.2	170	43.1	247	32	0.008
Underweight	117	10.1	37	8.3	80	11.2	
Overweight	596	53.7	189	48.6	407	56.8	

Complex sample; Chi-square test. Significance level of 5% ($p \leq 0.05$).
CVD = cardiovascular disease ; DM = diabetes mellitus; BMI = body mass index

Table 2. Relationship between indicators of unhealthy food habits (inadequate food intake) and cognition in women. *EpiFloripa Elderly, 2013/2014.*

Inadequate intake:	<i>Crude analysis</i>			<i>Model 1</i>			<i>Model 2</i>			<i>Model 3(final)</i>		
	B	95%CI	P	B	95%CI	P	B	95%CI	P	β	95%CI	p
Fruits and vegetables	-1.934	-2.939; -0.929	<0.001	-1.148	-1.987; -0.309	0.008	-1.085	-1.980; -0.191	0.018	-1.004	-1.376; -0.631	<0.001
Fish	-1.107	-2.014; -0.199	0.018	-0.448	-1.172; 0.275	0.221	-0.255	-0.918; 0.409	0.448	0.073	-0.312; 0.458	0.708
Red meat with fat	0.702	-1.026; 2.429	0.421	-0.031	-1.656; 1.594	0.970	-0.167	-1.824; 1.490	0.841	0.171	-0.873; 1.216	0.745
Chicken skin	1.248	-0.034; 2.530	0.056	1.350	-0.042; 2.743	0.057	1.047	-0.290; 2.384	0.123	0.290	-0.756; 1.336	0.583

Complex sample, simple and multiple linear regression. Significance level of 5% ($p \leq 0.05$).

Inadequate intake defined as: Fruits and vegetables (≤ 4 servings/day); Fish ($< \text{once/week}$); Chicken skin (yes); Red meat with fat (yes).

Crude analysis. Model 1: Crude analysis, age, education level, and household income per member. Model 2: Crude analysis, age, education level, and household income per member, smoking status, alcohol intake, and leisure-time physical activity. Model 3 (final): Crude analysis, age, education level, and household income per member, smoking status, alcohol intake, leisure-time physical activity, DM, HT, CVD, stroke, depression symptoms, and BMI.

Table 3. Relationship between indicators of unhealthy food habits (inadequate food intake) and cognition in men. *EpiFloripa Elderly, 2013/2014.*

Inadequate intake:	<i>Crude analysis</i>			<i>Model 1</i>			<i>Model 2</i>			<i>Model 3(final)</i>		
	B	95%CI	P	B	95%CI	P	B	95%CI	P	β	95%CI	p
Fruits and vegetables	0.639	-1.096; 2.374	0.446	1.449	0.019; 2.880	0.047	1.545	0.071; 3.020	0.040	0.298	-0.393; 0.968	0.380
Fish	-1.078	-2.398; 0.243	0.108	-0.407	-1.568; 0.755	0.488	-0.350	-1.501; 0.801	0.547	-0.441	-1.059; 0.177	0.160
Red meat with fat	0.149	-1.303; 1.601	0.839	0.642	-0.675; 1.959	0.335	0.699	-0.609; 2.006	0.291	0.505	-0.415; 1.424	0.278
Chicken skin	-0.692	-2.814; 1.430	0.518	0.228	-1.263; 1.719	0.762	0.078	-1.245; 1.401	0.907	0.008	-1.103; 1.120	0.988

Complex sample, simple and multiple linear regression. Significance level of 5% ($p \leq 0.05$).

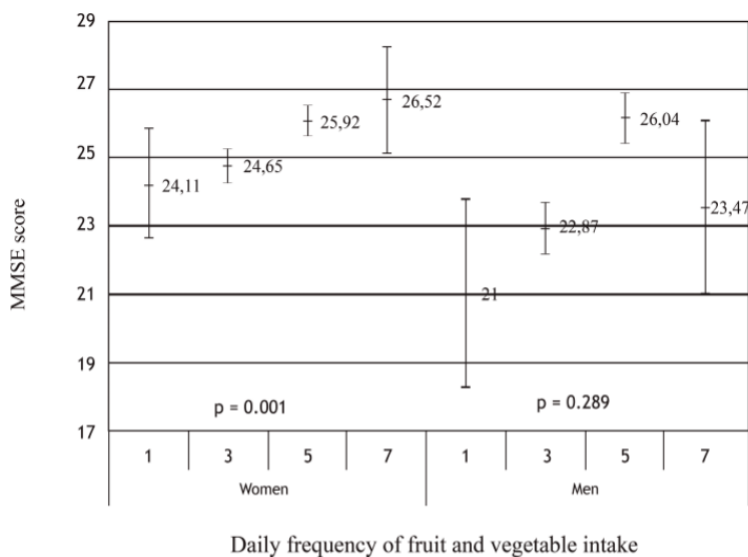
Inadequate intake defined as: Fruits and vegetables (≤ 4 servings/day); Fish ($< \text{once/week}$); Chicken skin (yes); Red meat with fat (yes).

Crude analysis. Model 1: Crude analysis, age, education level, and household income per member. Model 2: Crude analysis, age, education level, and household income per member, smoking status, alcohol intake, and leisure-time physical activity. Model 3(final): Crude analysis, age, education level, and household income per member, smoking status, alcohol intake, leisure-time physical activity, DM, HT, CVD, stroke, depression symptoms, and BMI.

In women crude analysis of fruit and vegetable intake (≤ 4 times/day) and fish ($<$ once a week) were associated with the lowest MMSE scores. After adjustments, the variable fruit and vegetable intake (≤ 4 servings/day) remained associated with lower MMSE scores. In the final model, low intake of fruits and vegetables reduced the MMSE score by -1.004 (-1.376; -0.631) points (Table 2).

Although an association was found between fruit and vegetable intake (≤ 4 times/day) and MMSE score in Models 1 and 2, the association disappeared in the final model (Table 3).

Univariate analysis showed positive interaction between MMSE score and the daily frequency of fruit and vegetable intake in women ($p=0.001$) “Fig 1”.



“Fig 1”. Univariate analysis of MMSE means and confidence intervals according to the daily frequency of fruit and vegetable intake for both genders.

Discussion

The results showed that although men have higher MMSE scores, the independent association between inadequate fruit and vegetable intake (≤ 4 times/day) and lower MMSE scores occurred only in

women. Additionally, the daily frequency of fruit and vegetable intake presented a positive interaction with women's MMSE score.

Higher cognition scores in men are consistent with other national[8,9] and foreign[10,11] studies. However, other studies found lower MMSE scores in men.[21,33]

The study analyses were stratified by sex as men and women have specific biological characteristics that may partly explain differences in cognition.[34] Factors such as age, social determinants such as education level and income,[4,8] physical inactivity, depression symptoms,[35] chronic diseases,[36] smoking status, alcohol intake, and genetic factors[8,37] also explain the variation in cognition, so their combined effect may be greater than in isolation.

The study showed that men had a higher frequency of poor habits and lower frequencies of diseases, overweight, underweight, depression symptoms, and mean age. They also had higher education level and income, which may have contributed to their MMSE score.

There was a high prevalence of inadequate fruit and vegetable intake according to the WHO recommendations[19] regardless of gender. These results corroborate with those of the *Brazilian Family Budget Survey* (Portuguese acronym POF) 2008-2009. POF found that less than 10% of the general population had adequate fruit, vegetable, and legume intakes according to the WHO[19] and Brazilian Food Guide.[23]

In women inadequate fruit and vegetable intake was associated with lower cognitive scores. This association persisted after adjustment for the control variables. Additionally, the MMSE score presented a significant positive interaction with the daily frequency of fruit and vegetable intake in women. These results have not been found for men. The higher mean values of MMSE for men compared with women may explain the lack of association for them.

A Brazilian study of 1,558 older adults from Minas Gerais state found that fruit and vegetable intake below five servings a week was associated with lower MMSE scores (OR=1.94; 95%CI 1.46 to 2.59).[21] Moreover, a study conducted in São Paulo found that fruit and vegetable intake (≥ 5 servings/day) was associated with a smaller prevalence of compromised cognition in older adults from lower-income areas (OR = 0.53; 95% CI 0.31 to 0.89).[22] Concordantly, a Chinese study found that adequate fruit and vegetable intake was associated with lower risk of compromised cognition in women (OR = 0.73; 95% CI 0.54 to 1.00).[38] In studies of Chen et al[33]. and Wang et al[39] lower intakes of vegetables and/or legumes were associated with cognitive

impairment, and regular fruit intake was not associated with outcome. Possible explanations for these apparently different results is supported by the fact that vegetables seem to have a higher amounts of vitamin E. Leafy green and vegetables are also usually consumed with added fats, which increase the absorption of vitamin E, and carotenoids and flavonoids[15].

The most accepted hypothesis to explain the protective effect of fruits and vegetables is the combination of fibers, antioxidant components, vitamins C and E, carotenoids, and other bioactive components, like flavonoids[16,40,41]. The potential effect of antioxidants involves the suppression of inflammation and injury of neuronal cells, and the promotion of cognition[42].

The study results indicate the need of compliance with the recommended fruit and vegetable intake, even in this group, living in an economically favorable area. It is possible that the consumption of fruits and vegetables (≥ 5 times daily) may have protective effects on cognition of older adults living in economically vulnerable areas.

A fish intake estimate of $<$ once a week can be considered high in this population. Florianopolis is an island, so availability and access to fish are favored by its location and local fishing culture. In women, only simple analysis found an association between fish intake $<$ once a week and MMSE score.

Similar to this finding, the prospective study of 3,294 older French, “*Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals Study*” (SUVIMAX),[43] did not find an association between higher fish intake and global cognitive function measured by the MMSE. On the other hand, cognitive impairment was less frequent in older adults who consumed fish regularly in the 13 years prior to the assessment (OR = 0.72; 95%CI 0.56 to 0.92). Additionally, the “*Cardiovascular Health Study - Cognition Study*” (CHS-CS) found that older adults who consumed fish four or more times a week had higher MMSE scores.[44]

The frequency of older adults who reported regularly eating red meat with visible fat or chicken without removing the skin was similar and higher in men than in women. A similar result was found by the VIGITEL study, conducted in Brazilian state capitals and the Federal District: roughly 20% of individuals aged 65 years or more ate fatty meats regularly; intake frequency was higher in men (28.0%) than in women (13.9%).[45] The different intakes by gender may be related to their social roles, where women have higher nutrition knowledge than men.[46] The present study did not find associations between the habitual intake of fatty meats and MMSE for either gender.

Although the study results did not find an association between the intake of fish and/or fatty meats and cognition, a diet high in fish and low in fatty meats is recommended for older Brazilians[47] and by the WHO's report on diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases.[19] Fish is a source of linolenic polyunsaturated fatty acids,[48] so regular intake may protect cognition in old age.[14,17,49,50] Inversely, regular fatty meat intake has been pointed out as a risk factor for cognitive health due to the presence of saturated fatty acids.[14,47] The lack of association between fish and cognition, as well as between fatty meats and cognition, may be due to the absence of quantitative food intake assessment.

This study has limitations and strengths. One limitation is the instrument. Although the MMSE is a widely used screening tool in epidemiological studies, it is influenced by educational level. In Brazil different cut-off points are proposed for individuals with low education levels,[7,51,52,53] resulting in conflicting results when administered to the same population. Therefore, in the absence of consensus of an optimal cut-off point, this study considered the MMSE a continuous variable, which may also be a limitation.

Another limitation is the use of simple questions for assessing food intake frequency. These are used annually by the nationwide VIGITEL study, which only investigates current food intake frequency and some protective factors for chronic diseases. Although it has good reproducibility; it does not allow the quantitative assessment of food intake or adjustment for total caloric intake. Future studies should assess eating habits using a quantitative approach. A final limitation is the specification of fish species (salmon, tuna, sardine, bluefish, trout, croaker, spotted sorubim, or trahira), excluding the consumption of other species, such as mullet, available in Florianópolis.

The strengths are the representativeness of the sample and the methodological cogency in all stages of the *EpiFloripa Elderly* study. This study provides the first estimates of the association between food intake indicators and cognition in older community dwellers from Florianópolis. Thus, the results may contribute to the understanding of cognition-related factors and to the promotion of public health strategies for older adults.

Given the socioeconomic reality of Florianópolis, which has high HDI[24], we suggest caution when extrapolating the results to older adults from other Brazilian urban centers and other middle-income countries. The cultural, social, and economic diversities of different populations distinctively determine education level, occupation, income,

and health behaviors, all which impact cognition. Hence, the study results reflect the particularities of older adults from Florianópolis.

Conclusion

This study shows that women who did not have adequate fruit and vegetable intake according to the WHO had lower MMSE scores. In men lower mean age and higher education levels and income provide evidence that biological and social factors are strong determinants of cognition.

The results indicate a need to prioritize public health policies in Florianópolis that value healthy lifestyles in order to preserve cognitive capacity.

Recognizing the Brazilian financial and structural limitations, simple and inexpensive actions that encourage fruit, vegetable, and fish intake in place of fatty meats should be presented to the Brazilian population to improve cognition.

Acknowledgements

We would like to thank the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) and Florianópolis Health Authority staff for their useful help with the practical aspects of the study.

References

1. Brasil. Ministério da Saúde. Atenção à saúde do idoso: aspectos conceituais. Brasília: Ministério da saúde. 2012; 98 p. Available: <http://apsredes.org/site2012/wp-content/uploads/2012/05/Saude-do-Idoso-WEB1.pdf>
2. Davies SW, Dennis NA, Buchler NG, White LE, Madden DJ, Cabeza R. Assessing the effects of age on long white matter tracts using diffusion tensor tractography. 2009; 46(2): 530–541.
3. Campolina AG, Adami F, Santos JLF, Lebrão ML. A transição de saúde e as mudanças na expectativa de vida saudável da população idosa: possíveis impactos da prevenção de doenças crônicas. Cad. Saúde Pública. 2013; 29(6): 1217-1229.
4. Andrade CD, Corona LP, Lebrão ML, Duarte YAO. Life expectancy with and without cognitive impairment among Brazilian older adults. Archives of Gerontology and Geriatrics. 2014; 58: 219-225.

5. World Health Organization. Envelhecimento ativo: uma política de saúde. World Health Organization: Tradução Suzana Gontijo. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005, 60 p. Available:http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/envelhecimento_ativo.pdf
6. Veras, R. Envelhecimento populacional contemporâneo: demandas, desafios e inovações. *Rev Saúde Pública*. 2009; 43(3): 548-54.
7. Scazufca M, Almeida OP, Vallada HP, Tasse WA, Menezes PR. Limitations of the Mini-Mental State Examination for screening dementia in a community with low socioeconomic status Results from the Sao Paulo Ageing & Health Study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009; 259: 8-15.
8. Soares LM, Cachioni M, Falcão DV, Batistoni SS, Lopes A, Neri AL, et al. Determinants of cognitive performance among community dwelling older adults in an impoverished sub-district of São Paulo in Brazil. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2012; 54(2): 187-192.
9. Holz AW, Nunes BP, Thumé E, Lange C, Facchini LA. Prevalência de déficit cognitivo e fatores associados entre idosos de Bagé, Rio Grande do Sul, Brasil. *Rev Bras Epidemiol*. 2013; 16(4): 880-888.
10. Han C, Jo SA, Jo I, Kim E, Park MH, Yeonwook K. An adaptation of the Korean mini-mental state examination (K-MMSE) in elderly Koreans: Demographic influence and population-based norms (the AGE study). *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2008; 47: 302-310.
11. Gao MY, Yang M, Kuang WH, Qiu PY. Factors and validity analysis of Mini-Mental State Examination in Chinese elderly people. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2015; 47(3): 443-449.
12. Cardoso BR, Cominetti C, Cozzolino SMF. Importance and management of micronutrient deficiencies in patients with Alzheimer's disease. *Clinical Interventions in Aging*. 2013; 8: 531-542.
13. Bernstein M, Franklin R, Munoz N. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Food and Nutrition for Older Adults: Promoting Health and Wellness. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2012; 112: 1255-1277.
14. Torres SJ, Lauteschlager NT, Wattanapenpaiboon N, Greenop K, Beer C, Flicker, L, et al. Dietary patterns are associated with

- cognition among older people with mild cognitive impairment. *Nutrients*. 2012; 4: 1542-1551.
15. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS. Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology* 2006;67:1370–1376.
 16. Loef M, Walach H. Fruit, vegetables and prevention of cognitive decline or dementia: a systematic review of cohort studies. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*. 2012; 16(7): 627- 630.
 17. Morris MC, , Evans DA; , Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS. Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. *Arch Neurol*. 2005; 62: 1849-1853.
 18. Parrot MD, Shatenstein B, Ferland G, Payette H, Morais JA, Belleville S, et al. Relationship between diet quality and cognition depends on socioeconomic position in healthy older adults. *J. Nutr*. 2013; 143: 1767-1773.
 19. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. WHO Technical Report Series 916. Geneva. 2003.
 20. Brasil. Ministério da Saúde. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL): estimativas sobre frequência e distribuição sócio-demográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 Estados brasileiros e no Distrito Federal em 2011. Brasília, Ministério da Saúde. 2012; 136 p.
 21. Valle EA, Castro-Costa E, Firmo JO, Uchoa E, Lima-Costa MF. A population-based study on factors associated with performance on the Mini-Mental State Examination in the elderly: the Bambuí Study. *Cad. Saúde Pública*. 2009; 25: 918–926.
 22. Pastor-Valero M, Viebig RF, Menezes PR, Silva SA, Vallada H, Sczufca M. Education and WHO recommendations for fruit and vegetable intake are associated with better cognitive function in a disadvantaged Brazilian elderly population: a population-based cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2014; 9(4): 1-11
 23. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil. Coordenação de Trabalho e Rendimento. Rio de Janeiro: IBGE. 2011, 150 p. Available: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevi da/pof/2008_2009_analise_consumo/pofanalise_2008_2009.pdf

24. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD). Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil, 2013. Disponível: <http://www.pnud.org.br/arquivos/idhm-do-brasil.pdf>
25. Zattar LC, Boing AF, Giehl MWC, D'Orsi E. Prevalência e fatores associados à pressão arterial elevada, seu conhecimento e tratamento em idosos no sul do Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro. 2013; 29(3): 507-521.
26. Bertolucci PHF, Brucki SMD, Campacci, SR, Juliano, Y. O Mini Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arq. Neuropsiquiatr.* 1994; 52(1): 1-7.
27. Monteiro CA, Moura EC, Jaime PC, Claro RM. Validade de indicadores do consumo de alimentos e bebidas obtidos por inquérito telefônico. *Rev Saúde Pública.* 2008; 42 (4): 582-589.
28. Babor TF, Higgins-Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG. AUDIT – The Alcohol Use Disorders Identification Test: guidelines for use in primary care. 2nd Ed. Geneva: World Health Organization; 2001.
29. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003; 35(8):1381-95.
30. Almeida OP, Almeida SA. Confiabilidade da versão brasileira da Escala de depressão geriátrica. *Arq. Neuropsiquiatr.* 1999; 57(2): 421-426.
31. Frisancho AR. New standards of weight and body composition by frame size and height for assessment of nutritional status of adults and the elderly. *American Journal of Clinical Nutrition.* 1984; 40: 808-813.
32. Brasil. Ministério da Saúde. Vigilância alimentar e nutricional - Sisvan: orientações básicas para a coleta, processamento, análise de dados e informação em serviços de saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2004. Available: http://189.28.128.100/nutricao/docs/geral/orientacoes_basicas_sisvan.pdf ÉCNI
33. Chen X, Huang Y, Cheng HG. Lower intake of vegetables and legumes associated with cognitive decline among illiterate elderly Chinese: a 3-year cohort study. *The Journal of Nutrition, Health & Aging.* 2012; 16(6): 549-552.
34. Li R, Singh M. Sex differences in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroendocrinology.* 2014; 35: 385–403.

35. Chang SL, Tsai AC. Gender differences in the longitudinal associations of depressive symptoms and leisure-time physical activity with cognitive decline in ≥ 57 year-old Taiwanese. *Preventive Medicine*. 2015; 77: 68–73.
36. Wang Y, Song M, Yu L, Wang L, Na C, Xun S, et al. (2015) Mild Cognitive Impairment: Vascular Risk Factors in Community Elderly in Four Cities of Hebei Province, China. *PLoS ONE*. 2015; 10(5): 1-12.
37. Eshkoor SA, Hamid TA, Mun CY, Kyun C. Mild cognitive impairment and its management in older people. *Clinical Interventions in Aging*. 2015; 10: 687–693.
38. Chan R, Chan D, Woo J. A cross sectional study to examine the association between dietary pattern and cognitive impairment in older Chinese people in Hong Kong. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*. 2013; 17(9): 757-765.
39. Wang Z, Dong B, Zeng G, Li J, Wang W, Wang B, et al. Is there an association between mild cognitive impairment and dietary pattern in Chinese elderly? Results from a cross-sectional population study. *BMC Public Health*. 2010; 10:595
40. Ye X, Bhupathiraju SN, Tucker KL. Variety in fruit and vegetable intake and cognitive function in middle-aged and older Puerto Rican adults. *British Journal of Nutrition*. 2013; 109: 503–510.
41. Fèart C, Samieri B, Barberger-Gateau A, Barberger-Gateau P. Potential benefits of adherence to the Mediterranean diet on cognitive health. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2013; 72: 140–152.
42. Wärnberg J, Gomez-Martinez S, Romeo J, Díaz LE Marcos A. Nutrition, inflammation, and cognitive function. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2009; 115: 164–175.
43. Kesse-Guyot E, Péneau S, Ferry M, Jeandel C, Hercberg S, Galan P. Thirteen-year prospective study between fish consumption, long-chain n-3 fatty acids intakes and cognitive function. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*. 2011; 15(2): 116-120.
44. Raji CA, Erickson KI, Lopes OL, Kuller LH, Gach HM, Thompson PM, et al. Regular fish consumption and age-related brain gray matter loss. *American Journal of Preventive Medicine*. 2014; 47(4): 444–451.
45. Brasil. Ministério da Saúde. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL): estimativas sobre frequência e distribuição sócio-demográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas

- nas capitais dos 26 Estados brasileiros e no Distrito Federal em 2013. Brasília: Ministério da Saúde. 2014; 164p. Available: <https://biavati.files.wordpress.com/2014/05/vigitel-2013.pdf>
46. Kiefer I, Rathmanner T, Kunze M. Eating and dieting differences in men and women. *J Men's Health Gend.* 2005; 2 (2):194-201.
 47. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Alimentação saudável para a pessoa idosa: Um manual para profissionais de saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010; 36p. Available: <http://www.duquedecaxias.rj.gov.br/portal/Midia/DESANS/documentos/saude/documentos/Idosa.pdf>. Brasil.
 48. Tur JA, Bibiloni MM, Sureda A, Pons A. Dietary sources of omega 3 fatty acids: public health risks and benefits. *Br J Nutr.* 2012; 107: 23-52.
 49. Titova OE, Sjögren P, Brooks SJ, Kullberg J, Ax E, Kilander L, et al. Dietary intake of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids is linked to gray matter volume and cognitive function in elderly. *Age.* 2012; 35: 1495–1505.
 50. Titova OE, Ax E, Sjögren P, Brooks SJ, Cederholm T, Kilander L, et al. Mediterranean diets habits in older individuals: Association with cognitive functioning and brain volumes. *Experimental Gerontology.* 2013; 48: 1443-1448.
 51. Almeida OP. Mini Exame do Estado Mental e o diagnóstico de demência no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr.* 1998; 56: 605-612.
 52. Caramelli P, Herrera JE, Nitrini R. O Mini Exame do Estado Mental no diagnóstico de demência em idosos analfabetos. *Arq Neuropsiquiatr.* 1999; 57(11): 7-12.
 53. Lourenço RA, Veras RP. Mini exame do estado mental: características psicométricas em idosos ambulatoriais. *Rev Saúde Pública.* 2006; 40:712-71.

6.2 ARTIGO SUBMETIDO AO PERÍODICO EUROPEAN JOURNAL OF NUTRITION

O manuscrito foi formatado segundo as regras de submissão do periódico científico European Journal of Nutrition (EJN).

Vitamin B₁₂, folic acid, and cognitive function in older adults from Southern Brazil **Vitamins and cognition in older adults**

Vivian Francielle França^{1,2*}; Aline Rodrigues Barbosa³; Eleonora d'Orsi⁴

¹Doctoral student. Federal University of Santa Catarina, Graduate program in nutrition, Florianopolis, Brazil.

²Department of Nutrition, University Paranaense, Francisco Beltrão, Brazil.

³Doctor. Federal University of Santa Catarina, Department of Physical Education, Sports Center, Graduate program in nutrition, Florianopolis, Brazil.

⁴Doctor. Federal University of Santa Catarina, Department of Public Health, Graduate program in collective health, Florianopolis, Brazil.

Abstract

The objective of the present study was to evaluate whether any combination of serum vitamin B₁₂ and folic acid is a better biochemical indicator of probable cognitive deficit in older adults from the Brazilian south than either one. This cross-sectional study uses data from the second wave of a cohort study (2013-2014). A total of 590 older adults (386 women) aged more than 60 years were included. The dependent variable was cognitive function, measured by the Mini-Mental State Examination (MMSE), and the independent variables were serum levels of vitamin B₁₂ and folic acid. The data were adjusted for age, education level, income, smoking status, alcohol intake, food intake, leisure-time physical activity, depression symptoms, chronic diseases, and body mass index. Logistic regression analyses were performed considering the sampling weights. High serum folic acid protected against probable cognitive deficit (OR: 0.038; 95%CI 0.004; 0.374). When folic acid was kept as a continuous variable, increases in folic acid level reduced the

risk of probable cognitive deficit (OR: 0.856; 95%CI 0.760; 0.964). The combination of excess serum folic acid and normal serum vitamin B₁₂ did not protect against or increase the risk of probable cognitive deficit. The combination of B₁₂ and folic acid was not a better predictor of probable cognitive deficit than either one, and did not predict probable cognitive deficit. Serum folic acid should remain within the normal range, avoiding an excess, since it was not possible to clarify the impact of the combination of high folic acid and low vitamin B₁₂ on the cognitive function of these older adults.

Introduction

Vitamins B₉ (folic acid) and B₁₂ participate in methylation reactions in the brain, which are essential for cognitive function.[1,2] Cross-sectional[3] and longitudinal[4] studies have found associations between deficiencies of vitamin B₁₂ and folic acid and worse cognitive function in older adults.

Vitamin B₁₂ deficiency is common in older adults,[5] but folic acid deficiency is less common in certain populations because of compulsory folic acid fortification.[6] The causes of vitamin B₁₂ deficiency include inadequate dietary intake, low level of intrinsic factor,[7] low absorptive capacity,[8] drug interactions, and alcohol intake.[9] Also, the socioeconomic characteristics of a population, such as income and education level, may hinder intake because they shape food choices and health behaviours.[10] A study conducted in the United States has found that compulsory folic acid fortification reduced the rate of folic acid deficiency and increased its serum level in the population.[11]

In the last years, concern has been raised about the safety of compulsory folic acid fortification for older adults with vitamin B₁₂ deficiency because vitamin B₁₂ deficiency combined with high serum folic acid increases cognitive deficit.[12,13,14] However, Doets et al.[15] found that the combination of the lowest quartile of serum vitamin B₁₂ and the highest quartile of folic acid was associated with a lower risk of cognitive deficit in older adults.

Brazilian studies on the impact of folic acid fortification on biochemical parameters and cognitive function have not been found even though the introduction of folic acid fortification occurred more than a decade ago.

In this context, the objective of this study was to investigate whether any combination of serum vitamin B₁₂ and folic acid is a better

predictor of the risk of probable cognitive deficit in older adults from the Brazilian south than either vitamin.

Methods

Study design

This study used data from a closed cohort of older adults called: "*Condições de saúde da população idosa do município de Florianópolis/SC: estudo de base populacional – EpiFloripa Idoso*" (Health conditions of older adults from the municipality of Florianópolis/SC: population-based study – EpiFloripa Older Adult). The survey *EpiFloripa Idoso* is population and household based. The first wave of the survey was conducted in 2009-2010 and the second wave, in 2013-2014. This study used data from the second wave.

The present study was conducted in Florianópolis, capital of the state of Santa Catarina, a coastal city located in the Brazilian south. Florianópolis has a high socioeconomic status compared with the rest of the country. The capital has the highest Human Development Index (HDI = 0.847) of all Brazilian capitals and the state of Santa Catarina ranks third among all Brazilian states (HDI = 0.774).[16]

Population and sample

The study included community-dwelling males and females aged 60 years or more from Florianópolis.

In the first wave of the survey, sample size was calculated using the following parameters: a total older adult population of 44,460; 50% prevalence of unknown outcome; sampling error of four percentage points; design effect equal to two; and confidence interval of 95% (95%CI). An extra 20% was added to compensate for losses and another 15%, for the study of associations. The desired sample size was 1,599 individuals, which was expanded to 1,911 due to sufficient funds; of these, 1,705 were effectively interviewed, resulting in a response rate of 89.2%.[17]

The second wave of the survey considered eligible 1,485 participants of the first wave. Eligibility excluded 217 deaths, two duplicates, and one individual whose age was incompatible with the study in the 2009/2010 databank. A total of 129 individuals refused to participate and 159 were lost to follow-up; of these, 111 could not be found. Therefore, 1,197 individuals were interviewed, representing a response rate of 80.6%.

All participants of the second wave were invited to provide a blood sample for the biochemical tests. The invitation was made to the participant or their guardians during the interview or by telephone. Blood was collected at the Anthropometry Laboratory of the Department of Nutrition of the Federal University of Santa Catarina (UFSC) during a scheduled visit.

The study *EpiFloripa Idoso* was approved by the Research Ethics Committee of UFSC, number 329,650 issued on July 08, 2013 (CAAE: 731313.0.0000.0121). All participants signed an informed consent form.

Cognitive function – dependent variable

Cognitive function was determined by the Mini Mental State Examination (MMSE). The classification used education level to define the cut-off points, namely 14/15 for people without any formal education and 17/18 for people with some formal education.[18] The older adults were categorized as ‘probable cognitive deficit’ and ‘absence of cognitive deficit.’

Independent variables

Blood was collected after a fast of 8 to 12 hours to measure serum levels of vitamin B₁₂ and folic acid. A certified professional collected blood by venepuncture using a vacutainer tube with separator gel to separate the serum. The tubes were placed in a cooler and transported to the Laboratory of Clinical Analysis of the University Hospital of UFSC. The samples were then centrifuged at 3000 rpm for 15 minutes. The automatic system Immulite 2000 Systems by Siemens® determined the serum levels of the two vitamins. Vitamin B₁₂ level was measured by competitive chemiluminescent enzyme-linked immunosorbent assay and folic acid, by competitive immunoassay.

Serum vitamin B₁₂ was expressed as pg/mL and serum folic acid, as ng/mL. In the analyses of independent association between serum vitamin B₁₂, folic acid, and cognitive function, the vitamins were analysed in two ways, as categorical variables, since they better represent the serum status of both vitamins and facilitate result interpretation, and as continuous variables to preserve the magnitude of the relationships between the variables.[19] In the analyses of association between any combination of serum vitamin B₁₂ and folic acid, and cognitive function, the biochemical variables were categorized.

The cut-off points used for folic acid status were: <3 ng/mL (deficiency); ≥ 3 -17 ng/mL (normal); ≥ 18 ng/mL (high); and for vitamin B₁₂ status, the cut-off points were: <193 pg/mL (deficiency); ≥ 193 -982 pg/mL (normal); and ≥ 983 pg/mL (high).[20] The study combinations were: normal folic acid and vitamin B₁₂; normal folic acid and vitamin B₁₂ deficiency; normal folic acid and high vitamin B₁₂; high folic acid and normal vitamin B₁₂; high folic acid and vitamin B₁₂ deficiency; and high folic acid and vitamin B₁₂.

Adjustment variables

The sociodemographic variables were: age, education level (completed years of formal education), and family income per member in *reais* stratified into income up to US\$ 524.45; or income equal to or above US\$ 524.46. At the time of data collection, the exchange rate was R\$ 2.30 for US\$ 1.00.

The lifestyle variables were: smoking status (smoker or non-smoker); alcohol intake (consumes or does not consume) according to the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT);[21] and leisure-time physical activity (yes or no) measured by the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)[22] (≥ 150 minutes/week: yes).

Food intake: habitual frequency of fruit and vegetable intake, which was categorized as ≤ 4 times a day (inadequate) and ≥ 5 times a day, as recommended by the World Health Organization (WHO).[23] Habitual frequency of fish intake (salmon, tuna, sardine, anchovy, trout, corvina, cero, or trahira) was considered inadequate when less than once a week, as recommended by the WHO.[23] Habitual intake of red meat with fat and chicken with skin was investigated by the following questions: "When you are served red meat with fat (beef, pork, mutton, or goat meat), do you usually eat the fat?" (no, I remove the excess fat or I do not eat red meat with fat; yes, I eat the fat); "When you are served chicken with skin, do you usually eat the skin?" (no, I remove the skin or I do not eat chicken with skin; yes, I eat the skin).

The health-related variables were: self-reported medical diagnosis of high blood pressure (HBP), diabetes mellitus (DM), cardiovascular disease (CVD), and stroke (no; yes). Depression symptoms were investigated by the Geriatric Depression Scale (Short Form) with cut-off points of five/six (without symptoms; with symptoms).[24] Body weight and height were measured as recommended by Frisancho.[25] Bedridden or older adults or wheelchair users were not assessed. Nutritional status classification was based on body mass index (BMI) as follows: underweight when $BMI < 22$ kg/m²; normal weight when

$22 \leq \text{BMI} < 27 \text{ kg/m}^2$; and excess weight when $\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$, as recommended by the Food and Nutritional Surveillance System (SISVAN).[26]

Statistical Procedure

The descriptive analysis of the variables included the mean, standard deviation, frequency, and proportion. The differences between probable cognitive deficit and absence of cognitive deficit were compared by the chi-square test (qualitative variables) or by the Student's t-test (quantitative variables) for independent samples.

The independent association between serum vitamin B₁₂ and folic acid (categorical and continuous variables) and cognitive function was investigated by binary logistic regression, and the results were expressed as odds ratios (OR) and their respective 95%CI. Crude analysis was performed for each vitamin followed by three adjusted logistic regression models: Model 1) adjusted for age, gender, education level, and family income per member. Model 2) variables of Model 1 plus leisure-time physical activity, smoking status, alcohol intake, fruit and vegetable intake, fish intake, red meat with fat, and chicken with fat. Model 3) variables of Model 2 plus HBP, DM, CVD, stroke, depression symptoms, and BMI. The variables age and education level entered the models as continuous variables and the other variables, as categorical variables.

The association between any combination of serum vitamin B12 and folic acid (categorical variables) and cognitive function was investigated by binary logistic regression, and the results were expressed as OR and their respective 95%CI. Crude and adjusted analyses were conducted as described in the models above.

The analyses, which took into account the sampling weights, were performed using the complex sample feature of the software SPSS® 17.0. The significance level was set at 5% ($p \leq 0.05$) and the confidence interval, at 95%.

Results

The study included 590 individuals with a mean age of 72.33 ± 6.38 years. Women prevailed (65.2%). The prevalence of probable cognitive deficit was 4.1% (n=24).

Table 1 shows the sample characteristics by cognitive function. Participants with probable cognitive deficit had significantly lower income and higher frequency of depression symptoms than individuals

without cognitive deficit. The study food intake variables were not associated with cognitive function.

The mean ages of the older adults with and without probable cognitive deficit were 79 ± 8.1 years and 72.07 ± 6.16 years, respectively ($p=0.001$). Older adults with probable cognitive deficit had lower level of formal education (3.09 ± 3.07 years) than those without probable cognitive deficit (8.10 ± 5.76 years) ($p<0.001$). Individuals with and without probable cognitive deficit had similar levels of vitamin B₁₂ (448.08 ± 242.41 pg/mL and 434.57 ± 220.71 pg/mL, respectively) ($p=0.795$). However, individuals with probable cognitive deficit had significantly lower serum folic acid (10.77 ± 5.4 ng/mL vs. 13.28 ± 4.92 ng/mL) ($p=0.028$).

With respect to the biochemical variables, 0.2% ($n=1$) of the older adults had folic acid deficiency (<3 ng/mL) against 18.6% ($n=110$) with high serum folic acid (≥ 18 ng/mL). For serum vitamin B₁₂, 7.3% ($n=43$) of the older adults were deficient (<193 pg/mL) and 4.2% ($n=25$) had high levels (≥ 983 pg/mL). The category 'serum folic acid deficiency' was excluded from the analyses (Table 1).

Table 2 shows that high folic acid protected against probable cognitive deficit after the final adjustment (OR: 0.038; 95%CI 0.004; 0.374). When maintained as a continuous variable, high folic acid reduced the risk of probable cognitive deficit in the crude analysis (OR: 0.891; 95%CI 0.809; 0.980), which persisted until the final adjustment (OR: 0.856; 95%CI 0.760; 0.964). No association was found between serum vitamin B₁₂ and cognitive function (Table 2).

The combination of high folic acid (≥ 18 ng/mL) and normal vitamin B₁₂ (≥ 193 - 982 pg/mL) ($n=101$) protected against probable cognitive deficit after adjustment for the variables of model three (OR: 0.188; 95%CI 0.085; 0.416), but protection was not maintained after adjustment for the final model (OR: 0.414; 95%CI 0.139; 1.236) (Table 3).

The combination of high serum folic acid (≥ 18 ng/mL) and vitamin B₁₂ deficiency (<193 pg/mL) was present in five participants, so its association with cognitive function could not be determined. The same occurred for the combination of high serum folic acid (≥ 18 ng/mL) and vitamin B₁₂ (≥ 983 pg/mL). The combination of normal serum folic acid (≥ 3 - 17 ng/mL) and high serum vitamin B₁₂ (≥ 983 pg/mL) was found in 19 individuals, thus its association with cognitive function could not be determined.

Discussion

The results show that high serum folic acid resulted in lower risk of probable cognitive deficit after the final adjustment. As a continuous variable, increases in folic acid level reduced the risk of probable cognitive deficit. The combination of high folic acid and normal vitamin B12 did not protect against or pose risk of probable cognitive deficit. This combination was not better than either vitamin to predict probable cognitive deficit, and they did not predict probable cognitive deficit.

The estimated prevalence of probable cognitive deficit in the present study was 4.1%, similar to the 4.4% found by Sczufca et al.[18] and lower than the 6.9% found by Lebrão et al.[27] in studies using similar MMSE cut-off points conducted in older adults' households in the Brazilian Southeast region. In this study the use of MMSE cut-off points took into account low education level, which helps to prevent overestimating probable cognitive deficit in older adults. The study cut-off points were selected because Brazilian older adults are more likely to be illiterate or have low education level.[18]

The study prevalence of vitamin B₁₂ deficiency (7.3%) is within the estimated 6 to 15%.[28] Folic acid deficiency was low, with a higher proportion of individuals having excess serum folic acid, as verified by another study in the Brazilian Northeast region.[20] The low prevalence of folic acid deficiency may be partly justified by the consumption of fortified foods, which have been available in Brazil for thirteen years.[29] In the United States, the prevalence of acid folic deficiency (6.8 nmol/L) decreased from 16% to 0.5%, and the prevalence of high serum folic acid (45.3 nmol/L) increased from 7% to 38% after the introduction of grains fortified with folic acid.[11]

Age and education level are determinants of cognitive function.[30] Education level may influence cognitive function because it determines type of occupation, income, health, and lifestyle.[31] Moreover, depression symptoms[32] are also determinant of worse cognitive function.

Intakes of fruits, vegetables, fish, red meat with visible fat, and chicken with skin were not associated with cognitive function in this study. Another study [33] using data from the survey *EpiFloripa idosa* found that inadequate intakes of fruits and vegetables (≤ 4 servings a day), sources of nutrients and antioxidants, was associated with lower MMSE scores in women.

Encouraging the intake of fish high in polyunsaturated fatty acids and cautioning against the intake of fatty meats high in saturated fats are

strategies to promote healthy food habits and prevent chronic diseases.[23] Florianopolis is a coastal city with a wide supply of fish. Therefore, older adults should be strongly encouraged to consume fish as it is not only a source of unsaturated fatty acids but also of vitamin B₁₂. [7]

The study results show that excess folic acid protected against probable cognitive deficit after adjustment for the control variables. When maintained as a continuous variable, each increase in acid folic level reduced the risk of probable cognitive deficit by 14.4%. Similarly, other studies [4;34] found that higher folic acid levels were positively associated with cognitive function.

Unlike other studies,[4,14] the present study did not find an association between low serum vitamin B₁₂ and probable cognitive deficit. The serum vitamin B₁₂ means of participants with and without probable cognitive deficit did not differ.

Vitamin B₁₂ and folic acid participate in the methylation of homocysteine, turning it into methionine.[2] These vitamins also participate in the methylation of deoxyribonucleic acid (DNA)[2] and promote the synthesis of neurotransmitters, myelin, and phospholipids in the brain.[12] Deficiency or insufficiency of both or either vitamin can increase serum homocysteine[4], compromise methylation reactions in the brain, and worsen the cognitive function of older adults.[12]

The combination of high folic acid and normal vitamin B₁₂ did not protect cognitive function, possibly because vitamin B₁₂ and folic acid are equally necessary for methylation. These results indicate that when vitamin B₁₂ level is normal, synthesis of the enzyme methionine synthetase (MS) and the ability of folic acid to donate methyl groups to homocysteine metabolism and other methylation reactions that promote the integrity of cognitive function remain functional.[2]

Unlike this finding, Morris et al.[35] found that the combination of normal vitamin B₁₂ (≥ 148 pmol/L) and high folic acid (≥ 59 nmol/L) protected against cognitive deficit in older Americans (OR: 0.4; 95%CI 0.2; 0.9). Additionally, another study [15] with older Norwegian found that the combination of the lowest quartile of vitamin B₁₂ level (< 274 pmol/L) and the highest quartile of folic acid level (> 18.5 nmol/L) resulted in lower risk of cognitive deficit (OR: 0.22; 95%CI: 0.05; 0.92) than the combination of the second and third quartiles of these vitamins, and refuted the hypothesis that this combination would increase the magnitude of cognitive deficit.

The results of this and other studies [15;35] disagree with Moore et al.[14], who suggest that high folic acid, regardless of vitamin B₁₂

level, may pose a risk to cognitive deficit due to the capacity of high folic acid to inhibit homocysteine methylation, which is promoted by the combination of folic acid and vitamin B₁₂.

In the present study the combination of high folic acid and vitamin B₁₂ deficiency was found in a small number of older adults, so it is not possible to draw conclusions about its impact on the cognitive function of this population.

The study has limitations and strengths. The main limitation is the compromised sample selection. Although all older adults from the second wave of the survey *EpiFloripa idoso* have been invited to provide a blood sample for the biochemical tests, only 49.2% of the 1,197 agreed to do so. The older adults who provided blood samples had a smaller frequency of probable cognitive deficit (4.1% vs. 9.8%; $p < 0.001$) and depression symptoms (16.6% vs. 21.6%; $p = 0.002$); and smaller mean age (72.3 ± 6.37 years vs. 75.46 ± 7.80 years; $p < 0.001$) than those who did not.

Another limitation regards the lack of quantitative assessments of food intake and use of nutritional supplements. Thus, it was not possible to determine the study population's habitual intake of vitamin B₁₂ and folic acid.

One strength of the study was the use of biochemical tests that directly assessed serum vitamin B₁₂ and folic acid. Another study strength was the methodological rigor in all stages of the survey *EpiFloripa idoso*. Finally, this is the first study that assessed the relationship between different levels of vitamin B₁₂ and folic acid and probable cognitive deficit in older adults from Florianopolis, a coastal city in the Brazilian South.

The results show that folic acid is essential for the integrity of cognitive function. Although the importance of the results is unknown, high folic acid protected cognition; however, when combined with vitamin B₁₂, the protective effect disappeared.

The study shows that both vitamins should remain within normal levels, especially folic acid, because it protects against probable cognitive deficit, and because the effect of the combination of high folic acid and low vitamin B₁₂ on the cognitive function of these older adults is not understood.

Other studies should clarify the effect of the combination of these vitamins on cognitive function, and assess and monitor the impact of the folic acid fortification program on the biochemical parameters and cognitive function of older Brazilians.

Acknowledgements

We would like to thank the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) and Florianopolis Health Authority staff for their useful help with the practical aspects of the study. We also thank the directors of the laboratory of clinical analysis of UFSC for making their staff and laboratory available for the biochemical analyses.

Financial Support

This paper is based on the EPIFLORIPA2009 – Florianopolis Ageing Health Survey. The Project was sponsored by the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), grant number 569834/2008-2. This research was developed in the Pos-graduate Program in Public Health, Federal University of Santa Catarina, Brazil.

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Authorship

E.D. author who received the funding and was responsible for the design of the original study and research coordination; E.D. and V.F.F. was responsible to collecting the data; V.F.F. was responsible for statistical analysis, as well as for drafting the manuscript; A.R.B. and E.D. contributed to data analysis, interpretation of results and revision of the manuscript. All the authors approved this version for publication and accepted the conditions established by the European Journal of Nutrition.

References

1. Morris MS (2012) The role of B vitamins in preventing and treating cognitive impairment and decline. *ASN* 3, 801-812.
2. Bonetti F, Brombo G, Magon S *et al.* (2015) Cognitive status according to homocysteine and B-group vitamins in elderly adults. *J Am Geriatr Soc* 63, 1158-1163.
3. Kim G, Kim H, Kim K N *et al.* (2013) Relationship of Cognitive Function with B Vitamin Status, Homocysteine, and Tissue Factor Pathway Inhibitor in Cognitively Impaired Elderly: A Cross-Sectional Survey. *J Alzheimers Dis* 33, 853-862.
4. Hooshmand B, Solomon A, Reholt K *et al.* (2012) Associations between serumhomocysteine, holotranscobalamin, folate and cognition in the elderly: a longitudinal study. *J Intern Med* 271, 204–212.

5. Xavier JM, Costa FF, Annichino-Bizzacchi JM *et al.* (2010) High frequency of vitamin B₁₂ deficiency in a Brazilian population. *Public Health Nutr* 13, 1191-77.
6. Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH *et al.* (2010) Circulating unmetabolized folic acid and 5-methyltetrahydrofolate in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive test performance in American seniors. *Am J Clin Nutr* 91, 1733-44.
7. Cardoso BR, Cominetti C, Cozzolino SMF (2013) Importance and management of micronutrient deficiencies in patients with Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging*, 8, 531-542.
8. Chapman IMP (2006) Nutritional disorders in the elderly. *Med Clin N Am* 90, 887-907.
9. Ahmed T, Haboubi N (2010) Assessment and management of nutrition in older people and its importance to health. *Clin Interv Aging* 5, 207-216.
10. Akbaraly AN, Singh-Manoux A, Marmot MG *et al.* (2009) Education attenuates the association between dietary patterns and cognition. *Dement Geriatr Cogn Disord* 27, 147-154.
11. Pfeiffer CM, Caudill SP, Gunter EW *et al.* (2005) Biochemical indicators of B vitamin status in the US population after folic acid fortification: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Am J Clin Nutr* 82, 442-50.
12. Selhub J, Morris MS, Jacques PF *et al.* (2009) Folate - vitamin B₁₂ interaction in relation to cognitive impairment, anemia, and biochemical indicators of vitamin B-12 deficiency. *Am J Clin Nutr* 89, 702S-6S.
13. Morris MS, Selhub J, Jacques PF (2012) Vitamin B₁₂ and folate status in relation to decline in scores on the mini-mental state examination in the Framingham Heart Study. *J Am Geriatr Soc* 60, 1457-1464.
14. Moore E, Ames D, Mander A *et al.* (2013) Among vitamin B12 deficient older people, high folate, levels are associated with worse cognitive function: combined data from three cohorts. *J Alzheimers Dis*, 1-7.
15. Doets EL, Ueland, PM, Tell GS *et al.* (2013) Interactions between plasma concentrations of folate and markers of vitamin B12 status with cognitive performance in elderly people not exposed to folic fortification the Hordaland Health Study. *BJN* 111, 1085-1095.

16. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD) (2013). Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil. <http://www.pnud.org.br/arquivos/idhm-do-brasil.pdf>
17. Zattar LC, Boing AF, Giehl MWC *et al.* (2013) Prevalência e fatores associados à pressão arterial elevada, seu conhecimento e tratamento em idosos no sul do Brasil. *Cad Saúde Pública* 29, 507-521.
18. Sczufca M, Almeida OP, Homero EP *et al.* (2009) Limitations of the Mini-Mental State Examination for screening dementia in a community with low socioeconomic status. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 259, 8–15.
19. Cumsille F, Bangdiwala SI (2000) Categorización de variables en el análisis estadístico de datos: consecuencias sobre la interpretación de resultados. *Pan Am J Public Health* 8, 348-358.
20. Tassinio M, Campos TF, Guerra RO (2009) Homocysteine and cognitive performance in a population sample of elderly Brazilians. *Arch Gerontol Geriatr* 48, 142-145.
21. Babor TF, Higgins-Biddle JC, Saunders JB *et al.* (2001) AUDIT – The Alcohol Use Disorders Identification Test: guidelines for use in primary care. 2nd Ed. Geneva: World Health Organization.
22. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M *et al.* (2003) International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 35, 1381-95.
23. World Health Organization (2003) Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. WHO Technical Report Series 916. Geneva: OMS.
24. Almeida OP, Almeida AS (1999) Confiabilidade da versão brasileira da Escala de depressão geriátrica. *Arq. Neuropsiquiatr* 57, 421-426.
25. Frisancho AR (1984) New standards of weight and body composition by frame size and height for assessment of nutritional status of adults and the elderly. *Am J Clin Nutr*, 40, 808-813.
26. Brasil. Ministério da Saúde (2004) Vigilância alimentar e nutricional - Sisvan: orientações básicas para a coleta, processamento, análise de dados e informação em serviços de saúde – Brasília: Ministério da Saúde. http://189.28.128.100/nutricao/docs/geral/orientacoes_basicas_sisvan.pdf

27. Lebrão ML, Laurenti R (2005) Saúde, bem-estar e envelhecimento: o estudo SABE no Município de São Paulo. *Rev Bras Epidemiol* 8, 127-41.
28. Allen LH (2009) How common is vitamin B₁₂ deficiency? *Am J Clin Nutr* 89, 693–696.
29. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2002) Resolução RDC nº 344, de 13 de dezembro de 2002. Aprova o Regulamento Técnico para a Fortificação das Farinhas de Trigo e das Farinhas de Milho com Ferro e Ácido Fólico, constante do anexo desta Resolução. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 18 de dezembro de 2002. http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/f851a500474580668c83dc3fbc4c6735/RDC_344_2002.pdf?MOD=AJPERES
30. Andrade CD, Corona LP, Lebrão ML *et al.* (2014) Life expectancy with and without cognitive impairment among Brazilian older adults. *Arch Gerontol Geriatr* 58, 219-225.
31. Maurer J (2011) Education and Male-Female Differences in Later-Life Cognition: International Evidence From Latin America and the Caribbean. *Demography* 48, 915–930.
32. Chang SL, Tsai AC (2015) Gender differences in the longitudinal associations of depressive symptoms and leisure-time physical activity with cognitive decline in ≥ 57 year-old Taiwanese. *PM* 77, 68–73.
33. França VF, Barbosa, AR, d’Orsi E (2016) Cognition and indicators of dietary habits in older adults from Southern Brazil. *Plos One* 1-12.
34. Lau LML, Refsum H, Smith AD *et al.* (2007) Plasma folate concentration and cognitive performance: Rotterdam Scan Study. *Am J Clin Nutr* 86, 3, 728-34.
35. Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH *et al.* (2007) Folate and vitamin B12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. *Am J Clin Nutr* 85, 193-200.

Table 1. General characteristics of the sample by cognitive function. *EpiFloripa elderly, 2013/2014*

Characteristics	All		Probable Cognitive Deficit		Absence of Cognitive Deficit		p-value
	n	%	n	%	n	%	
Gender							
Male	206	34.8	9	41.1	197	36.7	0.471
Female	386	65.2	15	58.1	369	63.3	
Family income per member							
US\$ 524.46 or more	283	48	4	13.3	279	53.3	0.001*
Up to US\$ 524.45	307	52	20	86.7	287	46.7	
Smoking status							
No	550	92.9	21	89.7	527	92.9	0.240*
Yes	42	7.1	3	10.3	39	7.1	
Alcohol intake							
No	345	58.3	23	95.5	321	55.6	< 0.001*
Yes	247	41.7	1	4.5	245	44.4	
Leisure-time physical activity							
Yes	406	68.6	21	84.9	383	69.5	0.043*
No	170	28.7	3	15.1	167	30.5	
Fruit and vegetables intake							
≥ 5 times/day	203	34.6	6	31.2	196	33.8	0.368
≤ 4 times/day	383	65.4	17	68.8	365	66.2	
Fish intake							
≥ 1 once/week	300	50.9	11	49.1	288	50.8	0.903
≤ 1 once/week	289	49.1	12	50.9	278	49.2	
Intake of red meat with fat							
No	491	85.1	470	91.2	21	87.1	0.462*
Yes	67	14.9	65	8.8	2	12.9	
Chicken skin intake							
No	462	88	444	90.3	18	85.3	0.413*
Yes	80	12	78	9.7	2	14.7	
High blood pressure							
No	209	35.3	6	20.8	202	37.6	0.198
Yes	383	64.7	18	79.2	364	62.4	
Stroke							
No	532	90.2	14	60.7	518	92.2	< 0.001
Yes	58	9.8	10	39.3	48	7.8	
Cardiovascular disease							
No	391	66	16	61.9	374	66.1	0.572
Yes	201	34	8	38.1	192	33.9	
Diabetes Mellitus							
No	443	74.8	18	75.2	423	75.4	0.597
Yes	149	25.2	6	24.8	143	24.6	
Depression symptoms							
No	479	80.9	5	48	473	85	< 0.001
Yes	94	15.9	8	51.7	85	15	
Body mass index							
Excess weight	313	52.9	8	43.9	303	55.8	0.698
Underweight	58	9.8	5	21.2	53	10	
Normal weight	204	34.5	6	34.8	198	34.2	
Vitamin B ₁₂ (pg/mL)							
< 193	43	7.3	2	4.4	41	95.6	0.896*
193 – 982	523	88.3	21	3.8	500	96.2	
≥ 983	25	4.2	1	2.4	24	97.6	
Folic acid (ng/mL)							
3-17	481	81.3	22	93	457	80.3	0.142*
≥ 18	110	18.6	2	7.0	108	19.7	

Chi-square test. *Exact Fischer's test. Statistically significant at P < 0.05.

Table 2. Association between probable cognitive deficit and serum levels of the study vitamins. *EpiFloripa Elderly*, 2013/2014

Biochemical variables	Crude analysis		Model 1		Model 2		Modelo 3 (final)	
	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	IC 95%
Vitamin B₁₂								
Normal		1		1		1		1
High	0.629	0.069; 5.756	0.459	0.082; 2.581	0.603	0.122; 2.973	0.466	0.113; 4.220
Deficiency	1.163	0.237; 5.700	1.354	0.177; 8.073	1.253	0.069; 22.691	2.441	0.057; 104.535
Folic acid								
Normal		1		1		1		1
High	0.309	0.067; 1.420	0.266	0.054; 1.322	0.086	0.015; 0.492	0.038	0.004; 0.374
Vitamin B₁₂	1.001	0.999; 1.002	1.000	0.998; 1.002	1.001	0.999; 1.002	1.001	0.999; 1.004
Folic acid	0.891	0.809; 0.980	0.898	0.828; 0.974	0.897	0.816; 0.986	0.856	0.760; 0.964

Complex sample, binary logistic regression. Significance level of 5% ($p \leq 0.05$).

Normal serum folic acid defined as ≥ 3 -17 ng/mL; high folic acid as ≥ 18 ng/mL. Normal serum vitamin B₁₂ level defined as ≥ 193 -982 pg/mL; deficiency as B₁₂ < 193 pg/mL; and high as ≥ 983 pg/mL. Complex sample, binary logistic regression. Significance level of 5% ($p \leq 0.05$).

Crude analysis. Model 1: crude analysis, age, gender, education level, and family income per member. Model 2: age, gender, education level, family income per member, smoking status, alcohol intake, leisure-time physical activity, intakes of fruits, vegetables, fish, red meat with fat, and chicken with skin. Model 3 (final): age, gender, education level, family income per member, smoking status, alcohol intake, leisure-time physical activity, intakes of fruits, vegetables, fish, red meat with fat, and chicken with skin, diabetes mellitus, high blood pressure, cardiovascular disease, stroke, depression symptoms, and body mass index.

Table 3. Combinations of serum levels of the study vitamins associated with probable cognitive deficit in older adults. *EpiFloripa Elderly*, 2013/2014

Vitamin levels				Crude analysis		Model 1		Model 2		Modelo 3 (final)	
Folic acid	B ₁₂	N	%	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Normal	Normal	422	71.3		1.0		1.0		1.0		1.0
Normal	Deficiency	38	6.4	1.077	0.216; 5.385	1.046	0.156; 6.987	0.768	0.083; 7.083	1.214	0.112; 13.205
High	Normal	101	17.1	0.159	0.020; 1.235	0.162	0.017; 1.575	0.188	0.085; 0.416	0.414	0.139; 1.236

Complex sample, binary logistic regression. Significance level of 5% ($p \leq 0.05$).

Normal serum folic acid defined as ≥ 3 -17 ng/mL; deficiency as < 3 ng/mL; and high as ≥ 18 ng/mL. Normal serum vitamin B₁₂ level defined as ≥ 193 -982 pg/mL; deficiency as B₁₂ < 193 pg/m; and high as ≥ 983 pg/ml.

Crude analysis. Model 1: crude analysis, age, gender, education level, and family income per member. Model 2: age, gender, education level, family income per member, smoking status, alcohol intake, leisure-time physical activity, intakes of fruits, vegetables, fish, red meat with fat, and chicken with skin. Model 3 (final): age, gender, education level, family income per member, smoking status, alcohol intake, leisure-time physical activity, intakes of fruits, vegetables, fish, red meat with fat, and chicken with skin, diabetes mellitus, high blood pressure, cardiovascular disease, stroke, depression symptoms, and body mass index.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados deste estudo mostram diferenças no escore médio do MEEM entre homens e mulheres, sendo superior para os homens. Isso pode ser resultante da menor média de idade, do melhor nível de escolaridade e renda, além da menor frequência de doenças, sobrepeso, baixo peso e sintomas de depressão encontrados para eles. Para as mulheres, o consumo de frutas e hortaliças inferior às recomendações da OMS resultou em menores escores no MEEM. Todavia, na medida em que houve aumento na frequência diária do consumo de frutas e hortaliças, o escore do MEEM aumentou significativamente para elas. Estes resultados ressaltam a importância de incentivar o consumo de frutas e hortaliças (> 5 porções ao dia) nesta população. Além disso, a partir dos resultados obtidos pode-se sugerir que para os idosos que vivem em áreas de maior vulnerabilidade econômica e social no Brasil, o impacto do consumo regular de frutas e hortaliças sobre a cognição pode ser superior aos resultados encontrados para esta população.

Embora neste estudo não tenha sido verificada associação entre o consumo insuficiente de peixes, o relato do consumo de carnes gordurosas e a cognição, o maior consumo de peixes em detrimento às carnes gordurosas é uma estratégia a ser incentivada como parte de hábitos alimentares saudáveis. Recomenda-se para as futuras investigações nesta população, a adoção de um instrumento de avaliação dietética quantitativa, para assim, melhor estabelecer as relações entre o consumo alimentar e a cognição.

Este estudo contribuiu em parte para a compreensão das relações entre o status sérico das vitaminas B₁₂, ácido fólico e a cognição dos idosos. A estimativa para a prevalência da deficiência sérica de ácido fólico foi quase nula, todavia, foi verificado maior frequência de idosos com excesso sérico dessa vitamina. De forma independente tanto o excesso de ácido fólico como o aumento na concentração sérica dessa vitamina representou fator de proteção contra o provável déficit cognitivo. Embora o status sérico da vitamina B₁₂ não tenha sido associado à melhor função cognitiva é reconhecida sua importância para a manutenção da integridade da função cognitiva em idosos.

Sugere-se a manutenção da concentração de ambas as vitaminas em níveis suficientes para essa população, entretanto, não direciona para o excesso em especial para o ácido fólico. Este posicionamento fundamenta-se no fato de que não foi possível o entendimento do impacto da combinação entre o excesso de ácido fólico e a deficiência sérica de vitamina B₁₂ na função cognitiva, devido ao número pequeno

de pessoas que apresentaram essa combinação. Além disso, é importante considerar os resultados de estudos anteriores que mostraram que a combinação entre o excesso de ácido fólico e a deficiência sérica de vitamina B₁₂ potencializou o déficit cognitivo em idosos.

Por fim, sugere-se que sejam realizados outros estudos para esclarecer o efeito da combinação das vitaminas na função cognitiva, para avaliação e monitoramento do impacto do programa de fortificação de ácido fólico nos parâmetros bioquímicos e na função cognitiva de outros idosos brasileiros.

REFERÊNCIAS

AHMED, T.; HABOUBI, N. Assessment and management of nutrition in older people and its importance to health. **Clinical Interventions in Aging**, v.5, p. 207-216, 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2920201/>

AKBARALY, A.N; SINGH-MANOUX, A; MARMOT, M.G; BRUNNE, E.J. Education attenuates the association between dietary patterns and cognition. **Dement Geriatr Cogn Disord** v.27, 147-154, 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2793407/pdf/dem0027-0147.pdf>

ALLEN, L. H. How common is vitamin B₁₂ deficiency? **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.89, p. 693-696, 2009. Disponível em: <http://ajcn.nutrition.org/content/89/2/693S.full.pdf+html>

ALMEIDA, O.P. Mini mental estate examination and the diagnosis of dementia in Brazil. **Arq. Neuropsiquiat**. v.56, p.605-612, 1998. ISSN 1678-4227 (Electronic). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-282X1998000400014&script=sci_arttext

ALMEIDA, O. P.; ALMEIDA, S. A. Confiabilidade da versão brasileira da Escala de Depressão Geriátrica, versão curta. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v.57, n.2, p.421-426, 1999. ISSN 1678-4227 (Electronic). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S000482X1999000300013&script=sci_abstract&tlng=pt

ALMEIDA-PITITTO, B; FILHO, C.M.A; CENDOROGLO, M.S. Deficit Cognitivo: mais uma Complicação do Diabetes Melito?. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 52, n.7, p.1076-1083, 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302008000700003>

ALMEIDA, L.C; CARDOSO, M.A. Recommendations for folate intake in women: implications for public health strategies. **Cad Saude Pública**, v.26, n.11, p.2011-26, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2010001100003>

ALVAREZ, P; SQUIRE, L.R. Neurobiology Memory consolidation and the medial temporal lobe: A simple network model. **Neurobiology**, v. 91, p.7041-7045, 1994.

Disponível

em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC44334/pdf/pnas01137-0335.pdf>

ANDRADE, C.D; CORONA, L.P; LEBRÃO, M.L; DUARTE Y. Life expectancy with and without cognitive impairment among Brazilian older adults. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v.58, p. 219-225, 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.archger.2013.10.007>

APRAHAMIAN, I; MARTINELLI, J.E; CECATO, J; YASSUDA M.S. Screening for Alzheimer's disease among illiterate elderly: Accuracy analysis for multiple instruments. **Journal of Alzheimer's Disease**, v.26, n.2, p.221-9, 2011. Disponível em: <http://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad110125>

ARAÚJO, R; MARTELB, F; BORGESC, N; ARAÚJOD, J.M; KEATINGA, E. Folates and aging: Role in mild cognitive impairment, dementia and depression. **Ageing Research reviews**, v.22, p.9-19, 2015. dx.doi.org/10.1016/j.arr.2015.04.005

BABOR, T.F; HIGGINS-BIDDLE, J.C; SAUNDERS, J.B; MONTEIRO, M.G. AUDIT – The Alcohol Use Disorders Identification Test: guidelines for use in primary care. 2nd Ed. Geneva: **World Health Organization**; 2001. Disponível em: http://www.talkingalcohol.com/files/pdfs/WHO_audit.pdf

BADDELEY, A.D. Working memory. **Science**, v. 255, p. 556-559, 1992.

BARREIROS, J. **Envelhecimento, Degeneração, Desuso e Lentidão Psicomotora**. In J. Barreiros, M. Espanha, M. & P. P. Correia (Eds.), *Actividade Física e Envelhecimento* (pp. 105-131). Cruz Quebrada: Faculdade de Motricidade Humana, 2006.

BARBERGER-GATEAU, P. Nutrition and brain aging: how can we move ahead?. **European Journal of Clinical Nutrition**, v.68, p.1245–1249, 2014. Doi:10.1038/ejcn.2014.177

Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25159727>

BATHUM, L; HJELMBORG, V.B; CHRISTIANSEN, L; MCGUE, M; JEUNE, B; CHRISTENSEN, K. Methylenetetrahydrofolate Reductase 677C.T and Methionine Synthase 2756A.G Mutations: No Impact on Survival, Cognitive Functioning, or Cognitive Decline in Nonagenarians. **Journal of Gerontology: Medical Sciences**, v. 62, n. 2, p. 196-201, 2007.

Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17339646>

BENEDETTI, T.R; D'ORSI, E; SCHWINGEL, A; CHODZKO-ZAJKO, W.J. “Convivência” Groups: Building Active and Healthy Communities of Older Adults in Brazil. **Journal of Aging Research**, v.2012, p.7, 2012. Doi: 10.1155/2012/612918

BENNETT, I. J.; MADDEN, D. J. Disconnected aging: Cerebral white matter integrity and age-related differences in cognition. **Neuroscience**, v.13, 2013.

Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24280637>

BERNSTEIN, M.; FRANKLIN, R.; MUNOZ, N. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Food and Nutrition for Older Adults: Promoting Health and Wellness. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 112, p. 1255-1277, 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22818734>

BERTI, V; MURRAY, J; DAVIES, M; SPECTOR, N; TSUI, W.H; LI, Y; WILLIAMS, S; PIRRAGLIA, E; VALLABHAJOSULA, E; MCHUGH, P, PUPI, A; . DE LEON,M.J; MOSCONI, L. Nutrient patterns and brain biomarkers of alzheimer’s disease in cognitively normal individuals. **J Nutr Health Aging**, v.19, n.4, p. 413–423, 2015.

Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4375781/pdf/nihms655563.pdf>

BERTOLUCCI, P. H. F; BRUCKI, S.M.D; CAMPACCI, S.R; JULIANO, Y. O mini-exame do estado mental em uma população geral: impacto da escolaridade. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 52, n. 1, p. 1-7, 1994. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/anp/v52n1/01.pdf>

BOTTINO, C. M. C.; AZEVEDO, D.; TATSCH, M; HOTOTIAN, S.R; MOSCOSO, M.A; FOLQUITTO, J; SCALCO, A.Z; BAZZARELLA, M.C; LOPES, M.A; LITVOC, J. Estimate of dementia prevalence in a community in São Paulo, Brazil. **Dementia Geriatric Cognitive Disorders**, v. 26, n. 4, p. 291-299, 2008. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843181>

BONETTI, F; BROMBO, G; MAGON, S; ZULIANI G. Cognitive status according to homocysteine an B-group vitamins in elderly adults. **The American Geriatrics Society** v. 63, p.1158-1163, 2015. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgs.13431/epdf>

BLASKO, M; HINTERBERGER, G; KEMMLER, S; JUNGWIRTH, W; KRAMPLA, T; LEITHA, K; HEINZ TRAGL, P; FISCHER. Conversion from Mild cognitive impairment to dementia: Influence of Folic Acid and vitamin B12 use in the Vita Cohort. **The Journal of Nutrition, Health & Aging**, v. 16, n. 8, p. 687-694, 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23076510>

BLISS, T.V.P; COLLINGRIDGE G.L. A synaptic model of memory: long-term potentiation. **Nature**, v. 361, p. 31–39, 1993. Disponível em: <http://www.nature.com/nature/journal/v361/n6407/abs/361031a0.html>

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigilância alimentar e nutricional - Sisvan: orientações básicas para a coleta, processamento, análise de dados e informação em serviços de saúde** – Brasília: Ministério da Saúde, 2004. Disponível: http://189.28.128.100/nutricao/docs/geral/orientacoes_basicas_sisvan.pdf

BRASIL, Ministério da Saúde. **Doenças crônicas não transmissíveis: estratégias de controle e desafios e para os sistemas de saúde.** Brasília, Ministério da saúde. Brasília, 2011. 96 p. Disponível em: http://apsredes.org/site2012/wp-content/uploads/2012/06/Condicoes-Cronicas_flavio1.pdf

aBRASIL. Ministério da saúde. **Atenção a saúde do idoso: aspectos conceituais.** Brasília - DF, 2012. Disponível em: <http://apsredes.org/site2012/wp-content/uploads/2012/05/Saude-do-Idoso-WEB1.pdf>

bBRASIL, Ministério da Saúde. **Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sócio-demográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 Estados brasileiros e no Distrito Federal em 2011.** Brasília, Ministério da Saúde, 2012. 136 p. Disponível em: <http://www.abeso.org.br/uploads/downloads/75/553a276c33350.pdf>

BRASIL. Obesidade atinge mais da metade da população brasileira, aponta estudo. 20/12/2015 2013. Disponível em: < <http://www.brasil.gov.br/saude/2013/08/obesidade-atinge-mais-da-metade-da-populacao-brasileira-aponta-estudo>>.

BRIANI, C; CHIARA, B CHIARA, D.T; CITTON, V; MANARA, R; POMPANI, S; BINOTTO, G; ADAMI, F. Cobalamim deficiency: clinical picture and radiological findings. **Nutrients**, v. 5, n. 11, p. 4521-4539, 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3847746/>

BROOKS, L. G; LOEWENSTEIN, D. A. Assessing the progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: current trends and future directions. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 2, n.5, p. 28, 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2983437/>

BRUCKI, S. M; NITRINI, R; CARAMELLI, P; BERTOLUCCI. P.H.F; OKAMOTO, IH. Sugestões para o uso do Mini-Exame do Estado Mental no Brasil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v.61, n.3, p.777-781, 2003. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2003000500014>.

CAETANO, S. C.; SILVA, C. M. F. P.; VETTORE, M. V. Gender differences in the association of perceived social support and social network with self-rated health status among older adults: a population-based study in Brazil. **BMC Geriatrics**, v.13, p. 1-14, 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24229389>

CAHILL, L; MCGAUGH, J.L. Modulation of memory storage. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 6, p. 237-242, 1996.

CAMPOLINA, A.G; ADAMI, F; SANTOS, J.L.F; LEBRÃO, M.L. A transição de saúde e as mudanças na expectativa de vida saudável da população idosa: possíveis impactos da prevenção de doenças crônicas. **Caderno de Saúde Pública**, v.29, n.6, p.1217-1229, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2013000600018>

CARAMELLI, P; HERRERA, J.R E; NITRINI, R. O mini-exame do estado mental no diagnóstico de demência em idosos analfabetos. **Arq Neuropsiquiatr**, v.57, p.11:7, 1999.

CARAMELLI, P.; BARBOSA, M. T. Como diagnosticar as quatro causas mais frequentes de demências? **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 24, n. 1, p. 7-10, 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbp/v24s1/8850.pdf>

CARDOSO, B. R.; COMINETTI, C.; COZZOLINO, S. M. F. Importance and management of micronutrient deficiencies in patients with Alzheimer's disease. **Clinical Interventions in Aging**, v. 8, p. 531-542, 2013. Doi. 10.2147/CIA.S27983. Epub 2013 May 10. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23696698>

CARGIN, J. ; MARUFF, P; COLLIE, A; MASTERS, C. Mild memory impairment in healthy older adults is distinct from normal aging. **Brain and Cognition**, n. 60, p.146-155, 2006. doi:10.1016/j.bandc.2005.10.004

CARVALHO, J. A. M.; GARCIA, R. A. O envelhecimento da população brasileira: um enfoque demográfico. **Caderno de Saúde Pública**, v. 19, n. 3, p. 725-733, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v19n3/15876.pdf>

CARVALHO J. A. M.; RODRIGUES-WONG, L.L. A transição da estrutura etária da população brasileira na primeira metade do século XXI. **Caderno de Saúde Pública**, v. 24, n.3, p. 597-605, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v24n3/13.pdf>

CARREIRA, L; BOTELHO, M.R; MATOS, P.C.B; TORRES, M.M; SALCI, M.A. Prevalência de Depressão em Idosos Institucionalizados. **Rev Enferm**. v.19, n.2, p.268-73, 2011. Disponível em: <http://www.facenf.uerj.br/v19n2/v19n2a16.pdf>

CASTILLO-LANCELOTTI, C; TUR MARI, J.Á; DAGACH, R.U. Revision sistemática de los folatos y otros nutrientes relacionados em la funcion cognitiva del adulto mayor. **Nutr Hosp**, v.27, n.1, p.90-102, 2012. Disponível em: http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v27n1/10_revision_09.pdf

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Grand Grounds: additional opportunities to prevent neural tube defects with acid folic fortification. **MMWR Morb Mortal WKLY Rep**. v.59, n.31, p. 980-4, 2010.

COLE, G.M; QIU-LAN, M.A; FRAUTSCHY, S.A. Dietary Fatty Acids and the Aging Brain. **Nutr Ver**, v. 68, n. 2, p.102–111, 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4019000/pdf/nihms-237792.pdf>

COYLE, J.T; PUTTFARCKEN, P. Oxidative Stress, Glutamate, and Neurodegenerative Disorders. **Science, New Series**, v.262, n.5134, p. 689-695, 1993. doi: 10.1126/science.7901908

CHAN, R; CHAN, D; WOO, J. A cross sectional study to examine the association between dietary pattern and cognitive impairment in older chinese people in Hong Kong. **The Journal of Nutrition, Health & Aging**, v.17, n.9, P. 757-65, 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24154648>

CHANG, S.L; TSAI, A.C. Gender differences in the longitudinal associations of depressive symptoms and leisure-time physical activity with cognitive decline in ≥ 57 year-old Taiwanese. **Preventive Medicine**, v.77, p. 68–73, 2015. doi:10.1016/j.ypmed.2015.05.001

CHAPMAN, I.M. Nutritional disorders in the elderly. **The Medical Clinics of North America**, v.90, p. 887-907, 2006.

Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16962848>

CHARCHAT-FICHMAN, H; CARAMELLI, P; SAMESHIMA, K; NITRINI, R. Declínio da capacidade cognitiva durante o envelhecimento. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.27, n. 12, p.79-82, 2005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462005000100017>

CHAVES, M. L; CAMOZZATO, A.L; GODINHO, C; PIAZENSKI, I, KAYE, J. Incidence of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease in Southern Brazil. **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology**, v. 22, n. 3, p. 181-187, 2009. doi: 10.1177/0891988709332942.

CLARKE, R; EVANS, G.J; SCHNEEDE, J; NEXO, E; BATES, C; FLETCHER, A; PRENTICE, A; JOHNSTON, C; UELAND, PM; REFSUN, H; SHERLIKER, P; BIRKS, J; BREEZE, E; SCOTT, JM.. Vitamin B₁₂ and folate deficiency in later life. **Age and ageing**, v. 33, p. 34-41, 2004. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14695861>

CLARKE, R; BIRKS, J; NEXO, E; UELAND, P.M; SCHNEEDE, J; SCOTT, J; MOLLOY, A; EVANS, J.G. Low vitamin B-12 status and risk of cognitive decline in older adults 1-3. **Am J Clin Nutr**, v.86, p.1384-91, 2007. Disponível em: <http://www.ajcn.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=17991650>

CLARKE, R; BENNETT, D; PARISH, S; LEWINGTON, S; SKEAFF, M; EUSSEN, S. Effects of homocysteine lowering with B vitamins on cognitive aging: meta-analysis of 11 trials with cognitive data on 22,000 individuals. **Am J Clin Nutr**, v.100, p.657-66, 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24965307>

CRAIG, C.L; MARSHALL, A.L; SJOSTROM, M; BAUMAN, A.E; BOOTH, M.L; AINSWORTH, B.E. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. **Med Sci Sports Exerc**, v.35, n.8: p.1381-95, 2003. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12900694>

CHEN, X; HUANG, Y; CHENG, H.G. Lower intake of vegetables and legumes associated with cognitive decline among illiterate elderly chinese: a 3-year cohort study. **J Nutr Health Aging**. v.16, n.6: p.549-52, 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22659995>

CHRISTENSEN, K; DOBLHAMMER, G; RAU, R; AUPEL, J.W. Ageing populations: the challenges ahead. **Lancet**, v.374, N. 9696, p. 1196–208, 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2810516/>

DAVIES, S.W; DENNIS, N.A; BUCHLER, N.G; WHITE, L.E; MADDEN, D.J; CABEZA, R. Assessing the effects of age on long white matter tracts using diffusion tensor tractography. **Neuroimage**, v.46, n.2, p.530–541, 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2775533/pdf/nihms96333.pdf>

DAVIDOFF, L. L. **Introdução a psicologia**. São Paulo: Pearson, 2001.

DENKINGER, M. G; NIKOLAUS, T; DENKINGER, C; LUKAS, A. Physical activity for the prevention of cognitive decline: current evidence from observational and controlled studies. **Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie**, v.45, n.1, p.11-16, 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22278001>

DEVLIN, T. M. **Manual de bioquímica com correlações clínicas**. São Paulo: Edgard Blucher, 2008.

DIAS, E.G; BOF DE ANDRADE, F; DUARTE, Y.A; SANTOS, J.L.F; LEBRÃO, M.L. Atividades avançadas de vida diária e incidência de declínio cognitivo em idosos: Estudo SABE. **Cad. Saúde Pública**, v.31, n.18, p.1623-1635, 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v31n8/0102-311X-csp-31-8-1623.pdf>

DOETS, E.L; UELAND, P.M; TELL, G.S; VOLLSET, S.E; NYGARD, O; VEER, P.V et al. Interactions between plasma concentrations of folate and markers of vitamin B12 status with cognitive performance in elderly people not exposed to folic fortification the Hordaland Health Study. **British Journal Nutrition**, v.111, 1085-1095, 2013. Disponível em:

http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2FBJN%2FBJN111_06%2FS000711451300336Xa.pdf&code=dfbfe5e44469c17a3d961c531b3262e2

DONINI, L.M; DE FELICE, M.R;CANNELLA, C. Nutritional status determinants and cognition in the elderly. **Arch Gerontol Geriatr**, v.44, p.143-53, 2007. Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17317448>

d'ORSI, E.; XAVIER, A. J.; RAMOS, L. R. Trabalho, suporte social e lazer protegem idosos da perda funcional: Estudo Epidioso. **Revista de Saúde Pública**, v.45, n.4, p. 685-92, 2011. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102011000400007>

DOUAUD, G; REFSUM, H; DE JAGER, C.A; JACOBY, R; NICHOLS, T; SMITH, S.M; SMITH, D. Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. **PNAS**, v.110, n.23, p.1-6, 2013. Disponível em:

<http://www.pnas.org/content/110/23/9523.short>

DYK, K. V.; SANO, M. The Impact of Nutrition on Cognition in the Elderly. **Neurochemical Research**, v. 32, n.4 p. 893-904, 2007.

Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17342414>

EDREY, Y. H; ODDO, S; CORNELIUS, C; CACCAMO, A; CALABRESE, V; BUFFENSTEIN, R.. Oxidative Damage and Amyloid-b Metabolism in Brain Regions of the Longest-Lived Rodents. **Journal of Neuroscience Research**, v.92, n.2, p. 195-205, 2014.

Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24273049>

ERICKSON, K. I.; KRAMER, A. F. Aerobic exercise effects on cognitive and neural plasticity in older adults. **British Journal of Sports Medicine**, v.43, n.1, p.22-24, 2009. Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18927158>

aERICKSON, K. I; VOSS, M.W; PRAKASH, R.S; BASAK, C; SZABO, A; KIM, J.S; HEO, S; ALVES, H; WHITE, S.M; WOJCICKI, T.R. **et al.** Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. **PNAS**, v.108, n.7, p.3017-3022, 2010. doi: 10.1073/pnas.1015950108

bERICKSON, K. I; RAJI, C.A; LOPEZ, O.L;BECKER, J.T; ROSANO, C; NEWMAN, A.B; GACH, H.M; THOMPSON, P.M; HO, A.J; KULLER, L.H.. Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood. **Neurology**, v.75, n.16, p. 1415-1422, 2010. doi: [10.1212/WNL.0b013e3181f88359](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f88359)

ESHKOOR, S.A; HAMID, T.A; MUN, C.Y; KYUN, C. Mild cognitive impairment and its management in older people. **Clinical Interventions in Aging**, v.10, p.687-693, 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4401355/pdf/cia-10-687.pdf>

EUSSEN, S. J; GROOT, L.C; JOOSTEN, L.W; BLOO, R; CLARKE, R; UELAND, P.M; SCHNEEDE, J; BLOM, H.J. Effect of oral vitamin B-12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B-12 deficiency: a randomized, placebo-controlled trial. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 84, n.2, p.361-70, 2006. Disponível em: <http://ajcn.nutrition.org/content/84/2/361.full.pdf+html>

FAGUNDES, S. D; SILVA, M.T; THEES, M.F.R.S; PEREIRA, M.G. Prevalence of dementia among elderly Brazilians: a systematic review. **São Paulo Medical Journal**, v. 129, n. 1, p. 46-50, 2011. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-31802011000100009>

FARIA, C.A; LOURENÇO, R.A; RIBEIRO, P.C.C; LOPES, C.S. Desempenho cognitivo e fragilidade em idosos clientes de operadora de saúde. **Rev. Saúde Pública**, v. 47, n.5, p.923-30, 2013. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047004451>

FEÁRT, C; SAMIERI, C; ALLES, B; BARBERGER-GATEAU, P. Potential benefits of adherence to the Mediterranean diet on cognitive health. **Proceedings of the Nutrition Society**, v.72, n.1, p.140-152, 2013. doi: 10.1017/S0029665112002959

FENG, L; CHUAH, L; NITI, M; KUA, E.H. Homocysteine, folate, and vitamin B-12 and cognitive performance in older Chinese adults: findings from the Singapore Longitudinal Ageing Study. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.84, n.6, p. 1506-12, 2006. Disponível em: <http://ajcn.nutrition.org/content/84/6/1506.full.pdf+html>

FERREIRA, A. B. H. **Novo Aurélio século XXI: o dicionário da língua portuguesa**. Rio de Janeiro: Nova Fronteira, 1999.

FERRI, C. P. Envelhecimento populacional na América Latina: demência e transtornos relacionados. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.34, n.4, p. 371-374, 2012. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rbp/v34n4/pt_v34n4a02.pdf

FJELL, A. M; WESTLYE, L.T; GRYDELAND, H; AMLIEN, I; ESPESETH, T; REINVANG, I; RAZ, N; DALE, A.M; WALHOVD, K.B. Accelerating Cortical Thinning: Unique to Dementia or Universal in Aging?. **Cerebral Cortex**, v.24, n.4, p.919-34, 2014.

Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3948495/>

FILHO, W. J.; GORZONI, M. L. **Geriatrics e gerontologia: o que todos devem saber**. São Paulo: Roca, 2008.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of Psychiatric Research**, v.12, n.3, p.189-98, 1975.

FRANCO-MARTIN, M; PARRA-VIDALES, E; GONZALES-PALAU, F; BERNATE-NAVARRO, M; SOLIS, A. The influence of physical exercise in the prevention of cognitive deterioration in the elderly: a systematic review. **Revista de Neurologia**. v. 56, n.11, p. 545-54, 2013.

Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23703056>

FREEMAN, L.R; GRANHOLM, A.C. Vascular changes in rat hippocampus following a high saturated fat and cholesterol diet. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v.32, n.4, p.643–653, 2012. Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3318144/pdf/jcbfm2011168a.pdf>

FRISANCHO, A.R. New standards of weight and body composition by frame size and height for assessment of nutritional status of adults and the elderly. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.40, p.808-813, 1984.

GAO, M.Y; YANG, M; KUANG, W.H; QIU, P,Y. Factors and validity analysis of Mini-Mental State Examination in Chinese elderly people. **Beijing Da Xue Xue Bao**. v.47, n.3, p.443-449, 2015.

GARROD, M. G; GREEN, R; ALLEN, L.H; MUNGAS, D.M; JAGUST, W.L; HAAN, M.N; MILLER, J.W. Fraction of Total Plasma Vitamin B12 Bound to Transcobalamin Correlates with Cognitive Function in Elderly Latinos with Depressive Symptoms. **Clinical Chemistry**, v.54, n.7, p.1210-1217, 2008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2752269/pdf/nihms-140845.pdf>

GAUTHIER, S; REISBERG, B; ZAUDIG, M; PETERSEN, R.C; RITCHIE, K; BROICH, K, et al. Mild cognitive impairment. **Lancet**. v.367, p.1262-9, 2006.

GOMEZ-PINILLA, F. The combined effects of exercise and foods in preventing neurological and cognitive disorders. **Preventive Medicine**, v.52, n.1, p.75-80, 2011. doi: [10.1016/j.ypmed.2011.01.023](https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2011.01.023)

GOMEZ-PINILLA, F; HILLMAN, C. The influence of exercise on cognitive abilities. **Comprehensive Physiology**, v.3, n.1, p.403-28, 2013. doi: [10.1002/cphy.c110063](https://doi.org/10.1002/cphy.c110063).

GU, Y; SCARMEAS, N. Dietary Patterns in Alzheimer’s Disease and Cognitive Aging. **Current Alzheimer Research**, v.8, n.5, p. 510-519, 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3283139/pdf/nihms352553.pdf>

GLISKY, E. L. Changes in Cognitive Function in Human Aging. **Brain Aging: Models, Methods, and Mechanism**. Boca Raton (FL): CRC Press; 2007.

Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3885/>

HAAN, M. N; MILLER, J.W; AIELLO, A.E; WHITMER, R.A; JAGUST, W.J; MUNGAS, D.M; ALLEN, L.H; GREEN, R. Homocysteine, B vitamins, and the incidence of dementia and cognitive impairment: results from the Sacramento Area Latino Study on Aging. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.85, n.2, p.511-517, 2007.

Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1892349/>

HALL, K.S; GAO, S; EMSLEY, C.L; OGUNNIYI, A.O; MORGAN, O. et al. Community screening interview for dementia (CSI 'D'); performance in five disparate study sites. **Int J Geriatr Psychiatry**, v.15, p. 521-531, 2000. doi: 10.1002/1099-1166(200006)15:6<521::AID-GPS182>3.0.CO;2-F

HAN, C; JO, S.A; JO, I; KIM, E; PARK, M.H, YEONWOOK, K. An adaptation of the Korean mini-mental state examination (K-MMSE) in elderly Koreans: Demographic influence and population-based norms (the AGE study). **Archives of Gerontology and Geriatrics**. v.47, p. 302-310, 2008.

Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archger.2007.08.012>

HAMMERS, D; SPURGEON, E; RYAN, K; PERSAD, C; BARBAS, N; HEIDEBRINK, J; DARBY, D; GIORDANI, B. Validity of a Brief Computerized Cognitive Screening Test in Dementia. **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology**, v. 25, n. 2, p. 89-99, 2012. doi: 10.1177/0891988712447894.

HERRERA, E; CAMELLI, P; SILVEIRA, A.S.B; NITRINI, R. Epidemiologic Survey of Dementia in a Community-Dwelling Brazilian Population. **Alzheimer Disease and Associated Disorders**, v. 16, n. 2, p. 103-108, 2002. Disponível em: <https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/1743.pdf>

HERRMANN, W; GEISEL, J. Vegetarian lifestyle and monitoring of vitamin B₁₂ status. **Clinica Chimica Acta**, v. 326, n.1 p. 47-59, 2002. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12417096>

HERRMANN, W.; OBEID, R. Homocysteine: a biomarker in neurodegenerative diseases. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 49, n.3, p.435-441, 2011. doi: 10.1515/CCLM.2011.084.

HERTZOG, C; KRAEMER, A.F; WILSON, R.S; LINDENBERGER, U. Enrichment effects on adult cognitive development can the functional capacity of older be preserved and enhanced?. **Psychological Science in the Public Interest**, v.9, n.1, p.1-65, 2009. doi: 10.1111/j.1539-6053.2009.01034.x.

HOFFER, L. J. Homocysteine remethylation and trans-sulfuration. **Metabolism**, v.53, n.11, p.1480-3, 2004.

HOLZ, A.W; NUNES, B.P; THUMÉ, E; LANGE, C; FACCHINI, L.A. Prevalência de déficit cognitivo e fatores associados entre idosos de Bagé, Rio Grande do Sul, Brasil. **Rev Bras Epidemiol**, v.16, n.4, p.880-888, 2013. doi:10.1590/S1415-790X2013000400008

HOOSHMAND, B; SOLOMON, A; KAREHOLT, I; RUSANEN, M; HANNINEN, T; LEIVISKA, J; WINBLAD, B; LAATIKAINEN, T; SOININEN, H; KIVIPELTO, M. Associations between serumhomocysteine, holotranscobalamin, folate and cognition in the elderly: a longitudinal study. **Journal of Internal Medicine**, v. 271, n.2, p.204-212. 2012. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2796.2011.02484.x/epdf>

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (Brasil). **Projeção da população do Brasil, 2010**. Disponível em: ftp://ftp.ibge.gov.br/Censos/Censo_Demografico_2010/Caracteristicas_Gerais/Religiao_Deficiencia/caracteristicas_religiao_deficiencia.pdf

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (Brasil). **Estimativa população residente** [Internet]. 2012 [2014 Abr 26]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/popSC.def>.

IZQUIERDO, I. **Memória**. Porto Alegre: Artmed, 2002.

JAGER, C. A; OULHAJ, A; JACOBY. R. Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v.27, p. 592-600, 2012. doi: 10.1002/gps.2758.

JAGUST, W.J; LANDAU, S.M; SHAW, L.M; TROJANOWSKI, J.Q; KOEPPE, R.A; REIMAN, E.M; FOSTER, N.L; PETERSEN, R.C; WEINER, N.W; PRICE, J.C; MATHIS, CA. Relationships between biomarkers in aging and dementia. **Neurology**, v.73, n.15, p.1193–1199, 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2764726/pdf/6978.pdf>

JEFFERSON, A.L; HOHMAN, T.J; LIU, D; HAJHASSAN, S; GIFFORD, K.A; BENSON, E.M; SKINNER, J.S; LU, L; SPARLING, J; SUMNER, E.C; BELL, S. et al. Adverse Vascular Risk is Related to Cognitive Decline in Older Adults. **J Alzheimers Dis**, v.44, n.4, p.1361–1373, 2015. doi: [10.3233/JAD-141812](https://doi.org/10.3233/JAD-141812)

JERNERÉN, F; ELSHORBAGY, A.K; OULHAJ, A; SMITH, S.M; REFSUM, H; SMITH, D. Brain atrophy in cognitively impaired elderly: the importance of long-chain v-3 fatty acids and B vitamin status in a randomized controlled trial. **Am J Clin Nutr**, v.102, p.215–21, 2015. Disponível em: <http://ajcn.nutrition.org/content/early/2015/04/15/ajcn.114.103283.full.pdf>

JESTE, D.P; DEPP, I.V. VAHIA, I.V. Successful cognitive and emotional aging. **World Psychiatry**, v. 9 n. 2, p. 78-84, 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2912035/>

JORGE, M. R. (coord.) **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais DSM-IV**. Porto Alegre: Artmed, 2003.

KADO, D.M; KARLAMANGLA, S.A; HUANG, M.H; TROEN, A; ROWE, J.W; SELHUB, J; SEEMAN, T.E. Homocysteine versus the vitamins folate, B6, and B12 as predictors of cognitive function and decline in older high-functioning adults: MacArthur Studies of Successful Aging. **The American Journal of Medicine**, v. 118, n.2, p. 161-167, 2005. Disponível em: [http://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(04\)00665-5/pdf](http://www.amjmed.com/article/S0002-9343(04)00665-5/pdf)

KALACHE, A; VERAS, R.P; RAMOS, L.R. O envelhecimento da população mundial. Um desafio novo. **Revista de Saúde Pública**, v. 21, n.3, p. 200-10, 1987. ISSN 1518-8787 <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89101987000300005>

KAUER, J.A; MALENKA, K.C. LTP: AMPA receptors trading places. **Nature Neuroscience**, v. 9, p. 593-594, 2006.

KESSE-GUYOT, E; PENEAU, S; FERRY, M, JEANDEL, C; HERCBERG, S; GALAN, P;. Thirteen-year prospective study between fish consumption, long-chain n-3 fatty acids intakes and cognitive function. **The Journal of Nutrition, Health & Aging**, v.15, n.2, p.115-20, 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21365164>

KESER, I; ILICH, J.Z; VRKIC, N; GILJEVIC, Z; BARIC, C.I. Folic acid and vitamin B12 supplementation lowers plasma homocysteine but has no effect on serum bone turnover markers in elderly women: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. **Nutrition Research**, v. 3, n.3, p. 211-219, 2013.

Disponível em: http://ac.els-cdn.com/S0271531713000067/1-s2.0-S0271531713000067-main.pdf?_tid=efb56ef2-cc22-11e5-aa83-00000aab0f6c&acdnat=1454688792_77b7895d37614248a3f7dfc007785b7f

KIM, J; PARK, M.H; KIM, E; HAN.C; AHNJO, S; JO, I. Plasma Homocysteine Is Associated with the Risk of Mild Cognitive Impairment in an Elderly Korean Population. **The Journal of Nutrition**, v. 137, p.2093-2097, 2007. Disponível em: <http://jn.nutrition.org/content/137/9/2093.full.pdf+html>

KOBE, T; WITTE, A.V;SCHNELLE, A; GRITTNER, U;TESKY, A.V; PANTEL,J; SCHUCHARDT, J.P; HAHN, A; BOHLKEN, J;RUJESCU, D; FLOEL, A. Vitamin B-12 concentration, memory performance, and hippocampal structure in patients with mild cognitive impairment. **Am J Clin Nutr**, p.1-10, 2016. doi: 10.3945/ajcn.115.116970.

KIM, G; KIM, H; KIM, K. N; JUNG, S; YOON, K.S; TSUNENOBU, T; NAMSOO, C. Relationship of Cognitive Function with B Vitamin Status, Homocysteine, and Tissue Factor Pathway Inhibitor in Cognitively Impaired Elderly: A Cross-Sectional Survey. **Journal of Alzheimer's Disease**, v.33, n.3, p.853-862, 2013. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4290102/pdf/12937_2014_Article_853.pdf

KRUMAN, I. I; KUMARAVEL, T.S; LOHANI, A; PEDERSEN, W; CUTLER, R.G; KRUMAN, Y; HAUGHEY, N; LEE, J; EVANS, M; MATTSON, M.P. Folic Acid Deficiency and Homocysteine Impair DNA Repair in Hippocampal Neurons and Sensitize Them to Amyloid Toxicity in Experimental Models of Alzheimer's Disease. **The Journal of Neuroscience**, v.22, n.5, p.1752-1762, 2002. Disponível em: <http://www.jneurosci.org/content/22/5/1752.full.pdf+html>

LAU, L.M.L; REFSUM, H; SMITH, A.D; JOHNSTON, C; BRETELER, M.M.. Plasma folate concentration and cognitive performance: Rotterdam Scan Study. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 86, n.3, p. 728-34, 2007. Disponível em: <http://ajcn.nutrition.org/content/86/3/728.full.pdf+html>

LAU, L.M.L; SMITH, A.D; REFSUM, H; BRETELER, M.M.B. Plasma vitamin B12 status and cerebral white matter Lesions. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 80, p. 149-157, 2009. Disponível em: <http://jnnp.bmj.com/content/80/2/149.full.pdf>

LEBRÃO, M. L.; DUARTE, Y. A. O. **SABE - Saúde, bem estar e envelhecimento - O projeto SABE no município de São Paulo: Uma abordagem inicial**. Brasília: Organização Pan-Americana de Saúde, 2003. 255p. Disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/1_saber.pdf

LEBRÃO, M. L.; LAURENTI, R. Saúde, bem-estar e envelhecimento: o estudo SABE no Município de São Paulo. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 8, n. 2, p. 127-41, 2005. Disponível em <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-790X2005000200005>

LEE, R; MASON, A. Some Macroeconomic aspects of global population aging. **Demography**, v. 47, p. 151–172, 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3470908/pdf/nihms318711.pdf>

LEITE-CAVALCANTI, C. L.; RODRIGUES-GONÇALVES, M. C.; RIOS-ASCIUTTI, L. S. LEITE-CAVALCANTI, A. Prevalência de doenças crônicas e estado nutricional em um grupo de idosos brasileiros. **Revista de Salud Pública**, v. 11, n. 6, p. 865-877, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.org/pdf/rsap/v11n6/v11n6a03.pdf>

LI, R; SINGH, M. Sex differences in cognitive impairment and Alzheimer's disease. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v.35, n.3, p.385–403, 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4087048/pdf/nihms556001.pdf>

LIEN, C.C; MU, Y; CABALLERO, M.V.; POO, M. Visual stimuli-induced LTD of GABAergic synapses mediated by presynaptic NMDA receptors. **Nature Neuroscience**, v. 9, p. 372-380, 2006. Disponível em: <http://www.nature.com/neuro/journal/v9/n3/pdf/nn1649.pdf>

LOEF, M; WALACH, H. Fruit, vegetables and prevention of cognitive decline or dementia: a systematic review of cohort studies. **The Journal of Nutrition, Health & Aging**, v.16, n.7, p. 626-630, 2012. Disponível em: http://download.springer.com/static/pdf/401/art%253A10.1007%252Fs12603-012-0097-x.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Flink.springer.com%2Farticle%2F10.1007%2Fs12603-012-0097-x&token2=exp=1454692981~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F401%2Fart%25253A10.1007%25252Fs12603-012-0097-x.pdf%3ForiginUrl%3Dhttp%253A%252F%252Flink.springer.com%252Farticle%252F10.1007%252Fs12603-012-0097-x*~hmac=172f123ff42d8fc56298d0a60525095f509e6b1e8c2254251b26fb5ed26963c1

LOURENÇO, R. A.; VERAS, R. P. Mini-Exame do Estado Mental: características psicométricas em idosos ambulatoriais. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, n. 4, p.712-9, 2006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102006000500023>

LUCHSINGER, J.A; TANG, M.X; MILLER, J; GREEN, R; MAYEUX, R. Higher Folate Intake is Related to Lower Risk of Alzheimer's Disease in the Elderly. **The Journal of Nutrition Health and Aging**, v.12, n.9, p.648-650, 2008. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2727706/pdf/nihms120014.pdf>

LUPTON, M.K; STRIKE, L; HANSELL, N.K; WEN, W; MATHER, K.A; ARMSTRONG, N.J; THALAMUTHU, A; MCMAHON, K.L. The effect of increased genetic risk for Alzheimer's disease on hippocampal and amygdala volume. **Neurobiology of Aging**, v.40, 68-77, 2016. Disponível em: http://ac.els-cdn.com/S0197458015006399/1-s2.0-S0197458015006399-main.pdf?_tid=e1f4428c-0fb3-11e6-b789-00000aacb35f&acdnat=1462117774_b86e04c08fd095d52f81cf0bbc36c8b5

MAFRA, D; PINTO, M. B. S; CARDOSO, B. R. Vitamina B₁₂ (cobalamina). In: Cozzolino, SMF, Cominetti C, organizadores. **Bases bioquímicas e fisiológicas da nutrição: nas diferentes fases da vida, na saúde e na doença**. Barueri, SP: Manole, 2013.

MALTA, D.C; CEZARIO, A.C; MOURA, L; NETO, O.L.M; SILVA JUNIOR, J.B. Construção da vigilância e prevenção das doenças crônicas não transmissíveis no contexto do sistema único de saúde. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. v.15, n.1, p. 47-65, 2006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742006000300006>

MANAVIFAR, L; KARIMOOV, H.N; JAMALI, J; DOLUEE, M.T; SHIRDEL, A; SHOKOHI, A.N; NAYYERI, M.F. Homocysteine, Cobalamin and Folate Status and their Relations to Neurocognitive and Psychological Markers in Elderly in Northeasten of Iran. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**, v. 16, n. 6, p. 772-80, 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3758032/pdf/ijbms-16-772.pdf>

MATTEI, T.A; MATTEI, J.A. A cognição especial e seus distúrbios: o papel do cortex parietal posterior. **Neurociências**, v.13, n.2, p. 93-99, 2005. Disponível em: <http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2005/RN%2013%2002/Pages%20from%20RN%2013%2002-6.pdf>

MATTÉ, C; MACKEDANZ, V; STEFANELLO, F.M; SCHERER, E.B; ANDREAZZA, A.C; ZANOTTO, C; MORO, A.M; GARCIA, S.C; GONÇALVES, C.A. et al. Chronic hyperhomocysteinemia alters antioxidant defenses and increases DNA damage in brain and blood of rats: Protective effect of folic acid. **Neurochemistry International**, v. 54, p. 7-13, 2009. Disponível em: http://ac.els-cdn.com/S0197018608001605/1-s2.0-S0197018608001605-main.pdf?_tid=b8195012-cc2c-11e5-a578-00000aab0f01&acdnat=1454692994_2df4f1899bd27d66bc304d3f63ef154c

MAURER, J. Education and Male-Female Differences in Later-Life Cognition: International Evidence From Latin America and the Caribbean. **Demography**, v. 48, p.915–930, 2011. Disponível em: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13524-011-0048-x>

MCNULTY, H; PENTIEVA, K; HOEY, L; STRAIN, J; WARD, M. Nutrition throughout life: folate. **International Journal for Vitamin and Nutrition Research**, v.82, n.5, p.348-354, 2012. doi: <http://dx.doi.org/10.1024/0300-9831/a000130>

MEDEIROS, F.L; XAVIER, A.J; SCHNEIDER, I.J.C; RAMOS, L.R; SIGULEM, D; D'ORSI, E. Inclusao digital e capacidade funcional de idosos residentes em Florianopolis, Santa Catarina, Brasil (EpiFloripa 2009-2010). **Rev Bras Epidemiol**, v. 15, n.1, p. 106-22. 2012.

Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v16n4/pt_1415-790X-rbepid-16-04-00880.pdf

MEERTENS, L.G; DIAZ, N.W; SOLANO, L.R; BARON, M.A; RODRIGUES, A. M. Homocisteína, ácido fólico y vitamina B12 en adultos mayores venezolanos. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición**, v.57, n.1, 2007. Disponível em: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06222007000100004

MENDES, A.C.G; DE SÁ, D.A; MIRANDA, G.M.D; LYRA, T.M; TAVARES, R.A.W. Assistência pública de saúde no contexto da transição demográfica brasileira: exigências atuais e futuras. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, n. 5, p. 955-964, 2012. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2012000500014>

MENEZES, V. Desempenho cognitivo e funcionalidade em idosos residentes na comunidade: dados do estudo Fibra. Dissertação (*Mestrado em gerontologia*). Campinas/SP: Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Programa de Pós-graduação em Gerontologia. 2013. Disponível em: <http://www.bibliotecadigital.unicamp.br/document/?view=000912006>

MEUNIER, D; STAMATAKIS, E. A; TYLER, L. K. Age-related functional reorganization, structural changes, and preserved cognition. **Neurobiology of Aging**, v. 35, n.1, p.42-54, 2014. Disponível em: http://ac.els-cdn.com/S019745801300290X/1-s2.0-S019745801300290X-main.pdf?_tid=65c7e4ca-cc2e-11e5-9358-00000aacb362&acdnat=1454693715_faf386542fa0ebd1be38bb944813e8d5

MICHELAKOS, T; KOUSOULIS, A.A; KATSIARDANIS, K; DESSYPRIS, N; ANASTASIOU, A; KATSIARDANI, K.P; KANAVIDIS, P; STEFANADIS, C; PAPADOLOULOS, F.C; PETRIDOU, E.T. Serum Folate and B12 Levels in Association With Cognitive Impairment Among Seniors: Results From the VELESTINO Study in Greece and Meta-Analysis. **Journal of Aging and Health**, v.25, n.4, p.589-616, 2013.

Disponível em: <http://jah.sagepub.com/content/25/4/589.full.pdf+html>

MILLER, J. W. Assessing the association between vitamin B-12 status and cognitive function in older adults. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 84, n.6, p. 1259-60, 2006. Disponível em: <http://ajcn.nutrition.org/content/84/6/1259.full.pdf+html>

MOOIJART, S.P; GUSSEKLOO, J; FROLICH, M; JOLLES, J; STOTT, DJ; WESTENDORP, R.G, DE CRAEN, A.J. Homocysteine, vitamin B-12, and folic acid and the risk of cognitive decline in old age: the Leiden 85-Plus Study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.82, n.4, p.866-71, 2005. Disponível em: <http://ajcn.nutrition.org/content/82/4/866.full.pdf+html>

MOORE, E; AMES, D; MANDER, A; CARNE, R; BRODATY, R; WOODWARD. M et al. Among vitamin B12 deficient older people, high folate, levels are associated with worse cognitive function: combined data from three cohorts. **Journal of Alzheimer's disease**, p.1-7, 2013. Disponível em: <http://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad131265>

MONTEMBEAULT, M; JOUBERT, S; DOYON, J; CARRIER, J; GAGNON, J.F; MONCHI, O; LUNGU, O; BELLEVILLE, S; BRAMBATTI, S.M. The impact of aging on gray matter structural covariance networks. **Neuroimage**, v. 63, n. 2, p. 754-9, 2012.

Disponível em: http://ac.els-cdn.com/S1053811912006684/1-s2.0-S1053811912006684-main.pdf?_tid=ccd6643c-cc30-11e5-bd3f-00000aab0f01&acdnat=1454694747_dd3aaee7c0ce1def9163ef384f60e39

MORAES, E.N.; MORAES, F.L.; LIMA, S.P.P. Características biológicas e psicológicas do envelhecimento. **Revista Médica de Minas Gerais**, v.20, n.1, p.67-73, 2010. Disponível em:

http://www.observatorionacionaldoidoso.fiocruz.br/biblioteca/_artigos/197.pdf

MORETTI, R; TORRE, P; ANTONELLO, R.M; CATTARUZZA, T; CAZZATO, G;BAVA, A. Vitamin B12 and folate depletion in cognition: a review. **Neurologya India**, v.52, n.3, p.310-8, 2004. Disponível em:

<http://www.neurologyindia.com/article.asp?issn=0028-3886;year=2004;volume=52;issue=3;spage=310;epage=318;aulast=Moretti>

MORRIS, J.C; HEYMAN, A; MOHS, R.C; HUGHES, J.P; VAN BELLE, G; FILLENBAUM, G; MELLITS, E.D; CLARK, C. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). **Neurology**, v.39, n.9, p.1159-1165, 1989.

aMORRIS, M.C; DENIS, A; EVANS, M.D; TANGNEY, C.C; BIENIAS, J.L; WILSON, R.S. Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. **Arch Neurol**, v.62, n.12, p.1849-1853, 2005. Disponível em:

<http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=790080>

bMORRIS, M.C; EVANS, D.A, BIENIAS, J.L, TANGNEY, C.C; HEBERT, L.E; SCHERR, P.A; SCHNEIDER, J.A. Dietary folate and vitamin B12 intake and cognitive decline among community-dwelling older persons. **Arch Neurol**, v.62 p. n.4, 641–645, 2005. Disponível em:

<http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=788183>

MORRIS, M.C; EVANS, D.A; TANGNEY, C.C, BIENIAS, J.L; WILSON, R.S. Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. **Neurology**, v.67, n.8, p.1370–1376, 2006. Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3393520/pdf/nihms384896.pdf>

MORRIS, M.S; JACQUES, P.F; ROSENBERG, I.H; SELHUB, J. Folate and vitamin B12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in olders Americans in the age of folic acid fortification. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 85, p. 193-200, 2007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1828842/pdf/nihms16359.pdf>

MORRIS, M.S; JACQUES, P.F; ROSENBERG, I.H; selhub, J. Circulating unmetabolized folic acid and 5-methyltetrahydrofolate in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive test performance in American seniors. **Am J Clin Nutr**, v. 91, n.6, p.1733-1744, 2010. Disponível em: <http://ajcn.nutrition.org/content/91/6/1733.full.pdf+html>

MORRIS, M.S, SELHUB, J; JACQUES, P.F. Vitamin B-12 and folate status in relation to decline in scores on the minimental state examination in the Framingham heart study. **J Am Geriatr Soc**, v.60, n.8, p.1457-64, 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3419282/>

aMORRIS, M.S. The Role of B Vitamins in Preventing and Treating Cognitive Impairment and Decline. **Advances in Nutrition**, v.3, .6, p. 801-812, 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3648704/>

bMORRIS, M.C. Nutritional determinants of cognitive aging and dementia. **Proceedings of the Nutrition Society**, v.71, n.1 p.1-13, 2012. Disponível em: http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2FPNS%2FPNS71_01%2FS0029665111003296a.pdf&code=534f3c216aef2f6e799cf8f415584175

MC GAUGH, J.L. CAHILL, L; ROOZENDAAL, B. Involvement of amygdala in memory storage: Intercation with other brain systems. **Calloquium paper**, v.93, p.13508-13516, 1996. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC33638/pdf/pq013508.pdf>

NASCIMENTO, C.M; RIBEIRO, A.Q; COTTA, R.M; ACURCIO, F.A; PEIXOTO, S.V; PRIORE, S.E; FRANCESCHINI, S.C. Factors associated with functional ability in Brazilian elderly. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v.54, n.2, p. 89-94, 2012. Disponível em: http://ac.els-cdn.com/S0167494311002512/1-s2.0-S0167494311002512-main.pdf?_tid=76f00062-cc37-11e5-a280-00000aab0f6c&acdnat=1454697609_c172d155b8c34c49f163198b233f4019

NAQVI, A.Z; HARTY, B; MUKAMAL, K.J; STODDARD, A.M; VITOLINS, M; DUNN, J.E.. Monounsaturated, Trans, and Saturated Fatty Acids and Cognitive Decline in Women. **The American Geriatrics Society**, v.59, n.5, p. 837-843, 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3098039/pdf/nihms-277624.pdf>

NELSON, M; REJESKI, W.J; BLAIR, S.N; DUNCAN, P.W; JUDGE, J.O; KING, A.C, et al. Physical activity and public health in older adults: Recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*, v. 116, n. 9, p. 1094-1105, 2007. Disponível em: <http://journals.lww.com/acsm-msse/pages/articleviewer.aspx?year=2007&issue=08000&article=00028&type=abstract>

NEMETH, D; JANACSEK, K; KIRALY, K; LONDE, Z; NEMETH, K;FAZEKAS, K; ADAM, I; ELEMERNE, K. Probabilistic sequence learning in mild cognitive impairment. **Frontiers in Human Neuroscience**, v.7, p. 1-10, 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3696838/pdf/fnhum-07-00318.pdf>

NETTO, M.P; BRITO, F.C. **Urgências em geriatria**. São Paulo: Editora Atheneu, 2001.

NICOLIA, V; FUSO, A; CAVALLARO, R.A; DILUZIO, A; SCARPA, S. B vitamin deficiency promotes Tau Phosphorylation through regulation of GSK3 β and PP2A. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 19, n.3, p. 895-907, 2010. doi: 10.3233/JAD-2010-1284.

NOBREGA, O.T; FALEIROS, V.P; TELLES, J.L. Gerontology in the developing Brazil: achievements and challenges in public policies. **Geriatrics & Gerontology International**, v.9, p.135-139, 2009. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1447-0594.2008.00499.x/epdf>

NOGUEIRA, N. N.; SILVA, D. M. Ácido fólico. In: Cozzolino, SMF, Cominetti C, organizadores. **Bases bioquímicas e fisiológicas da nutrição: nas diferentes fases da vida, na saúde e na doença**. Barueri, SP: Manole, 2013.

NURK, E; REFSUN, H; DREVON, C.A; TELL, G.S; NYGAARD, H.A; ENGEDAL, K; SMITH, A.D. Cognitive performance among the elderly in relation to the intake of plant foods. The Hordaland Health Study. **British Journal of Nutrition**, v.104, p.1190–1201, 2010. Disponível em: http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2FBJN%2FBJN104_08%2F50007114510001807a.pdf&code=67586f2ec57be10813924f0d065b8fde

OBEID, R.; HERRMANN, W. Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia. **FEBS Letters**, v. 580, n.13, p. 2994-3005, 2006. DOI: 10.1016/j.febslet.2006.04.088

OULHAJA, A; JERNEREN, F; REFSUM, H.A; SMITH, D; DE JAGERD, C.A. Omega-3 Fatty Acid Status Enhances the Prevention of Cognitive Decline by B Vitamins in Mild Cognitive Impairment. **Journal of Alzheimer's Disease**, v.50, p.547–557, 2006. DOI 10.3233/JAD-150777

PANIZ, C; GROTO, D; SCHMITT, G.C; VALENTINI, J; SCHOTT, K.L; POMBLUM, V.J; GARCIA, S.C. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. **J Bras Patol Med Lab**, v.41, n.5, p. 323-34, 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v41n5/a07v41n5.pdf>

PAPACHRISTOU, E; RAMSAY, S.E; LENNON, L.T; PAPACOSTA, O; ILIFFE, S; WHINCUP, P.H; WANNAMETHEE, G. The relationships between body composition characteristics and cognitive functioning in a population-based sample of older British men. **BMC Geriatrics**, v.15, n.172, p.1-11, 2015. Disponível em http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4687114/pdf/12877_2015_Article_169.pdf

PAPALIA, D.E; OLDS, S.W; FELDMAN, R.D. **Desenvolvimento humano**. 10.ed. Porto Alegre: AMGH, 2010.

PARROTT, M.D; SHATENSTEIN, B; FERLAND, G; PAYETTE, H; MORAIS, J.A; BELLEVILLE, S; KERGOAT, M.J; GAUDREAU, P; GREENWOOD, C.E.. Relationship between Diet Quality and Cognition Depends on Socioeconomic Position in Healthy Older Adults. **J. Nutr**, v.143, n.11, p.1767-1773, 2013. Disponível em: <http://jn.nutrition.org/content/143/11/1767.full.pdf+html>

PARAN, E; ANSON, O. The Dynamics of Blood Pressure and Cognitive Functioning: Results From 6-Year Follow-Up of an Elderly Cohort. **The Journal of Clinical Hypertension**, v.13, n.11, p.813-817, 2011. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1751-7176.2011.00525.x/epdf>

PASTOR-VALERO, M; FURLAN-VIEBIG, R; MENEZES, P.R; DA SILVA, S.A; VALLADA, H; SCAZUFCA, M. Education and WHO Recommendations for Fruit and Vegetable Intake Are Associated with Better Cognitive Function in a Disadvantaged Brazilian Elderly Population: A Population-Based Cross-Sectional Study. **PLOS ONE**, v.9, n.4, p.1-10, 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3988063/pdf/pone.0094042.pdf>

PENTEADO, M. V. C. **Vitaminas: Aspectos nutricionais, bioquímicos, clínicos e analíticos**. Barueri, SP: Manole, 2003.

PETERSEN, R.C; STEVENS, J.C; GANGULI, M; TANGALOS, E.G; CUMMINGS, J.L; DEKOSLY, S.T. Practice parameters: early detection of dementia: Mild Cognitive Impairment. **Neurology**, v.56, n.9, p.1133-42, 2001. Disponível em: <http://www.neurology.org/content/56/9/1133.full.pdf+html>

PETERSEN, R. C. Mild Cognitive Impairment. **The New England Journal of Medicine**, v.364, p.2227-34, 2011.

Disponível

em:

http://enotes.tripod.com/mild_cognitive_impairment2011.pdf

PFEIFFER, C.M; JOHNSON, C.L; JAIN, R.B; YETLEY, E.A; PICCIANO, M.F; RADER, J.I; FISCHER, K.D; MULINARE, J; OSTERLOH, J.D. Trends in blood folate and vitamin B-12 concentrations in the United States, 1988–2004. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.86, n.3, p.718 –27, 2007. Disponível

em: <http://ajcn.nutrition.org/content/86/3/718.full.pdf+html>

PIEFKE, M; WEISS, P.H; ZILLES, K; MARKOWITSCH, H.J; FINK, G.R. Differential remoteness and emotional tone modulate the neural correlates of autobiographical memor. **Brain**, 126, 650-668, 2003.

Disponível

em:

<http://brain.oxfordjournals.org/content/126/3/650.full.pdf>

PROGRAMA DAS NAÇÕES UNIDAS PARA O DESENVOLVIMENTO (PNUD). Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil, 2013. Disponível: <http://www.pnud.org.br/arquivos/idhm-do-brasil.pdf>

QUADRI, P; FRAGIACOMO, C; PEZZATI, R; ZANDA, E; FORLONI, G; TETTAMANTI, M; LUCCA, U. Homocysteine, folate, and vitamin B-12 in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.80, n.1, p.114-22, 2004. Disponível

em:

<http://ajcn.nutrition.org/content/80/1/114.full.pdf+html>

RAJI, C.A; ERICKSON, K.I; LOPES, O.L; KULLER, L.H et al. Regular fish consumption and age-related brain gray matter loss. **American Journal of Preventive Medicine**, v.47, n.4, p. 444–451, 2014. Disponível

em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4171345/pdf/nihms602806.pdf>

RAMOS, L. R. Fatores determinantes do envelhecimento saudável em idosos residentes em centro urbano: Projeto Epidoso, São Paulo. **Cadernos de Saúde Pública**, v.19, n.3, p. 793-798, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v19n3/15882.pdf>

REIS, N. T. **Nutrição clínica: interações**. Rio de Janeiro: Rubio, 2004.

RDC Nº 344, DE 13 DE DEZEMBRO DE 2002. Aprova o Regulamento Técnico para a Fortificação das Farinhas de Trigo e das Farinhas de Milho com Ferro e Ácido Fólico, constante do anexo desta Resolução. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 18 de dezembro de 2002. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/f851a500474580668c83dc3fbc4c6735/RDC_344_2002.pdf?MOD=AJPERES

REYNOLDS, E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. **Lancet Neurol**, v.5: p.949-960, 2006. doi:10.1016/S1474-4422(06)70598-1

ROTH, M; TYM, E; MOUNTJOY, C.Q; HUPPERT, F.A; HENDRIE, H; VERMA, S; GODDARD, R. CAMDEX. A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. **Brasilian Journal Psychiatry**, v. 149, p. 698-709, 1986.

SACHDEV, P. Homocisteína e transtornos psiquiátricos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.26, n.1, p.50-56, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbp/v26n1/a13v26n1.pdf>

SÁNCHEZ, H; ALBALA, C; LERA, L; CASTILHO, J.L; VERDUGO, R; LAVADOS, M; HERTRAMPF, E; BRITO, A; ALLEN, L; LUAYU, R. Comparison of two modes of vitamin B12 supplementation on neuroconduction and cognitive function among older people living in Santiago, Chile: a cluster randomized controlled trial. a study protocol. **Nutrition Journal**, v.10, n.100, 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3195703/pdf/1475-2891-10-100.pdf>

SELHUB, J; MORRIS, M.S; JACQUES, P.F. In vitamin B12 deficiency, higher serum folate is associated with increased total homocysteine and methylmalonic acid concentrations. **PNAS**, v.104, n.50, p.19995-20000, 2007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2148411/pdf/zpq19995.pdf>

SELHUB, J; MORRIS, M.S; JACQUES, P.F; ROSENBERG, I.H. Folate–vitamin B-12 interaction in relation to cognitive impairment, anemia, and biochemical indicators of vitamin B-12 deficiency. **Am J Clin Nutr**, v.89, p.702–706, 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2647758/pdf/ajcn89702S.pdf>

SINN, N; MILTE, C.M; STREET, S.J; BUCKLEY, J.D; COATES, A.M; PETKOV, J; HOWE, P.R.C. Effects of n-3 fatty acids, EPA v. DHA, on depressive symptoms, quality of life, memory and executive function in older adults with mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial. **British Journal of Nutrition**, v.107, p.1682–169, 2012. doi:10.1017/S0007114511004788

SOARES, L.M; CACHIONI, M; FALCÃO, D.V; BATISTONI, S.S; LOPES, A; NERI, A.L; YASSUDA, M.S. Determinants of cognitive performance among community dwelling older adults in an impoverished sub-district of São Paulo in Brazil. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v.54, n.2, p.187–192, 2012. doi:10.1016/j.archger.2011.11.014

SOFI, F; VALECCHI, D; BACCI, D; ABBATE, R; GENSINI, G.F; CASINI, A; MACCHI, C. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. **Journal of Internal Medicine**, v.269, n.1, p.107–117, 2011. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2796.2010.02281.x/epdf>

SOLFRIZZI V; COLACICCO, A.M; D'INTRONO, A; CAPURSO, C; TORRES, F, RIZZO, C; CAPURSO, A; PANZA A. Dietary intake of unsaturated fatty acids and age-related cognitive decline: A 8.5-year follow-up of the Italian Longitudinal Study on Aging. **Neurobiology of Aging**, v.27, n.11, p.1694–1704, 2006. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.026

SCARMEAS, N; STERN, Y; MAYEUX, R; MANLY, J.J; SCHUPF, N; LUCHSINGER, J.A. Mediterranean Diet and Mild Cognitive Impairment. **Archives of Neurology**, v.66, n.2, p.216-225, 2009. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2653223/pdf/nihms88445.pdf>

SCAZUFCA, M; MENEZES, P.R; ARAYA, R; DI RIENZO, V.D; ALMEIDA, O.P; GUNNELL, D; LAWLOR, D.A. Risk factors across the life course and dementia in a Brazilian population: results from the Sao Paulo Ageing & Health Study (SPAH). **International Journal of Epidemiology**, v. 37, n.4, p. 879-890, 2008. Disponível em: <http://ije.oxfordjournals.org/content/37/4/879.full.pdf+html>

SCAZUFCA, M; ALMEIDA, O.P; VALLADA, H.P; TASSE, W.A; MENEZES, P.R. Limitations of the Mini-Mental State Examination for screening dementia in a community with low socioeconomic status Results from the Sao Paulo Ageing & Health Study. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, v. 259, p.8-15, 2009. doi: 10.1007/s00406-008-0827-6.

SCOTT, J.M; WEIR, D.G. THE METHYL FOLATE TRAP. A physiological response in man to prevent methyl group deficiency in kwashiorkor (methionine deficiency) and an explanation for folic-acid-induced exacerbation of subacute combined degeneration in pernicious anaemia. **The Lancet**, v.15, p.337-340, 1981. Disponível em: http://ac.els-cdn.com/S0140673681906504/1-s2.0-S0140673681906504-main.pdf?_tid=0da35b96-d4b0-11e5-89aa-00000aacb361&acdnat=1455629011_a96c8aa73d2bacc2b93969da89ac95ae

SCHMIDT, M.I; DUNCAN. B.B; SILVA, G.A; MENEZES, A.M; MONTEIRO, C.A; BARRETO, S.M; CHOR, D; MENEZES, P.R. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. **The Lancet**, London, p. 61-74, 2011. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60135-9

SCHNEIDER, R.H.; IRIGARAY, T.Q. O envelhecimento na atualidade: aspectos cronológicos, biológicos, psicológicos e sociais. **Estud. Psicol**, v.25, n.4, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/estpsi/v25n4/a13v25n4.pdf>

SHEIKH, J.I; YESAVAGE, J.A. Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a short version. **Clinical Gerontology**, v.5, p.165-73, 1986.

SHOBHA, V; TAREY, S.D; SINGHT, R.G; SHETTY, P; UNNI, U.S; SRINIVASAN, K; KURPAD, A.V. Vitamin B12 deficiency & levels of metabolites in an apparently normal urban south Indian elderly population. **Indian Journal of Medical Research**, v.134, n.4, p. 432-439, 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3237239/>

SHOHAMY, D.; TURK-BROWNE, N. B. Mechanisms for Widespread Hippocampal Involvement in Cognition. **Journal of Experimental Psychology: General**, v. 142, n. 4, p.1159–1170, 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4065494/pdf/nihms556722.pdf>

SMITH, D.A; KIM, Y.I; REFSUM, H. Is folic acid good for everyone. The **American Journal of Clinical Nutrition**, v.87, n.3, p.517-33, 2008. Disponível em: <http://ajcn.nutrition.org/content/87/3/517.full.pdf+html>

SMITH, D.A; SMITH, S.M; DE JAGER, C.A; WHITBREAD, P; JOHNSTON, C; AGACINSKI, G; OULHAJ, A; BRADLEY, K.M; JACOBY, R; REFSUM, H. Homocysteine-Lowering by B Vitamins Slows the Rate of Accelerated Brain Atrophy in Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial. **PLoS ONE**, v.5, n.9, p. 122-44, 2010. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2935890/pdf/pone.0012244.pdf>

SMULDERS, Y.M; BLOM, H. J. The homocysteine controversy. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v.34, n.1, p.93-99, 2011. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3026670/pdf/10545_2010_Article_9151.pdf

SPERLING, R.S; DICKERSON, B.C; PIHLAJAMAKI, M; VANNINI, P; LAVIOLETTE, P.S; VITOLO, O.V; HEDDEN, T; BECKER, J.A; RENTZ, D.M; SELKOE, D.J; JOHNSON, K.A. Functional Alterations in Memory Networks in Early Alzheimer's Disease. **Neuromolecular Medicine**, v.12, n.1, p.27-43, 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3036844/pdf/nihms267160.pdf>

STERN, Y. Cognitive reserve. **Neuropsychologia**, v.47, n.10, p. 2015–2028, 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2739591/pdf/nihms123775.pdf>

TAN, Z.S; HARRIS, W.S; BEISER, A.S; HIMALI, J.J; DEBETE, M.S; PIKULA, MD. Níveis de ácidos graxos ômega 3 nos glóbulos vermelhos marcadores de envelhecimento cerebral acelerado. **Neurology**, v.78, n.9, p. 658-664, 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3286229/pdf/znl658.pdf>

TANGNEY, C.C; TANG, Y; EVANS, D.A, MORRIS, M.C. Biochemical indicators of vitamin B12 and folate insufficiency and cognitive decline. **Neurology**, v.9; n.72, p. 361–367, 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2677500/pdf/6222.pdf>

TANGNEY, C.C; AGGARWAL, N.T; LI, H; WILSON, R.S; DECARLI, C; EVANS, D.A; MORRIS, M.C. Vitamin B12, cognition, and brain MRI measures. **Neurology**, v.77, n.13, p.1276-1282, 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3179651/>

TASSINO, M; CAMPOS, T.F; GUERRA, R.O. Homocysteine and cognitive performance in a population sample of elderly Brazilians. **Archives of gerontology and geriatrics**, v. 48, n.2, p. 142-145, 2009. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167494307002439>

TANZI, R.E; BERTRAM, L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. **Cell**, v.120, n.4, p.545-55, 2005. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867405001522>

TIIHONEN, K; OUWEHAND, A.C; RAUTONEN, N. Human intestinal microbiota and healthy ageing. **Ageing Research Reviews**, v.9, n.2, p.107-16, 2010. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163709000725>

aTITOVA, O.E; SJOGREN, P; BROOKS, P; KULBERG, J; AX, E; KILANDER, L; RISERUS, U; CEDERHOLM, T; LARSSON, E.M; et al. Dietary intake of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids is linked to gray matter volume and cognitive function in elderly. **Age**, v.35, p.1495–1505, 2013. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3705118/pdf/113572012_Article_9453.pdf

bTITOVA, O.E; AX, E; BROOKS, S.J; SJOGREN, P; CEDERHOLM, T; KILANDER, L; KULLBERG, J; LARSSON, E.M; JOHANSSON, L; AHLSTROM, H; et al. Mediterranean diets habits in older individuals: Association with cognitive functioning and brain volumes. **Experimental Gerontology**, v.48, n.12, p.1443-1448, 2013. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0531556513003033>

TORRES, S.J; LAUTENSCHLAGER, N.T; WATTANAPENPAIBOON, N; GREENOP, K.R; BEER, C; FLICKER, L; ALFONSO, H; NOWSON, C.A. Dietary Patterns Are Associated with Cognition among Older People with Mild Cognitive Impairment. **Nutrients**, v.4, n.11, p.1542-1551, 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3509504/pdf/nutrients-04-01542.pdf>

TONIETTO, L; WAGNER, G.P; TRENTINI, C.M; SPERB, T.M; PARENTE, M.A.M.P. Interfaces entre funções executivas, linguagem e intencionalidade. **Paidéia**, v.21, n.49, p.247-255, 2011. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-863X2011000200012>

TOSUN, D; SCHUFF, N; TRURAN-CACREY, D; SHAW, L.M; TROJANOWSKI, J.Q; AISEN, P; PETERSON, R; WEINER, N.W. Relations between brain tissue loss, CSF biomarkers and the ApoE genetic profile: A longitudinal MRI study. **Neurobiology of Aging**, v.31, n.8, p.1340-1354, 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2902689/pdf/nihms203915.pdf>

TUCKER, K.L; QIAO, N; SCOTT, T; ROSENBERG, I; SPIRO, A. High homocysteine and low B vitamins predict cognitive decline in aging men: the Veterans Affairs Normative Aging Study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.82, n.3, p.627-35, 2005. Disponível em: <http://ajcn.nutrition.org/content/82/3/627.full.pdf+html>

WALSH, C.M; WILKINS, S; BETTCHER, B.M; BUTLER, C.R; MILLER, B.L; KRAMER, J.H. Memory consolidation in aging and MCI after 1 week. **Neuropsychology**, v.28, n.2, p. 273–280, 2014. doi:10.1037/neu0000013.

WANG, Z; DONG, B; ZENG, G; LI, J; WANG, W; WANG, B; YUAN, Q. Is there an association between mild cognitive impairment and dietary pattern in chinese elderly? Results from a cross-sectional population study. **BMC Public Health**,v.10, p.2-7, 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3091557/pdf/1471-2458-10-595.pdf>

WANG, Y; SONG, M; YU, L; WANG, L; NA, C; XUN S. et al. Mild Cognitive Impairment: Vascular Risk Factors in Community Elderly in Four Cities of Hebei Province, China. **PLoS ONE**. v.10, n.5, p.1-12, 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4427494/pdf/pone.0124566.pdf>

WERDER, S. F. Cobalamin deficiency, hyperhomocysteinemia, and dementia. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 6, p. 159-195, 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2874340/pdf/ndt-6-159.pdf>

WEST, R.K; BEERI, M.S; SCHMEIDLER, J; MITCHELL, D.B; CARLISLE, K.R; ANGELO, G; MAVRIS, R; LANGHOFF, E; ROSENDORFF, C; SILVERMAN, J.M. Homocysteine and cognitive function in very elderly nondemented subjects. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v.19, n.7, p. 673-677, 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3128431/pdf/nihms252948.pdf>

WILD-WALL, N; FALKENSTEIN, M; GAJEWSKI, P.D. Neural Correlates of Changes in a Visual Search Task due to Cognitive Training in Seniors. **Neural Plasticity**, p.11, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/529057>

WILSON, R.S; HEBERT, L.E; SCHERR, P.A; BARNES, L.L; MENDES DE LEON, C.F;EVANS, D.A. Educational attainment and cognitive decline in old age. **Neurology**, v.72, p. 460-465, 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2677531/pdf/6244.pdf>

WINKELS, R; BROWER, I.A; SIEBELINK, E; KATAN, M.B; VERHOEF, P. Bioavailability os food folates is 80% of that of folic acid. **Am J Clin Nutr**, v.85, n.2, p.465 – 73, 2007. Disponível em: <http://ajcn.nutrition.org/content/85/2/465.full.pdf+html>

WISSE, L.E; BIESSELS, G.J HERINGA, S.M; KUIJF, H.J; KOEK, D.H; LUIJTEN, P.R.Hippocampal subfield volumes at 7T in early Alzheimer's disease a nd normal aging **Neurobiol Aging**. v.35, n.9, p.2039-45, 2014. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.02.021. Epub 2014 Mar 3

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Envelhecimento ativo: uma política de saúde**. World Health Organization: Tradução Suzana Gontijo. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005. Disponível em: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/envelhecimento_ativo.pdf

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. (WHO technical report series, 916). **International Journal of Epidemiology**, v.33, n.4, p.914-915, 2003. Disponível em: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/OMS_Dieta_y_Enferm_Cronicas.pdf

WU, M.S; LAN, T.H; CHEN, C.M; CHIU, H.C; LAN, T.Y. Socio-demographic and health-related factors associated with cognitive impairment in the elderly in Taiwan. **BMC Public Health**, v.11, n.22, p.8, 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3027136/pdf/1471-2458-11-22.pdf>

WHALLEY, L.J; DEARY, I.J; APPLETON, C.L; STARR, J.M.. Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging. **Ageing Research Reviews**, v.3, n.4, p.369-382, 2004. [doi:10.1016/j.arr.2004.05.001](https://doi.org/10.1016/j.arr.2004.05.001)

VALLE, E.A; CASTRO-COSTA, E; FIRMO, J.O.A; UCHOA, E. LIMA-COSTA, M.F. Estudo de base populacional dos fatores associados ao desempenho no Mini Exame do Estado Mental entre idosos: Projeto Bambuí. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.25, n.4, p.918-926, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.org/pdf/csp/v25n4/23.pdf>

VARNER, J. M. Elders and malnutrition. **Alabama Nurse**, v.34, n.2, p.22-23, 2007.

VASCONCELOS, A.M.N; GOMES, M.M.F. Transição demográfica: a experiência brasileira. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v.21, n.4, p.539-548, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742012000400003>

VAZQUEZ-PEDRAZUELA, M.C; CANTON-ALVAREZ, M.B; SERTAL-PARCERO, R.R. Vitamin B12 and folic acid deficiency in the population over 65 year: A descriptive study. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, v.47, n.6, p. 259-261, 2012. [doi:10.1016/j.regg.2012.02.007](https://doi.org/10.1016/j.regg.2012.02.007)

VERAS, R. Envelhecimento populacional contemporâneo: demandas, desafios e inovações. **Revista de Saúde Pública**, v.43, n.3, p. 548-54, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v43n3/224.pdf>

VYGOTSKY, L.S. **A formação social da mente**. São Paulo: Martins Fontes, 1998.

VON ARNIM, C.A.F; UTEGOLA, M.D; BIESALSKI, H.K. More than the sum of its parts? Nutrition in Alzheimer's disease. **Nutrition**, v.26, p.694-700, 2010. [doi:10.1016/j.nut.2009.11.009](https://doi.org/10.1016/j.nut.2009.11.009)

XAVIER, J.M; COSTA, F.F; ANNICHINO-BIZZACCHI, J.M; SAAD, S.T. High frequency of vitamin B₁₂ deficiency in a Brazilian population. **Public Health Nutrition**, v. 13, n.8, p. 1191-1197, 2010. Disponível em: http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2FPHN%2FPHN13_08%2FS1368980009992205a.pdf&code=7adffe94794532270e528452fc6608c7

XAVIER, A.J; d'ORSI, E; SIGULEM, D; RAMOS, L.R. Orientação temporal e funções executivas na predição de mortalidade entre idosos: estudo Epidoso. **Revista de Saúde Pública**, v.44, n.1, p. 148-58, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102010000100016>

YE, X; BHUPATHIRAJU, S.N; TUCKER, K.L.Variety in fruit and vegetable intake and cognitive function in middle-aged and older Puerto Rican adults. **British Journal of Nutrition**, v.109, n.3, p.503-51, 2013. Disponível em: http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2FBJN%2FBJN109_03%2FS0007114512001183a.pdf&code=3fa13489446cde78bb451e4f5abcf862

ZATTAR, L.C, BOING, A.F; GIEHL, M.W.C; d'ORSI, E. Prevalência e fatores associados à pressão arterial elevada, seu conhecimento e tratamento em idosos no sul do Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v.29, n.3, p. 507-521, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2013000300009>

ZHUO, J.M; WANG, H; PRATICO, D. Is hyperhomocysteinemia an Alzheimer's disease (AD) risk factor, an AD marker, or neither? **Trends in Pharmacological Sciences**, v.32, n.9, p. 562-572, 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3159702/>

APÊNDICE

Nota de Imprensa

Trata-se dos resultados da tese de doutorado intitulada “Indicadores de hábitos alimentares não saudáveis, concentração sérica das vitaminas B₁₂, ácido fólico e a cognição, em idosos de Florianópolis, SC” do Programa de Pós-graduação em Nutrição (PPGN) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), elaborada pela doutoranda Vivian Francielle França, sob orientação da docente Dra. Aline Rodrigues Barbosa. O presente estudo é um subprojeto da pesquisa “*Condições de saúde da população idosa do município de Florianópolis/SC: estudo de base populacional – EpiFloripa Idoso*” conduzido pela docente Dra. Eleonora d’Orsi do Programa de Pós-graduação em Saúde Pública (PPGSP) da UFSC, que analisou dados da pesquisa realizada em 2013-2014.

Em uma população entrevistada de 1.197 idosos (778 mulheres), com idade igual ou superior a 60 anos, foi avaliada a associação entre os indicadores de hábitos alimentares não saudáveis: frutas e hortaliças (≤ 4 porções ao dia); peixe (< 1 porção ao dia); hábito de consumir carnes gordurosas (sim/não) e a cognição, de acordo com o sexo. Para as mulheres, o consumo de frutas e hortaliças inferior às recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) (≤ 4 porções ao dia) resultou em menor pontuação no instrumento de rastreio cognitivo, denominado “Mini-Exame do Estado Mental” (MEEM). À medida que a frequência do consumo de frutas e hortaliças aumentou (≥ 5 porções ao dia), o escore do MEEM aumentou elas. Para os homens não foi encontrada a mesma associação.

Os resultados apontam para a necessidade do consumo de frutas e hortaliças em atendimento à recomendação da OMS (≥ 5 porções ao dia) para preservar as habilidades cognitivas no envelhecimento, independente do sexo. Neste estudo, embora não tenha sido encontrada associação entre a menor frequência no consumo de peixes, o hábito de consumir carne vermelha com gordura aparente; frango/galinha com a pele e a pior função cognitiva, tem sido incentivada à regularidade no consumo de peixes e cautela no consumo de carnes gordurosas, como parte de hábitos alimentares saudáveis.

Em sequência o estudo avaliou as relações entre a concentração sanguínea das vitaminas B₁₂, ácido fólico e a função cognitiva. Esta etapa envolveu a coleta de sangue e a dosagem das variáveis bioquímicas que foram as vitaminas. Participaram 590 idosos (386

mulheres), representando 49,2% dos idosos entrevistados. O provável déficit cognitivo nesta amostra foi estimado em 4,1%, sendo esta condição associada à maior idade, menor escolaridade e renda, sintomas de depressão, e menor média de concentração sérica de ácido fólico. Quanto ao status sérico das vitaminas, 7,3% dos idosos apresentaram a deficiência de vitamina B₁₂, comparado a 0,2% (n=1) para a deficiência de ácido fólico. E contrapartida, foi verificada que 18,6% (n=110) dos idosos apresentaram com excesso sérico de ácido fólico, como resultado do consumo de alimentos fortificados obrigatoriamente com esta vitamina.

Nesse estudo, o excesso de ácido fólico representou fator de proteção para o provável déficit cognitivo. Quando mantida como variável contínua a cada acréscimo na concentração de ácido fólico foi verificado redução do risco em 14.4% para o provável déficit cognitivo. A vitamina B₁₂ não representou risco nem proteção para a função cognitiva nesse estudo, entretanto, é reconhecida sua importância para a manutenção da integridade da função cognitiva em idosos.

Sugere-se a manutenção da concentração de ambas as vitaminas em níveis suficientes para essa população, entretanto, não direciona para o excesso em especial para o ácido fólico. Este posicionamento fundamenta-se no fato de que não foi possível o entendimento do impacto da combinação entre o excesso de ácido fólico e a deficiência sérica de vitamina B₁₂ na função cognitiva, devido ao número pequeno de pessoas que apresentaram essa combinação.

Por fim, é importante enfatizar a necessidade de que sejam realizados outros estudos para esclarecer o efeito da combinação das vitaminas na função cognitiva, para avaliação e monitoramento do impacto do programa de fortificação de ácido fólico nos parâmetros bioquímicos e na função cognitiva de outros idosos brasileiros.

Tese de Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Nutrição - Universidade Federal de Santa Catarina.

Doutoranda: Vivian Francielle França - Orientadora: Dra. Aline Rodrigues Barbosa; Estudo é subprojeto da pesquisa *EpiFloripa Idoso*, financiada pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), processo nº 569834/2008-2. Pesquisa foi realizada no programa de pós-graduação em Saúde Pública da UFSC.

ANEXOS

ANEXO A – INSTRUMENTO DE PESQUISA

BLOCO DE IDENTIFICAÇÃO		Etiqueta de identificação
<p>ESTÉ BLOCO DEVERA ESTAR PREENCHIDO ANTES DA ENTREVISTA.</p>		
Setor censitário IBGE _____		SETOR_CENS
Número do questionário: _____		ID
Nome DO ENTREVISTADO _____		NOME
NOME DA MÃE _____		NOMEMAE
Data de nascimento: dia ____ mês ____ ano ____		DATANASC
Local de nascimento: Cidade: _____ Estado: _____ País: _____		LOCALNASC
Nome do entrevistador: _____		ESTANASC
Endereço completo: _____		PAISNASC
Logradouro: _____ Nome: _____		ENTREVISTADOR
Número: _____ Complemento: _____ Bairro: _____		ENDERECO
CEP: _____		BAIRRO
Telefone residencial (fixo) _____		CEL
Celular do entrevistado _____		CEL
Telefone trabalho _____		OUTRO_TEL
Celular de outro membro da família: _____ (nome: _____)		OUTRO_TEL
Telefone de um parente/amigo próximo _____ (nome: _____)		NOME
Ponto de referência do domicílio _____		OUTRO_CEL
		NOME
		REFDOMICLIO
Data da entrevista (1ª visita): ____/____/____		DATAENTREV1
Data da entrevista (2ª visita): ____/____/____		DATAENTREV2

BLOCO GERAL	
As questões a seguir são para o(a) entrevistador(a) somente anotar as respostas, sem perguntar ao entrevistado.	
1. Quem responde: (1) Idoso (2) Informante	RESP_
2. Sexo do(a) idoso(a): (1) Masculino – Pule e marque 8888 nas questões 353 a 356 (2) Feminino	SEXO_
AGORA VOU FAZER ALGUMAS PERGUNTAS SOBRE O(A) SENHOR(A), SUA FAMÍLIA E SUA CASA.	
[AS QUESTÕES 7 E 28 PODERÃO SER RESPONDIDAS SOMENTE PELO(A) IDOSO(A). AS DEMAIS PODERÃO SER RESPONDIDAS PELO(A) IDOSO(A) OU INFORMANTE]	
3. Quantos anos o(a) Sr.(a) tem? (Marcar os anos completos) Idade ____ (9999) Não sabe ou não quer informar	IDADE_ __
8. O(a) Sr.(a) sabe ler e escrever? (0) Não – Marque opção (0) Resposta errada nas questões 91 e 92 (1) Sim (9999) Não sabe ou não quer informar	ALFABETIZADO_
9. O(a) Sr.(a) estudou na escola? (0) Não – Pule para questão 11, marque 8888 na questão 10 (1) Sim (9999) Não sabe ou não quer informar – Pule para a questão 11, marque 8888 na questão 10	ESTUDO_
10. Quantos anos o(a) Sr.(a) estudou? (Marcar os anos completos) Anos ____ (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar	ANOSESTUDO_

19. Quantas pessoas vivem com o(a) Sr.(a)? [exceto o(a) entrevistado(a)] [] pessoas (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar	PESSOAS _
20. Em relação à sua vida financeira, o(a) Sr.(a) tem algum tipo de renda? (0) Não – Pule para a questão 27, marque 8888 nas questões 21 a 26 (1) Sim (9999) Não sabe ou não quer informar	RENDA01 _
21. O(a) Sr.(a) tem algum trabalho remunerado atualmente? (0) Não (1) Sim (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar	TRABALHA _
22. Recebe aposentadoria? (0) Não (1) Sim (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar	APOSENTADORIA _
23. Recebe pensão? (0) Não (1) Sim (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar	PENSAO _

24. Recebe ALGUMA outra renda? (0) Não (1) Sim (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar	RENDA02 _
25. Considerando todas as SUAS fontes de renda, quanto o(a) Sr.(a) recebeu no último mês? R\$ _____,00 (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar	RENDA03 _ _ _ _ _
26. Quantas pessoas dependem dessa renda, incluindo o(a) Sr.(a)? (1) Só eu (2) 2 (3) 3 (4) 4 (5) 5 ou mais (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar	RENDA04 _
27. No último mês, quanto receberam EM REAIS as OUTRAS pessoas que moram na casa? (lembrar que inclui salários, pensões, mesadas, aluguéis, bolsas, etc). Renda1 _____ Renda2 _____ Renda3 _____ Renda4 _____ Renda5 _____ Renda6 _____ Renda7 _____ Renda8 _____ Renda9 _____ (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar	RENDA04a _ _ _ _ RENDA04b _ _ _ _ RENDA04c _ _ _ _ RENDA04d _ _ _ _ RENDA04e _ _ _ _ RENDA04f _ _ _ _ RENDA04g _ _ _ _ RENDA04h _ _ _ _ RENDA04i _ _ _ _
28. Comparando quando o(a) Sr.(a) tinha 50 anos, a sua atual situação econômica é: (1) Melhor (2) A mesma (3) Pior (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar	ECONOM _

BLOCO SAÚDE MENTAL
[PODERÁ SER RESPONDIDO SOMENTE PELO(A) IDOSO(A).]
AS PERGUNTAS 60 A 93 DEVERÃO SER RESPONDIDAS PELO(A) IDOSO(A) MESMO QUE O INFORMANTE ESTEJA RESPONDENDO.]

60. Que dia do mês é hoje?	(0) resposta errada	(1) resposta correta	(8888) Não se aplica	(9999) Não quer informar	MMSE01 _
61. Em que mês estamos?	(0) resposta errada	(1) resposta correta	(8888) Não se aplica	(9999) Não quer informar	MMSE02 _
62. Em que ano estamos?	(0) resposta errada	(1) resposta correta	(8888) Não se aplica	(9999) Não quer informar	MMSE03 _
63. Em que dia da semana estamos?	(0) resposta errada	(1) resposta correta	(8888) Não se aplica	(9999) Não quer informar	MMSE04 _
64. Qual é a hora aproximada? (Considere a variação de + ou -1 hora)	(0) resposta errada	(1) resposta correta	(8888) Não se aplica	(9999) Não quer informar	MMSE05 _
65. Em que local nós estamos?	(0) resposta errada	(1) resposta correta	(8888) Não se aplica	(9999) Não quer informar	MMSE06 _
66. Em que rua nós estamos?	(0) resposta errada	(1) resposta correta	(8888) Não se aplica	(9999) Não quer informar	MMSE07 _
67. Em que bairro nós estamos?	(0) resposta errada	(1) resposta correta	(8888) Não se aplica	(9999) Não quer informar	MMSE08 _
68. Em qual cidade nós estamos?	(0) resposta errada	(1) resposta correta	(8888) Não se aplica	(9999) Não quer informar	MMSE09 _

	resposta errada	resposta correta	Não se aplica	Não quer informar	
69. Em qual estado nós estamos?	(0)	(1)	(8888)	(9999)	MMSE10_
	resposta errada	resposta correta	Não se aplica	Não quer informar	
Eu vou dizer 3 palavras e o(a) Sr.(a) irá repeti-las a seguir: CARRO, VASO, TIJOLO (Se ele não entender as três palavras, repita pausadamente 3 vezes, no máximo)					
70. CARRO	(0)	(1)	(8888)	(9999)	MMSE11_
	resposta errada	resposta correta	Não se aplica	Não quer informar	
71. VASO	(0)	(1)	(8888)	(9999)	MMSE12_
	resposta errada	resposta correta	Não se aplica	Não quer informar	
72. TIJOLO	(0)	(1)	(8888)	(9999)	MMSE13_
	resposta errada	resposta correta	Não se aplica	Não quer informar	
73. O(a) Sr.(a) faz cálculos / contas? (0) Não – Peça para soletrar a palavra MUNDO de trás para diante, marque 8888 nas questões 74 a 78 e responda as questões 79 a 83 (1) Sim – Peça para fazer a subtração seriada, responda as questões 74 a 78 e marque 8888 nas questões 79 a 83 (8888) Não se aplica (9999) Não quer informar					
Se a resposta for <u>Sim</u> , pergunte: Se de 100 reais forem tirados 7, quanto resta? E se retirarmos mais 7 reais, quanto resta? (total de 5 subtrações, continuar a subtração seguinte do resultado anterior, mesmo que esteja errado)					
74. _____	(0)	(1)	(8888)	(9999)	MMSE16_
	resposta errada	resposta correta	Não se aplica	Não quer informar	
75. _____	(0)	(1)	(8888)	(9999)	MMSE17_
	resposta errada	resposta correta	Não se aplica	Não quer informar	
76. _____	(0)	(1)	(8888)	(9999)	MMSE18_
	resposta errada	resposta correta	se aplica	Não quer informar	
77. _____	(0)	(1)	(8888)	(9999)	MMSE19_
	resposta errada	resposta correta	Não se aplica	Não quer informar	
78. _____	(0)	(1)	(8888)	(9999)	MMSE20_
	resposta errada	resposta correta	Não se aplica	Não quer informar	
Se a resposta for <u>Não</u> , peça-lhe para soletrar a palavra "MUNDO" de trás para diante					
79. O	(0)	(1)	(8888)	(9999)	MMSE21_
	resposta errada	resposta correta	Não se aplica	Não quer informar	
80. D	(0)	(1)	(8888)	(9999)	MMSE22_
	resposta errada	resposta correta	Não se aplica	Não quer informar	
81. N	(0)	(1)	(8888)	(9999)	MMSE23_
	resposta errada	resposta correta	Não se aplica	Não quer informar	
82. U	(0)	(1)	(8888)	(9999)	MMSE24_
	resposta errada	resposta correta	Não se aplica	Não quer informar	
83. M	(0)	(1)	(8888)	(9999)	MMSE25_
	resposta errada	resposta correta	Não se aplica	Não quer informar	
O(a) Sr.(a) poderia repetir as três palavras que disse há pouco? Registre as palavras que foram repetidas, corretamente. Se houver erros, corrija-os e prossiga. Considere correto se o entrevistado espontaneamente se auto-corrige.					
84. 84.1- Carro	(0)	(1)	(8888)	(9999)	MMSE26_
	resposta errada	resposta correta	Não se aplica	Não quer informar	
84.2- Vaso	(0)	(1)	(8888)	(9999)	MMSE27_
	resposta errada	resposta correta	Não se aplica	Não quer informar	
84.3- Tijolo	(0)	(1)	(8888)	(9999)	MMSE28_
	resposta errada	resposta correta	Não se aplica	Não quer informar	
Mostre um relógio de pulso e pergunte-lhe: O que é isto? Repita com a caneta. Registre as respostas corretas.					
85. Relógio	(0)	(1)	(8888)	(9999)	MMSE29_
	resposta errada	resposta correta	Não se aplica	Não quer informar	
86. Caneta	(0)	(1)	(8888)	(9999)	MMSE30_
	resposta errada	resposta correta	Não se aplica	Não quer informar	
Preste atenção: vou lhe dizer uma frase e quero que o(a) Sr.(a) a repita depois de mim: (Considere acerto somente se a repetição for perfeita)					
87. "NEM AQUI, NEM ALI, NEM LÁ"	(0)	(1)	(8888)	(9999)	MMSE31_
	resposta errada	resposta correta	Não se aplica	Não quer informar	
Diga: Por favor, pegue este papel com a mão direita, dobre-o ao meio e coloque-o no chão. (Considere acerto a realização de cada etapa pedida. Não mostre como se faz. Se o indivíduo pedir ajuda no meio da tarefa não dê dicas).					
88. Com a mão direita	(0)	(1)	(8888)	(9999)	MMSE32_
	resposta errada	resposta correta	Não se aplica	Não quer informar	
89. Dobre-o ao meio	(0)	(1)	(8888)	(9999)	MMSE33_
	resposta errada	resposta correta	Não se aplica	Não quer informar	
90. Coloque-o no chão	(0)	(1)	(8888)	(9999)	MMSE34_
	resposta errada	resposta correta	Não se aplica	Não quer informar	
Por favor, faça o que está escrito aqui: (mostre o cartão). (Não auxilie se pedir ajuda ou só ler a frase sem realizar o comando. Pergunte antes se a pessoa está enxergando bem ou se precisa colocar os óculos).					
91. "FECHE OS OLHOS"	(0)	(1)	(8888)	(9999)	MMSE35_
	resposta errada	resposta correta	Não se aplica	Não quer informar	
92. Peça-lhe para escrever uma frase. Se não compreender o significado ajude com: "alguma frase que tenha começo, meio e fim, ou alguma coisa que queira dizer ou alguma coisa que aconteceu hoje". (0) Resposta errada					

(1) Resposta correta (8888) Não se aplica (9999) Não quer informar					
93. Copie este desenho (mostre o cartão). Peça-lhe que copie o desenho no espaço abaixo, da melhor forma possível. Considere certo se ambas as figuras tiverem 5 lados e uma intersecção entre elas.					MMSE37_
(0) Resposta errada (1) Resposta correta (8888) Não se aplica (9999) Não quer informar					
AGORA VOU FAZER ALGUMAS PERGUNTAS SOBRE O SEU HUMOR [PODERÁ SER RESPONDIDO SOMENTE PELO(A) IDOSO(A)]					
94. O(a) Sr.(a), de um modo geral, está satisfeito(a) com a sua vida?	(0) Não	(1) Sim	(8888) Não se aplica	(9999) Não sabe ou não quer informar	GDS01_
95. O(a) Sr.(a) tem a sensação de que a sua vida anda meio vazia?	(0) Não	(1) Sim	(8888) Não se aplica	(9999) Não sabe ou não quer informar	GDS02_
96. O(a) Sr.(a) tem medo de que alguma coisa ruim vai lhe acontecer?	(0) Não	(1) Sim	(8888) Não se aplica	(9999) Não sabe ou não quer informar	GDS03_
97. Na maior parte do tempo, o(a) Sr.(a) se sente feliz?	(0) Não	(1) Sim	(8888) Não se aplica	(9999) Não sabe ou não quer informar	GDS04_
98. Nos últimos tempos o(a) Sr.(a) deixou de fazer muitas atividades, ou coisas que tinha interesse em fazer?	(0) Não	(1) Sim	(8888) Não se aplica	(9999) Não sabe ou não quer informar	GDS05_
99. O(a) Sr.(a) se sente impotente diante das coisas, incapaz diante das coisas?	(0) Não	(1) Sim	(8888) Não se aplica	(9999) Não sabe ou não quer informar	GDS06_
100. O(a) Sr.(a) acha que tem mais problemas de memória que a maioria das pessoas?	(0) Não	(1) Sim	(8888) Não se aplica	(9999) Não sabe ou não quer informar	GDS07_
101. O(a) Sr.(a) se sente cheio(a) de energia?	(0) Não	(1) Sim	(8888) Não se aplica	(9999) Não sabe ou não quer informar	GDS08_
102. O(a) Sr.(a) anda sem esperança em relação às coisas da sua vida?	(0) Não	(1) Sim	(8888) Não se aplica	(9999) Não sabe ou não quer informar	GDS09_
103. O(a) Sr.(a) acha a que maioria das pessoas está melhor que Sr.(a)?	(0) Não	(1) Sim	(8888) Não se aplica	(9999) Não sabe ou não quer informar	GDS10_
104. Acontece com frequência de o(a) Sr.(a) sentir que as coisas estão chatas, sem graça?	(0) Não	(1) Sim	(8888) Não se aplica	(9999) Não sabe ou não quer informar	GDS11_
105. Na maior parte do tempo o(a) Sr.(a) anda de bom humor?	(0) Não	(1) Sim	(8888) Não se aplica	(9999) Não sabe ou não quer informar	GDS12_
106. Nos últimos tempos o(a) Sr.(a) tem preferido ficar mais em casa do que antes? Deixou de sair e fazer coisas novas fora de casa?	(0) Não	(1) Sim	(8888) Não se aplica	(9999) Não sabe ou não quer informar	GDS13_
107. O(a) Sr.(a) acha que estar vivo agora é maravilhoso?	(0) Não	(1) Sim	(8888) Não se aplica	(9999) Não sabe ou não quer informar	GDS14_
108. O(a) Sr.(a) se sente inútil, sem valor?	(0) Não	(1) Sim	(8888) Não se aplica	(9999) Não sabe ou não quer informar	GDS15_

BLOCO SAÚDE E HÁBITOS DE VIDA
 [AS QUESTÕES 118 A 120 PODERÃO SER RESPONDIDAS SOMENTE PELO(A) IDOSO(A). AS QUESTÕES 121 A 130 PODERÃO SER
 RESPONDIDAS PELO(A) IDOSO(A) OU INFORMANTE]
AGORA VOU FAZER ALGUMAS PERGUNTAS SOBRE SUA SAÚDE E HÁBITOS DE VIDA.

<p>122. O(A) Sr. (a) fuma ou fumou cigarros? (0) Não – <i>Pule para a questão 128 e marque 8888 nas questões 123 a 127</i> (1) Fumou e parou – <i>Responda as questões 123 a 125 e marque 8888 nas questões 126 e 127</i> (2) Fuma atualmente – <i>Pule para a questão 126 e marque 8888 nas questões 123 a 125</i> (9999) Não sabe ou não quer informar – <i>Pule para a questão 128 e marque 8888 nas questões 123 a 127</i></p>	FUMO01_
<p>123. Por quantos anos o(a) Sr.(a) fumou? __ anos (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar</p>	FUMO02_ _
<p>124. Quantos cigarros o(a) Sr.(a) fumava por dia? __ cigarros (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar</p>	FUMO03_ _
<p>125. Há quantos anos o(a) Sr.(a) parou de fumar? __ anos (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar</p>	FUMO04_ _
<p>126. Há quantos anos o(a) Sr.(a) fuma? __ anos (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar</p>	FUMO05_ _
<p>127. Quantos cigarros o(a) Sr.(a) fuma por dia? __ cigarros (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar</p>	FUMO06_ _
<p>128. Com que frequência o(a) Sr.(a) toma bebidas alcoólicas? (0) Nunca – <i>Pule para a questão 131 e marque 8888 nas questões 129 e 130</i> (1) Mensalmente ou menos: (2) De 2 a 4 vezes por mês (3) De 2 a 3 vezes por semana (4) 4 ou mais vezes por semana (9999) Não sabe ou não quer informar – <i>Pule para a questão 131 e marque 8888 nas questões 129 e 130</i></p>	AUDIT1_
<p>129. Quantas doses de álcool o(a) Sr.(a) toma normalmente ao beber? (Ver quadro de equivalência de dose padrão) (0) 1 ou menos (1) 2 ou 3 (2) 4 ou 5 (3) 6 ou 7 (4) 8 ou mais (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar</p>	AUDIT2_
<p>130. Com que frequência o(a) Sr.(a) toma cinco ou mais doses de uma vez? (Ver quadro de equivalência de dose padrão abaixo) (0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente (3) Semanalmente (4) Todos ou quase todos os dias (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar</p>	AUDIT3_

QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA [AS QUESTÕES 265 A 276 PODERÃO SER RESPONDIDAS PELO(A) IDOSO(A) OU INFORMANTE. AS QUESTÕES 277 A 279 PODERÃO SER RESPONDIDAS SOMENTE PELO(A) IDOSO(A)]	
Para responder às questões lembre que: Nós estamos interessados em saber que tipo de atividade física que o(a) Sr.(a) faz como parte do seu dia a dia. As perguntas estão relacionadas ao tempo que o(a) Sr.(a) gasta fazendo atividade física em uma semana normal/habitual. Atividade física é todo e qualquer movimento corporal. Por favor, considere apenas as atividades físicas que você realiza por dez minutos seguidos ou mais. Para responder as seguintes questões lembre-se que: Atividades físicas moderadas são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar um pouco mais forte do que o normal. Atividades físicas vigorosas são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar muito mais forte do que o normal.	

ATIVIDADES FÍSICAS DE LAZER, RECREAÇÃO, EXERCÍCIO E ESPORTE	
Esta seção se refere às atividades físicas que você faz em uma semana normal/habitual UNICAMENTE POR LAZER, RECREAÇÃO, EXERCÍCIO OU ESPORTE. Novamente pense somente nas atividades físicas que você faz por PELO MENOS 10 MINUTOS CONTÍNUOS. POR FAVOR NÃO INCLUA ATIVIDADES QUE VOCÊ JÁ TENHA CITADO.	
269. Sem contar qualquer caminhada que o(a) Sr.(a) tenha citado anteriormente, em quantos dias durante uma semana normal, o(a) Sr.(a) CAMINHA (lazer ou exercício físico) no seu tempo livre por pelo menos 10 minutos contínuos? (0) Nenhum - <i>Pule para a questão 273 e marque 8888 na questão 270</i> (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) dias por semana (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar - <i>Pule para a questão 271 e marque 8888 na questão 270</i>	IPAQL_caminhad
270. Nos dias em que o(a) Sr.(a) caminha no seu tempo livre/lazer, quanto tempo no total o(a) Sr.(a) gasta POR DIA? ____ horas ____ minutos (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar	IPAQL_caminhat
271. Em quantos dias de uma semana normal, o(a) Sr.(a) faz atividades MODERADAS no seu tempo livre, como por exemplo: ginástica, hidroginástica, jogar voleibol recreativo, dançar por pelo menos 10 minutos contínuos? (0) Nenhum - <i>Pule para a questão 273 e marque 8888 na questão 272</i> (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) dias por semana (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar - <i>Pule para a questão 273 e marque 8888 na questão 272</i>	IPAQL_moderadas
272. Nos dias em que o(a) Sr.(a) faz estas atividades moderadas no seu tempo livre, quanto tempo no total o(a) Sr.(a) gasta POR DIA? ____ horas ____ minutos (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar	IPAQL_moderadat
273. Em quantos dias de uma semana normal, o(a) Sr.(a) faz atividades VIGOROSAS no seu tempo livre como: correr, nadar rápido, musculação, enfiar, esportes em geral, por pelo menos 10 minutos contínuos? (0) Nenhum - <i>Pule para a questão 275 e marque 8888 na questão 274</i> (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) dias por semana (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar - <i>Pule para a questão 275 e marque 8888 na questão 274</i>	IPAQL_vigorosad
274. Nos dias em que o(a) Sr.(a) faz estas atividades vigorosas no seu tempo livre, quanto tempo no total o(a) Sr.(a) gasta POR DIA? ____ horas ____ minutos (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar	IPAQL_vigorosast

BLOCO MORBIDADES				
[A QUESTÃO 336 PODERÁ SER RESPONDIDA SOMENTE PELO(A) IDOSO(A). AS DEMAIS PODERÃO SER RESPONDIDAS PELO(A) IDOSO(A) OU INFORMANTE]				
ALGUM MÉDICO OU PROFISSIONAL DE SAÚDE JÁ DISSE QUE O(A) SR.(A) TEM/TEVE:				
321. Doença de coluna ou costas?	(0) Não	(1) Sim	(9999) Não sabe ou não quer informar	COSTAS
322. Artrite ou reumatismo?	(0) Não	(1) Sim	(9999) Não sabe ou não quer informar	ARTRITE
323. Câncer?	(0) Não	(1) Sim	(9999) Não sabe ou não quer informar	CA
324. Diabetes?	(0) Não	(1) Sim	(9999) Não sabe ou não quer informar	DIAB
325. Bronquite ou asma?	(0) Não	(1) Sim	(9999) Não sabe ou não quer informar	BRONQ
326. Doença do coração ou cardiovascular?	(0) Não	(1) Sim	(9999) Não sabe ou não quer informar	CARDIO
327. Insuficiência renal crônica?	(0) Não	(1) Sim	(9999) Não sabe ou não quer informar	RENAL
328. Tuberculose?	(0) Não	(1) Sim	(9999) Não sabe ou não quer informar	TB
329. Cirrose?	(0) Não	(1) Sim	(9999) Não sabe ou não quer informar	CIRROSE
330. Derrame ou AVC ou isquemia cerebral?	(0) Não	(1) Sim	(9999) Não sabe ou não quer informar	AVC
331. Osteoporose?	(0) Não	(1) Sim	(9999) Não sabe ou não quer informar	OSTEOP
332. Hipertensão (pressão alta)?	(0) Não	(1) Sim	(9999) Não sabe ou não quer informar	HAS01

AGORA VOU VERIFICAR SUA PRESSÃO, ALTURA E PESO	
337. Pressão arterial sistólica membro superior direito: PASD1 _ _ _ (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar	PASD1 _ _ _
338. Pressão arterial diastólica membro superior direito: PADD1 _ _ _ (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar	PADD1 _ _ _
339. Pressão arterial sistólica membro superior esquerdo: PASE1 _ _ _ (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar	PASE1 _ _ _
340. Pressão arterial diastólica membro superior esquerdo: PADE1 _ _ _ (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar	PADE1 _ _ _
341. Peso: _____ _ _ kg (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar	PESO _ _
342. Estatura 1: Estatura1 _ _ _ cm (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar	ESTAT1 _ _
343. Estatura 2: Estatura2 _ _ _ cm (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar	ESTAT2 _ _

BLOCO ALIMENTAÇÃO [PODERÁ SER RESPONDIDO PELO(A) IDOSO(A) OU INFORMANTE] NAS PROXIMAS QUESTOES, VOU PERGUNTAR SOBRE SUA ALIMENTAÇÃO.
--

NAS PROXIMAS QUESTOES O(A) SR.(A) DEVE CONSIDERAR O NÚMERO DE DIAS DA SEMANA, OU SEJA, DE 0 A 7 DIAS, CONSIDERANDO: 0=NENHUM DIA/NUNCA/QUASE NUNCA, 1=UMA VEZ, 2=DUAS VEZES, 3=TRÊS VEZES, 4=QUATRO VEZES, 5=CINCO VEZES, 6=SEIS VEZES E 7= TODOS OS DIAS DA SEMANA.

371. Em quantos dias da semana, o(a) Sr.(a) costuma comer salada de alface e tomate ou salada de qualquer outra verdura ou legume cru? _ dias - Se a resposta for 0, pule para a questão 373 e marque 8888 na questão 372 (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar - Pule para a questão 373 e marque 8888 na questão 372	VIGNUT201 _
372. Num dia comum, o(a) Sr.(a) come este tipo de salada: (0) No almoço (uma vez por dia) (1) No jantar (uma vez por dia) (2) No almoço e no jantar (duas vezes por dia) (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar	VIGNUT202 _
373. Em quantos dias da semana, o(a) Sr.(a) costuma comer verdura ou legume cozido junto com a comida ou na sopa, como por exemplo, couve, cenoura, chuchu, berinjela, abobrinha, sem contar batata, aipim ou inhame? _ dias - Se a resposta for 0, pule para a questão 375 e marque 8888 na questão 374 (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar - Pule para a questão 375 e marque 8888 na questão 374	VIGNUT203 _
374. Num dia comum, o(a) Sr.(a) come verdura ou legume cozido: (0) No almoço (uma vez por dia) (1) No jantar (uma vez por dia) (2) No almoço e no jantar (duas vezes por dia) (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar	VIGNUT204 _
375. Em quantos dias da semana o(a) Sr.(a) costuma comer carne vermelha (boi, porco ou cabrito)? _ dias - Se a resposta for 0, pule para a questão 377 e marque 8888 na questão 376 (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar - Pule para a questão 377 e marque 8888 na questão 376	VIGNUT205 _
376. Quando o(a) Sr.(a) come carne vermelha com gordura, o(a) Sr.(a) costuma: (0) Tirar sempre o excesso de gordura visível (1) Comer com a gordura (2) Não come carne vermelha com muita gordura (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar	VIGNUT206 _

377. Em quantos dias da semana o(a) Sr.(a) costuma comer frango/galinha? _ dias - Se a resposta for 0, pule para a questão 379 e marque 8888 na questão 378 (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar - Pule para a questão 379 e marque 8888 na questão 378	VIGNUT207 _
378. Quando o(a) Sr.(a) come frango/galinha com pele, o(a) Sr.(a) costuma: (0) Tirar sempre a pele (1) Comer com a pele (2) Não come pedaços de frango/galinha com pele (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar	VIGNUT208 _

<p>379. Em quantos dias na semana o(a) Sr.(a) costuma comer frutas? <input type="text"/> dias - <i>Se a resposta for 0, pule para a questão 381 e marque 8888 na questão 380</i> (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar - <i>pule para a questão 381 e marque 8888 na questão 380</i></p>	VIGNUT211 _
<p>380. Num dia comum, quantas vezes o(a) Sr.(a) come frutas? (0) Uma vez no dia (1) Duas vezes no dia (2) Três ou mais vezes no dia (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar</p>	VIGNUT212 _
<p>381. Em quantos dias da semana o(a) Sr.(a) costuma tomar leite? Sem contar leite de soja. <input type="text"/> dias - <i>Se a resposta for 0, pule para a questão 383 e marque 8888 na questão 382</i> (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar - <i>pule para a questão 383 e marque 8888 na questão 382</i></p>	VIGNUT213 _
<p>382. Quando o(a) Sr.(a) toma leite, que tipo de leite costuma tomar? (0) Integral (1) Desnatado ou semi-desnatado (2) Os dois tipos (integral + desnatado ou semi-desnatado) (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar</p>	VIGNUT214 _
<p>383. Quantos dias na semana o(a) Sr.(a) come alimentos fritos, como batata frita, ovo frito, pastel, aipim frito, bolinho frito, banana frita? <input type="text"/> dias (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar</p>	VIGNUT215 _
<p>386. Em quantos dias na semana o(a) Sr.(a) costuma comer peixes como salmão, atum, sardinha, anchova, truta, corvina, cascudo, pintado e traíra? <input type="text"/> dias - <i>Se a resposta for 0, pule para a questão 388 e marque 8888 na questão 387</i> (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar - <i>pule para a questão 388 e marque 8888 na questão 387</i></p>	CPEIXE3 _
<p>387. Quando come salmão, atum, sardinha, anchova, truta, corvina, cascudo, pintado e traíra, esses são preparados fritos? (0) Não, nunca; prefiro cozido, assado ou grelhado (1) Sim, sempre (2) Varia entre frito e outras formas (cozido, grelhado, assado) (8888) Não se aplica (9999) Não sabe ou não quer informar</p>	CPEIXE4 _

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA UFSC

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Condições de saúde e hábitos de vida em idosos: estudo longitudinal de base populacional em Florianópolis, SC, EpiFloripa 2013

Pesquisador: Eleonora d'Orsi

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 16731313.0.0000.0121

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Universidade Federal de Santa Catarina

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 329.650

Data da Relatoria: 08/07/2013

Apresentação do Projeto:

O Projeto (CAAE 16731313.0.0000.0121) intitula-se: Condições de saúde e hábitos de vida em idosos - estudo longitudinal de base populacional em Florianópolis, SC, EpiFloripa 2013, está vinculado ao Departamento de Saúde Pública (CCS) da UFSC e é coordenado pela Profa. Dra. Eleonora d'Orsi, que assina a Folha de Rosto conjuntamente com a direção do CCS/UFSC, como responsáveis pelo projeto na Instituição.

A pesquisa sob análise tem caráter longitudinal, de base populacional, e visa dar seguimento a estudo anterior, sobre saúde dos idosos residentes em Florianópolis, realizado em 2009/2010 sob o título EpiFloripa Idoso, que à época foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico/CNPq (Edital/Chamada Jovem Pesquisador nº 06/2008 Faixa B, sob número 569234/2008 2), e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFSC em 23/12/2008, sob protocolo número 352/2008. A proponente forneceu endereço eletrônico para acesso a informações sobre o estudo de 2009/2010, EpiFloripa. Serão convidados a participar do estudo, todos os 1.705 idosos (amostra referente a indivíduos com 60 anos de idade, ou mais) entrevistados em 2009/2010, os quais serão visitados em seus domicílios (unidades de recenseamento do IBGE) para a presente investigação. A pesquisadora refere ainda, como critério de exclusão, aqueles idosos que se encontram

Endereço: Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima
Bairro: Trindade CEP: 88.040-900
UF: SC Município: FLORIANÓPOLIS
Telefone: (48)3721-9206 Fax: (48)3721-9696 E-mail: cep@reitoria.ufsc.br

Continuação do Parecer: 329.650

institucionalizados (por exemplo, em asilos, hospitais ou presídios).

Consta do projeto que variáveis coletadas no inquérito realizado no ano de 2009/2010, disponíveis no banco de dados serão (re)utilizadas para o presente estudo, tais como, avaliação cognitiva e funcional, variáveis socioeconômicas e demográficas, condições de saúde, hábitos de vida (tabagismo, etilismo, atividade física, dieta), peso, altura, circunferência abdominal, pressão arterial, uso de medicamentos, morbidades auto referidas, uso de serviços de saúde, ocorrência de quedas, sintomas depressivos, violência, auto-avaliação de saúde e percepção do ambiente urbano.

Para o presente estudo, além da obtenção e compilação de dados relativos às variáveis acima, será ainda elaborado um questionário estruturado, contendo perguntas referentes à avaliação cognitiva e funcional, condições sociais, hábitos de vida (tabagismo, etilismo, atividade física, dieta) quedas, medo de quedas, inclusão digital, saúde bucal, qualidade de vida, sintomas depressivos, violência, uso de serviços de saúde, equilíbrio, ocorrência de fraturas e percepção do ambiente urbano. Embora o instrumento de coleta de dados não tenha sido anexado ao presente projeto, a pesquisadora define e fundamenta criteriosamente os métodos e/ou testes que serão aplicados para obtenção e análise dos dados a serem coletados na pesquisa.

Os entrevistadores serão estudantes bolsistas da UFSC, com disponibilidade de no mínimo 20 horas semanais para execução do trabalho de campo.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Investigar as condições gerais de saúde e hábitos de vida em idosos com idade superior a 60 anos e acompanhar as mudanças ocorridas nessas condições após 3 anos.

Objetivos Secundários:

Estimar a incidência de declínio cognitivo e funcional; Estimar a associação da prática de atividade física e condições socioeconômicas, condições de saúde, hábitos de vida e ambiente; Avaliar a associação entre o ambiente físico e social e declínio funcional; Estimar a associação entre as condições socioeconômicas e a incidência de declínio cognitivo e funcional; Estimar a associação entre condições de vida e saúde e declínio cognitivo e funcional. Estimar a associação entre hábitos de vida e declínio cognitivo e funcional. Estimar a associação entre violência e condições socioeconômicas, condições de saúde e hábitos de vida. Estimar a associação entre as quedas e condições socioeconômicas, condições de saúde e hábitos de vida. Estimar a associação entre medo de cair e a incidência de declínio cognitivo e

Endereço: Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima
 Bairro: Trindade CEP: 88.040-900
 UF: SC Município: FLORIANÓPOLIS
 Telefone: (48)3721-9206 Fax: (48)3721-9696 E-mail: cep@reitoria.ufsc.br

Continuação do Parecer: 329.650

funcional e hábitos de vida; Estimar a associação entre a inclusão digital e a incidência de declínio cognitivo e funcional, condições socioeconômicas, condições de saúde e hábitos de vida. Estimar a associação entre as condições de saúde bucal e condições socioeconômicas, condições de saúde e hábitos de vida. Estimar a associação entre qualidade de vida e condições socioeconômicas, condições de saúde e hábitos de vida. Estimar a associação entre sintomas depressivos e condições socioeconômicas, condições de saúde e hábitos de vida, incluindo atividade física. Avaliar a associação entre declínio cognitivo e funcional e auto-avaliação de saúde geral controlando o efeito dos agravos e doenças gerais. Verificar se variáveis antropométricas e/ou o equilíbrio podem prever fraturas em idosos.

Metas a serem alcançadas: Produção de conhecimento científico inovador para a área de Saúde do Idoso, incluindo a publicação em periódicos científicos de alcance internacional, os artigos originários dos objetivos específicos do estudo.

Consta também do projeto, que os respectivos resultados serão divulgados amplamente para pesquisadores, profissionais da saúde, gestores políticos na área de saúde pública e saúde do idoso, bem como para o público alvo da pesquisa. Além disso a divulgação ocorrerá por meio de apresentações em congressos nacionais/internacionais e através de publicações revisadas por pares. Com os dados disponíveis, iremos nos concentrar em publicações de qualidade e de alto impacto em periódicos científicos nacionais e internacionais que tenham sua qualidade avaliada e reconhecida.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Segundo a proponente (formulário projeto de pesquisa-PB), não existem riscos diretos para os participantes, uma vez que as entrevistas serão realizadas mediante consentimento e com data e hora marcadas de acordo com a disponibilidade do participante.

Complementa, ainda, no tópico Questões Éticas que consta do projeto na íntegra, que o projeto será devidamente submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). E, que serão solicitadas assinaturas dos termos de consentimento livre e esclarecido dos participantes da pesquisa.

Destaca, por fim, que os indivíduos/participantes que forem diagnosticados com déficit cognitivo ou funcional, ou que relatarem algum tipo de dor ou desconforto serão instruídos a procurar a unidade de

Endereço: Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima
 Bairro: Trindade CEP: 88.040-900
 UF: SC Município: FLORIANÓPOLIS
 Telefone: (48)3721-9206 Fax: (48)3721-9696 E-mail: cep@reitoria.ufsc.br

Continuação do Parecer: 329.650

saúde de referência mais próxima.

É, portanto, necessário considerar sempre a existência de riscos intrínsecos à pesquisa aos participantes da mesma. Sempre há risco, mesmo que não-intencional, de quebra do sigilo. Incluem-se ainda agravos imediatos ou tardiamente decorrentes de possíveis danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer fase de uma pesquisa e dela decorrentes (com nexos causal comprovado, direto ou indireto, decorrente do estudo científico).

De um modo consistente com a menção a cima aos riscos relativos à pesquisa com seres humanos, a legislação vigente (Res. CNS n. 196/96, no seu artigo V) complementarmente estabelece que:

V.5 - O pesquisador, o patrocinador e a instituição devem assumir a responsabilidade de dar assistência integral às complicações e danos decorrentes dos riscos previstos.

V.6 - Os sujeitos da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano previsto ou não no termo de consentimento e resultante de sua participação, além do direito à assistência integral, têm direito à indenização.

V.7 - Jamais poderá ser exigido do sujeito da pesquisa, sob qualquer argumento, renúncia ao direito à indenização por dano. O formulário do consentimento livre e esclarecido não deve conter nenhuma ressalva que afaste essa responsabilidade ou que implique ao sujeito da pesquisa abrir mão de seus direitos legais, incluindo o direito de procurar obter indenização por danos eventuais.

Deve-se levar em conta a participação de sujeitos sob condições de vulnerabilidade, tais como os participantes idosos (população amostral do estudo sob análise), adultos que embora capazes, poderão estar expostos a condicionamentos específicos decorrentes de morbidades/incorrências, assegurando-lhes

Endereço: Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima
Bairro: Trindade CEP: 88.040-900
UF: SC Município: FLORIANÓPOLIS
Telefone: (48)3721-9206 Fax: (48)3721-9696 E-mail: csp@reitoria.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 329.650

a inteira liberdade de participar ou não da pesquisa, sem quaisquer represálias. Tais condições não constam como critérios de exclusão do atual estudo.

Benefícios:

A proponente assinala como benefícios, o conhecimento sobre as condições de saúde e hábitos de vida dos idosos residentes em Florianópolis e sua evolução em 3 anos.

Ademais, informa que o estudo pretende gerar conhecimento científico sobre tema altamente relevante no contexto internacional e nacional, qual seja, características multidimensionais da saúde dos idosos.

Segundo a pesquisadora, deseja-se que este seja o primeiro estudo longitudinal que investigue declínio cognitivo e funcional nesta população. Todo conhecimento produzido será divulgado por meio de artigos científicos, seminários e apresentação em eventos nacionais e internacionais. Também tem-se como objetivo, que o conhecimento gerado por este estudo seja disseminado para profissionais, planejadores e gestores da área da saúde e do Sistema Único de Saúde para que estes possam utilizar os achados deste estudo como referência para a elaboração de políticas, ações e serviços direcionados aos agravos crônicos não transmissíveis e demais agravos na população idosa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Variáveis a serem consideradas no estudo (EpiFloripa Idoso 2013):

- Socio-demográficas: cor da pele, escolaridade, renda mensal, número de moradores do domicílio, estado civil (coletadas com base na classificação do IBGE)
- Função cognitiva (segundo o Mini-Mental State Examination/MMSE)
- Capacidade Funcional (segundo escala de atividades básicas e instrumentais da vida diária)
- Medidas antropométricas (peso, estatura, circunferência da cintura) e pressão arterial: coleta direta de medidas antropométricas e por aparelho digital para pressão arterial
- Saúde bucal

Endereço: Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima
 Bairro: Trindade CEP: 88.040-900
 UF: SC Município: FLORIANÓPOLIS
 Telefone: (48)3721-9206 Fax: (48)3721-9696 E-mail: cep@reitoria.ufsc.br

Continuação do Parecer: 329.650

- Ocorrência de quedas e fraturas
- Equilíbrio
- Medo de quedas
- Hábitos de vida (tabagismo, etilismo, atividade física)
- Presença de sintomas depressivos
- Violência e abuso
- Inclusão digital
- Doenças autorreferidas
- Percepção do ambiente
- Qualidade de vida

A proponente informa, no projeto de pesquisa na íntegra, que a seleção e treinamento dos entrevistadores serão realizados pelos coordenadores do estudo. Será elaborado um manual de instruções para a equipe de campo. Estima-se a realização de 300 entrevistas por mês, em média o que totaliza aproximadamente 6 meses de trabalho de campo, excluindo o treinamento, pré-teste e estudo piloto. Estão previstas reuniões semanais de avaliação entre a equipe de campo e os supervisores e coordenadores do estudo.

Para garantir um maior percentual de acompanhamento, será realizada atualização dos endereços de todos os participantes do estudo através dos contactos telefônicos e/ou de e-mail que os participantes forneceram em 2009/2010. Será elaborado um manual de instruções do estudo que servirá como guia para os entrevistadores no caso de dúvidas no preenchimento ou codificação do questionário. Também apresentará orientações sobre a postura e forma de abordagem do entrevistador.

A atualização dos endereços será realizada de forma ativa mediante ligações para outros contatos telefônicos fornecidos pelos participantes e/ou pelos endereços de e-mail coletados em 2009. Outras técnicas serão também consideradas para atualizar o endereço dos participantes, tais como a procura dos nomes em listas telefônicas, redes sociais na internet (Facebook e Orkut) e visita nos endereços fornecidos pelos participantes em 2009. Será enviada uma carta informando os participantes sobre o contato telefônico posterior.

Além da equipe de campo, o estudo contará com supervisores, todos alunos de mestrado e doutorado em Saúde Coletiva, Educação Física e Ciências Médicas da UFSC, e pesquisadores do Departamento de Saúde Pública, Departamento de Educação Física e Departamento de Nutrição da UFSC com larga experiência em inquéritos populacionais e epidemiologia.

Endereço: Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima
 Bairro: Trindade CEP: 88.040-900
 UF: SC Município: FLORIANÓPOLIS
 Telefone: (48)3721-9208 Fax: (48)3721-9696 E-mail: csp@reitoria.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 329.650

A pesquisadora destaca que o estudo envolverá equipe numerosa e qualificada de pesquisadores e alunos de pós-graduação e iniciação científica. Destaca, ainda, que o projeto conta com a colaboração do Prof. Luiz Roberto Ramos, do Centro de Estudos do Envelhecimento, da Universidade Federal de São Paulo. Além disso, conta também com a participação ativa do Prof. André Junqueira Xavier, da Universidade do Sul de Santa Catarina (ambos integram a equipe de pesquisa, conforme o descrito no formulário projeto de pesquisa-PB). A proponente informa que, adicionalmente, a equipe do projeto tem recebido assessoria de pesquisadores de outros centros nacionais e internacionais, tais como, os professores César de Oliveira, do Departamento de Epidemiologia e Saúde Pública, da University College London (Londres-U), um dos responsáveis pelo Estudo ELSA na Inglaterra (English Longitudinal Study on Ageing); e também conta com a colaboração do Professor Martin Orrel, da Mental Health Sciences Unit, Faculty of Brain Sciences, University College London, London, UK.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes documentos: (1) Folha de rosto; (2) Formulário Projeto da Pesquisa-PB (incluindo: Orçamento e Patrocinador, e Cronograma de Execução); (3) Projeto de Pesquisa estruturado; (4) TCLE; (5) Declaração de concordância da coordenação do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (CCS/UFSC). TCLE; (5) Declaração de concordância da coordenação do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (CCS/UFSC).

Recomendações:

Nenhuma recomendação é necessária, uma vez que foi satisfeita a lista de pendências apresentadas.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Concluímos pela recomendação de aprovação do presente estudo.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima
Bairro: Trindade CEP: 88.040-900
UF: SC Município: FLORIANÓPOLIS
Telefone: (48)3721-9206 Fax: (48)3721-9696 E-mail: cep@reitoria.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 328.650

FLORIANOPOLIS, 09 de Julho de 2013

Assinador por:
Washington Portela de Souza
(Coordenador)

Endereço: Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima
Bairro: Trindade CEP: 88.040-900
UF: SC Município: FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-9206 Fax: (48)3721-9696 E-mail: cep@reitoria.ufsc.br

ANEXO C – TCLE DA ENTREVISTA



1

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE SAÚDE PÚBLICA
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

O Sr(a) está sendo convidado a participar da pesquisa “Condições gerais de saúde e hábitos de vida em idosos: estudo longitudinal de base populacional em Florianópolis, SC, *EpiFloripa 2013*”. Sua colaboração neste estudo é MUITO IMPORTANTE, mas a decisão de participar é VOLUNTÁRIA, o que significa que o(a) Senhor(a) terá o direito de decidir se quer ou não participar, bem como de desistir de fazê-lo a qualquer momento.

Esta pesquisa tem como objetivo acompanhar a situação de saúde dos participantes do *Estudo EpiFloripa* entrevistados em 2009/2010 e estabelecer sua relação com condições socioeconômicas, demográficas e de saúde.

Garantimos que será mantida a CONFIDENCIALIDADE das informações e o ANONIMATO. Ou seja, o seu nome não será mencionado em qualquer hipótese ou circunstância, mesmo em publicações científicas. NÃO HÁ RISCOS quanto à sua participação e o BENEFÍCIO será conhecer a realidade da saúde dos moradores de Florianópolis, a qual poderá melhorar os serviços de saúde em sua comunidade.

Será realizada uma entrevista e também serão verificadas as seguintes medidas: pressão arterial (duas vezes), peso, altura e cintura que não causarão problemas à sua saúde. Para isso será necessário aproximadamente uma hora. Os seus dados coletados anteriormente na entrevista realizada em 2009/2010 serão novamente utilizados para fins comparativos.

Em caso de dúvida o(a) senhor(a) poderá entrar em contato com Professora Eleonora d’Orsi, coordenadora deste projeto de pesquisa, no endereço abaixo:

DADOS DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL PELO PROJETO DE PESQUISA:

Nome completo: Professora Eleonora d’Orsi,
 Doc. de Identificação: 6271033 SSP/SC
 Endereço completo: Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC
 Departamento de Saúde Pública - Trindade / Florianópolis/SC - 88040-900
 Fone: (+55 48) 3721-9388 ramal 206
 Endereço de email: eleonora@ces.ufsc.br

IDENTIFICAÇÃO E CONSENTIMENTO DO VOLUNTÁRIO:

Nome completo _____
 Doc. de Identificação _____

IDENTIFICAÇÃO E ASSENTIMENTO/ANUÊNCIA DE PARTICIPANTE VULNERÁVEL: (Quando se tratar de população vulnerável)

Nome completo _____
 Doc. de Identificação _____

IDENTIFICAÇÃO E AUTORIZAÇÃO DO RESPONSÁVEL LEGAL:

(Quando se tratar de população vulnerável)

Nome completo _____

Doc. de Identificação _____

Tipo de representação: _____

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO:

"Declaro que, em ___/___/___, concordei em participar, na qualidade de participante do projeto de pesquisa intitulado "Condições gerais de saúde e hábitos de vida em idosos: estudo longitudinal de base populacional em Florianópolis, SC, *EpiFloripa 2013*", assim como autorizo o acesso aos meus dados previamente coletados, após estar devidamente informado sobre os objetivos, as finalidades do estudo e os termos de minha participação. Assino o presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido em duas vias, que serão assinadas também pelo pesquisador responsável pelo projeto, sendo que uma cópia se destina a mim (participante) e a outra ao pesquisador."

"As informações fornecidas aos pesquisadores serão utilizadas na exata medida dos objetivos e finalidades do projeto de pesquisa, sendo que minha identificação será mantida em sigilo e sobre a responsabilidade dos proponentes do projeto."

"Não receberei nenhuma remuneração e não terei qualquer ônus financeiro (despesas) em função do meu consentimento espontâneo em participar do presente projeto de pesquisa. Independentemente deste consentimento, fica assegurado meu direito a retirar-me da pesquisa em qualquer momento e por qualquer motivo, sendo que para isso comunicarei minha decisão a um dos proponentes do projeto acima citados."

_____, _____ de _____, de _____

(local e data)

(Assinatura do voluntário ou representante legal acima identificado)

ANEXO D – TCLE DO EXAME



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE SAÚDE PÚBLICA



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

O/A Sr./a foi CONVIDADO/A e ACEITOU a participar novamente das entrevistas do estudo EpiFloripa. Nesta entrevista, o/a Sr/a respondeu algumas perguntas e realizou algumas medidas (peso, altura, circunferência de cintura e pressão arterial).

Nesta segunda etapa, o Sr/a está sendo convidado para fazer alguns exames. Um deles é uma coleta de sangue (com material estéril e descartável), por pessoa treinada, a fim de analisar os níveis de açúcar no sangue, perfil lipídico (gorduras no sangue), e proteína C-reativa. Realizaremos a coleta de uma amostra normal de sangue o que não traz inconveniências para o Sr/a. Apenas um leve desconforto pode ocorrer associado à picada da agulha. Algumas vezes pode haver sensação momentânea de tontura ou pequena reação local, mas esses efeitos são passageiros e não oferecem riscos. A coleta de sangue será realizada no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário. Uma parte do sangue coletado será guardada em congeladores especiais localizados no Hospital Universitário para futuras análises, o que tampouco implicará em custos para o Sr/a. Para a coleta de sangue o Sr(a) deverá estar em jejum de no mínimo 8 horas. Será fornecido o transporte para sua vinda ao Hospital Universitário e lanche.

O Sr/a poderá retirar o consentimento de guarda e utilização deste material biológico (sangue) armazenado, e com isto, devolveremos suas amostras. Se acontecer alguma coisa com suas amostras de material biológico, como perda ou destruição, o Sr/a será informado.

No futuro prevemos que sejam realizadas análises que avaliem a presença de marcadores inflamatórios (tais como interleucina 6, cortisol, entre outros), infecciosos (tais como Anti-HBS, HBsAg, entre outros), nutricionais (tais como betacaroteno, vitamina C, entre outros), ou genéticas (apolipoproteína-E entre outros).

Qualquer análise que não esteja definida no projeto original desta pesquisa será realizada somente mediante a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Catarina, não havendo necessidade de novo consentimento seu a cada análise desse material.

As suas amostras serão armazenadas por um período previsto de 10 anos, e após isto, poderá ser solicitado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Catarina a renovação da autorização de armazenamento, ou ser descartado conforme normas vigentes de órgãos técnicos competentes.

Também será realizada a avaliação da composição corporal pela técnica absorciometria de feixe duplo com equipamento DEXA – *dual X-ray absorptiometry*, um exame de imagem que mede a saúde dos ossos, e a quantidade de gordura e músculo do seu corpo. Para este exame, Sr/a terá que trajar roupa e touca de banho, que serão fornecidas pelo estudo e o exame demora aproximadamente 10 minutos. Também será realizada uma ultrassonografia de carótidas, para medir a espessura (tamanho) da parede desta artéria, com

duração aproximada de 5 minutos. Tanto o uso do DEXA quanto da ultrassonografia de carótidas são exames rápidos e que não trarão riscos ou prejuízos a você. Além disso, será realizado o exame de força de preensão manual para medir a força na sua mão, com dinamômetro portátil. Esse exame demora 2 a 3 minutos.

Gostaríamos ainda de medir a atividade física que o Sr/a. realizada no seu dia-a-dia. Para isto será necessário o Sr/a usar um aparelhinho, o acelerômetro, que será colocado confortavelmente em torno de sua cintura (na altura do seu umbigo), por baixo ou por cima de sua roupa. Este aparelho deverá permanecer no seu corpo durante o período que o Sr/a estiver acordado, por 10 dias, e deverá ser retirado para tomar banho ou para realizar qualquer atividade que envolva água, como natação ou hidroginástica. O acelerômetro é um equipamento leve que não causa desconforto ao usuário, não trazendo riscos a sua saúde ou bem-estar.

Após esta primeira etapa, o/a Sr/a. será contatado/a por telefone, correspondência ou e-mail para acompanhar as modificações no seu estado de saúde e para obtenção de informações adicionais. Como realizaremos outras visitas ao longo dos anos é muito importante informar seu novo endereço e telefone em caso de mudança.

Sua participação é inteiramente voluntária, e você poderá recusar-se a fazer qualquer exame, ou deixar de participar da pesquisa a qualquer momento, sem qualquer problema, prejuízo ou discriminação no futuro.

Não será feito qualquer pagamento pela sua participação e todos os procedimentos realizados serão inteiramente gratuitos. Os participantes poderão ter acesso aos resultados das análises realizadas no estudo por meio de publicações científicas e do *website* oficial da pesquisa (www.epifloripa.ufsc.br), através da utilização de senha específica que lhe dará acesso aos seus resultados.

Os exames e medidas realizados no estudo não têm por objetivo fazer o diagnóstico médico de qualquer doença. Entretanto, como eles podem contribuir para o/a Sr/a. conhecer melhor sua saúde, os resultados destes exames e medidas lhe serão entregues e o/a Sr/a. será orientado a procurar as unidades da rede SUS ou outro serviço de saúde de sua preferência, quando eles indicarem alguma alteração em relação aos padrões considerados normais.

Todas as informações obtidas do/a Sr/a. serão confidenciais, identificadas por um número e sem menção ao seu nome. Elas serão utilizadas exclusivamente para fins de análise científica e serão guardadas com segurança - somente terão acesso a elas os pesquisadores envolvidos no projeto.

Lembramos que, em relação ao armazenamento das amostras biológicas (de sangue), a qualquer momento e sem quaisquer ônus ou prejuízos, o/a senhor/senhora pode retirar o consentimento de guarda e utilização do material biológico armazenado.

Uma cópia deste Termo de Consentimento lhe será entregue. Se houver perguntas ou necessidade de mais informações sobre o estudo, o/a Sr/a. pode procurar a Professora Eleonora d'Orsi, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, no telefone (48) 3 721-9388 ou entrar em contato através do e-mail: epifloripaidoso@gmail.com ou pelo site www.epifloripa.ufsc.br.

DADOS DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL PELO PROJETO DE PESQUISA:

Nome completo: Professora Eleonora d'Orsi,
 Doc. de Identificação: 6271033 SSP/SC
 Endereço completo: Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC
 Departamento de Saúde Pública - Trindade / Florianópolis/SC - 88040-900
 Fone: (+55 48) 3721-9388 ramal 206
 Endereço de email: eleonom@ces.ufsc.br

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina, o mesmo que pode ser contatado pelo seguinte telefone: (48) 3721-9206.

Sua assinatura abaixo significa que o/a Sr/a. leu e compreendeu todas as informações e concorda em participar da pesquisa EpiFloripa.

IDENTIFICAÇÃO E CONSENTIMENTO DO VOLUNTÁRIO:

Nome completo _____

Doc. de Identificação _____

IDENTIFICAÇÃO E ASSENTIMENTO/ANUÊNCIA DE PARTICIPANTE VULNERÁVEL: (Quando se tratar de população vulnerável)

Nome completo _____

Doc. de Identificação _____

Por favor, assinale abaixo os procedimentos que o Sr/a concorda em fazer:

- Avaliação da composição corporal pelo DEXA
- Coleta de sangue
- Ultrassom da carótida
- Avaliação da força de preensão manual com dinamômetro
- Medição da atividade física com acelerômetro

IDENTIFICAÇÃO E AUTORIZAÇÃO DO RESPONSÁVEL LEGAL:

(Quando se tratar de população vulnerável)

Nome completo _____

Doc. de identificação _____

Tipo de representação: _____

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO:

"Declaro que, em ___/___/___, concordei em participar, na qualidade de participante do projeto de pesquisa intitulado "**Condições gerais de saúde e hábitos de vida em idosos: estudo longitudinal de base populacional em Florianópolis, SC, EpiFloripa 2013**", assim como autorizo o acesso aos meus dados previamente coletados, após estar devidamente informado sobre os objetivos, as finalidades do estudo e os termos de minha participação. Assino o presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido em duas vias, que serão assinadas também pelo pesquisador responsável pelo projeto, sendo que uma cópia se destina a mim (participante) e a outra ao pesquisador."

"As informações fornecidas aos pesquisadores serão utilizadas na exata medida dos objetivos e finalidades do projeto de pesquisa, sendo que minha identificação será mantida em sigilo e sobre a responsabilidade dos proponentes do projeto."

"Não receberei nenhuma remuneração e não terei qualquer ônus financeiro (despesas) em função do meu consentimento espontâneo em participar do presente projeto de pesquisa. Independentemente deste consentimento, fica assegurado meu direito a retirar-me da pesquisa em qualquer momento e por qualquer motivo, sendo que para isso comunicarei minha decisão a um dos proponentes do projeto acima citados."

_____, _____ de _____, de _____
(local e data)

(Assinatura do voluntário ou representante legal acima identificado)

ANEXO E – TCLE DO ARMAZENAMENTO DE AMOSTRAS DE SANGUE



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE SAÚDE PÚBLICA



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

Eu, _____ declaro concordar que minhas amostras de sangue sejam armazenadas para futuras análises por parte do grupo de pesquisadores do Estudo EpiFloripa.

Assinatura _____ Data ____/____/____

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito para obtenção do Título de Doutor em Nutrição.

Orientadora: Profa. Dra. Aline Rodrigues
Barbosa

Florianópolis, 2016