

LUCIANA FLÁVIA TEODORO

**PROJETO BAMBUÍ: NÍVEIS DE VITAMINAS A e E NA POPULAÇÃO
IDOSA RESIDENTE NA COMUNIDADE.**

**Ouro Preto
2008**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**PROJETO BAMBUÍ: NÍVEIS DE VITAMINAS A e E NA POPULAÇÃO
IDOSA RESIDENTE NA COMUNIDADE.**

LUCIANA FLÁVIA TEODORO

Prof. Dr. George Luiz Lins Machado Coelho

ORIENTADOR

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – CIPHARMA, como parte integrante dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Química e Farmacologia de Substâncias Bioativas.

Ouro Preto

2008

T314p Teodoro, Luciana Flávia.
Projeto Bambuí [manuscrito]: níveis de vitaminas A e E na população idosa
Residente na comunidade / Luciana Flávia Teodoro. – 2008.
128 f.: il. color., tabs., graf., mapas.

Orientador: Prof. Dr. George Luiz Lins Machado Coelho.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de
Farmácia. Programa de Pós graduação em Ciências Farmacêuticas.
Área de concentração: Química e Farmacologia de Substâncias Bioativas.

1. Vitamina A - Teses. 2. Vitamina E - Teses. 3. Idosos - Teses.
4. Doenças crônicas - Teses. I. Universidade Federal de Ouro Preto. II. Título.

CDU: 557.161-053.9

Catálogo: sisbin@sisbin.ufop.br

*Este trabalho foi realizado no Laboratório de Epidemiologia
da Escola de Farmácia/CIPHARMA/UFOP,
com o auxílio das seguintes instituições:*

FAPEMIG,

FIOCRUZ,

UFMG e

UFOP.

A Deus.

À minha família.

Aos meus amigos.

AGRADECIMENTOS

A Deus.

À Universidade Federal de Ouro Preto pela oportunidade de um ensino gratuito e de qualidade.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – CIPHARMA, por fazer parte da primeira turma a buscar o título de Mestre pela Escola de Farmácia.

Ao Prof. George Luiz Lins Machado Coelho, meu orientador, por todos os ensinamentos, pela compreensão, paciência, amizade, confiança e incentivo que me possibilitaram realizar este sonho.

À FAPEMIG (CDS 977/05) e ao Instituto Rene Rachou – FIOCRUZ, pelo apoio financeiro a este Projeto.

À Prof^ª Maria Fernanda Furtado Lima e Costa e à equipe do projeto Bambuí, pela disponibilização do banco de dados e das amostras de soro da população idosa de Bambuí, essenciais para a execução deste trabalho.

Aos idosos que participaram do projeto, pela disponibilização do material para análise e por fornecer parte de sua história, sendo responsáveis pela geração de tantos trabalhos como este.

À Prof^ª. Ilza Dalmázio, pelo grande auxílio em toda a parte experimental e amizade conquistada.

À Prof^ª. Dênia Antunes Saúde Guimarães, pela busca incessante e a concretização do sonho do reconhecimento deste Programa.

À Prof^ª. Vanessa Carla Furtado Mosqueira por abrir as portas de seu laboratório, a confiança e os ensinamentos.

Ao Prof. Bibo, pelos conselhos, estímulo, amizade, me deixar morar por alguns dias em seu laboratório e ainda desfrutar de deliciosas sobremesas.

Aos Professores do CIPHARMA, pelo aprendizado e convivência.

Às Prof^a Waleska Teixeira Caiaffa e Aline Cristine Souza Lopes, pelas sugestões feitas durante a elaboração deste trabalho.

Os Funcionários da Portaria da Escola de Farmácia, pela disponibilidade e proteção em tantas noites e fins-de-semana.

Às alunas da primeira turma do CIPHARMA, Geisla, Zilma, Juliana Luisa, Pollyana e Waleska, pela amizade.

Ao Laboratório de Epidemiologia – LEPI, pelo período de convivência, a amizade e as confraternizações.

À minha maravilhosa família, pais, avós, tios, primos e sobrinhos, o alicerce de tudo o que sou.

À minha querida República Quarto Crescente, minha segunda casa, pela amizade incondicional.

Enfim, obrigada a todos que colaboraram direta ou indiretamente na execução deste trabalho.

“... acho que a vida é um processo... É como subir uma montanha. Mesmo que no fim não se esteja tão forte fisicamente, a paisagem visualizada é melhor.”

Lya Luft

RESUMO

As vitaminas A e E pertencem ao grupo das vitaminas lipossolúveis amplamente distribuídas nos alimentos. Esses micronutrientes apresentam ação antioxidante, inibindo e reduzindo lesões causadas por radicais livres nas células. Diversos estudos vêm sendo conduzidos no sentido de se comprovar a eficácia dessas vitaminas como agentes antioxidantes e para esclarecer outras funções importantes possivelmente desempenhadas na prevenção e/ou redução dos riscos de doenças relacionadas ao estresse oxidativo. Este estudo constitui parte da linha de base do Projeto Bambuí, um estudo prospectivo de base populacional sobre a saúde do idoso, que se iniciou em 1996 e está sendo desenvolvido na cidade de Bambuí, situada no sudoeste de Minas Gerais. O estudo teve como objetivo avaliar os níveis de Vitaminas A e E e sua associação com a ocorrência de eventos relacionados às doenças crônico-degenerativas não transmissíveis, características sócio-demográficas e nutricionais na população idosa residente na comunidade. Do universo de 1.742 moradores com 60 ou mais anos de idade, 844 foram selecionados para dosar os níveis séricos de retinol e tocoferol por meio da Cromatografia Líquida de Alta Eficiência. Os níveis séricos médios de vitamina A apresentaram-se semelhantes em idosos eutróficos e com excesso de peso (0,87 e 0,83 mg/L, respectivamente) e significativamente ($p < 0,001$) superiores aos idosos de baixo peso (0,76 mg/L). Os níveis séricos médios de vitamina E apresentaram-se superiores em idosos com escolaridade, independente do número de anos de estudo, a aqueles sem escolaridade ($p = 0,01$) e também aumentaram na medida em que houve um aumento da renda familiar ($p = 0,019$). Foi encontrada uma associação significativa entre hipertensão arterial e obesidade ($p < 0,001$) e entre vitamina A e E e hipertensão, entretanto esta associação deveu-se à maior ocorrência de hipertensos entre os obesos, por ser esta última fator de risco comprovado para a hipertensão arterial. Da mesma forma, a associação entre “problemas” de coluna e estado nutricional, indicou que a associação existente entre “problemas” de coluna e vitamina E, provavelmente foi confundida pelo estado nutricional. Portanto, não há uma associação direta entre estes micronutrientes e estes agravos à saúde. No entanto, observou-se uma maior proporção de idosos com angina com níveis baixos de vitamina E ($p = 0,011$) sugerindo a vitamina E como um possível fator de proteção para angina. No entanto, é recomendável que sejam feitos novos estudos avaliando um maior número de indivíduos com angina e uma possível interferência do consumo alimentar.

Palavras chave: Vitamina A, Vitamina E, Idoso, Doenças crônico-degenerativas não-transmissíveis

ABSTRACT

Vitamins A and E belong to the liposoluble vitamin group often found in food. Those micronutrients show antioxidant action, inhibiting and reducing lesions caused by free radicals in the cells. Several studies have been carried out in order to prove the efficacy of those vitamins as antioxidant agents and to clarify other important functions possibly acting on the prevention and/or reduction of the risks diseases related to the oxidative stress. This study forms part of the base line study of the Bambuí Project, which is a prospective study of older people's health that has begun in 1996 and was developed in the town of Bambuí, situated in the south-western part of Minas Gerais. The objective of the study is to evaluate the vitamins A and E levels and their association to the occurrence of events related to non transmissible chronic-degenerative diseases, socio-demographic and nutritional factors in the older population resident of the given community. Out of 1.742 inhabitants aged 60 or more, 844 were selected to dose the levels serum of retinol and tocopherol by means of the High Performace Liquid Chromatography. The average serum levels of vitamin A showed similarities on eutrophic elderly as they did on overweight (0.8 and 0.83 mg/L, respectively) and were significantly ($p < 0.001$) superior compared to elderly who were much lighter (0.76 mg/L). The average serum levels of vitamin E were shown superior on elderly who had an education, regardless of the number of years studied, compared to the ones without education ($p = 0.01$) and, in addition, they have increased following an increase in family income ($p = 0.019$). A significant association between arterial hypertension and obesity ($p < 0.001$) was found and between vitamin A and E and hypertension, but this association was due to a higher occurrence of persons with hypertension among obese people, as the latter is a proven risk factor for arterial hypertension. Similarly, the association between spine problems and vitamin E, was probably confused with the nutritional state. There is therefore no direct association between these micronutrients and the healthy problems mentioned. Nevertheless, it was noted that a higher proportion of elderly with angina with showed lower levels of vitamin E ($p = 0.011$) suggesting the vitamin E as a possible protection factor for angina. It is, however, recommended that new studies are undertaken to evaluate a larger number of people with angina and a possible interference of their nutritional consumption.

Keywords: Vitamin A, Vitamin E, Elderly, Non-Transmissible Chronic-Degenerative Diseases

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Radicais livres e antioxidantes	28
Figura 2. Redução tetravalente do oxigênio molecular (O ₂) na mitocôndria até a formação de água (H ₂ O)	29
Figura 3. Balanço celular oxidativo	32
Figura 4. Variáveis que influenciam as reações de oxi-redução no organismo humano	35
Figura 5. Estrutura química do retinol	37
Figura 6. Estrutura química e clivagem do β-caroteno	38
Figura 7. Metabolismo da Vit A	40
Figura 8. Estrutura química do tocoferol e tocotrienol	45
Figura 9. Estrutura química do α-tocoferol	46
Figura 10. Etapas da lipoperoxidação e ação antioxidante do α-tocoferol	47
Figura 11. Esquema de um equipamento básico de CLAE	57
Figura 12. Localização geográfica de Bambuí no estado de Minas Gerais, Brasil	61
Figura 13. Fluxograma do estudo	64
Figura 14. Esquema do processo de extração e detecção das Vit A e E	66
Figura 15. Cromatogramas obtidos para o retinol, acetato de retinol, tocoferol e acetato de tocoferol	68
Figura 16. Distribuição do retinol sérico na população idosa do Projeto Bambuí, 1997	74
Figura 17. Classificação dos níveis séricos da Vit A na população idosa do Projeto Bambuí, 1997	74
Figura 18. Distribuição do tocoferol sérico na população idosa do Projeto Bambuí, 1997	79
Figura 19. Classificação dos níveis séricos da Vit E na população idosa do Projeto Bambuí, 1997	79
Figura 20. Vit A como fator de confusão de risco para HA	93
Figura 21. Vit E como fator de confusão de risco para HA	95
Figura 22. Vit E como fator de confusão de risco para problemas de coluna	96
Quadro 1. Algumas doenças relacionadas com a geração das ERO	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação do índice de massa corporal de adultos e idosos de acordo com a OMS, 1995	63
Tabela 2. Classificação do índice de massa corporal de idosos de acordo com a NSI, 1994 .	63
Tabela 3. Classificação demográfica e econômica da população idosa de Bambuí, 1997	70
Tabela 4. Distribuição populacional quanto ao estado nutricional de acordo com a OMS da população idosa (N=842) de Bambuí, 1997	71
Tabela 5. Distribuição populacional quanto ao estado nutricional de acordo com a NSI da população idosa (N=842) de Bambuí, 1997	71
Tabela 6. Frequência das informações sobre o diagnóstico realizado pela equipe de saúde para as doenças cardiovasculares e fatores de risco da população idosa (N=842) de Bambuí, 1997	72
Tabela 7. Frequência das informações sobre o diagnóstico realizado pela equipe de saúde para as doenças osteo-musculares da população idosa (N=842) de Bambuí, 1997	73
Tabela 8. Análise univariada dos valores médios de Vit A (mg/L) segundo sexo, idade, escolaridade e renda familiar da população idosa (N=842) de Bambuí, 1997	75
Tabela 9. Análise univariada dos valores médios de Vit A (mg/L), segundo estado nutricional de acordo com a OMS e a NSI da população idosa (N=842) de Bambuí, 1997.....	76
Tabela 10. Análise univariada dos valores médios de Vit A (mg/L) segundo doenças cardiovasculares e seus fatores clínicos de risco e doenças osteo-musculares da população idosa (N=842) de Bambuí, 1997	77
Tabela 11. Comparação entre as proporções de hipertensão arterial para cada categoria do nível sérico de Vit A da população idosa (N=842) de Bambuí, 1997	78
Tabela 12. Análise univariada dos valores médios de Vit E (mg/L) segundo sexo, idade, escolaridade e renda familiar da população idosa (N=842) de Bambuí, 1997	80
Tabela 13. Análise univariada dos valores médios de Vit E (mg/L), segundo estado nutricional de acordo com a OMS e a NSI da população idosa (N=842) de Bambuí, 1997	81
Tabela 14. Análise univariada dos valores médios de Vit E (mg/L) segundo doenças cardiovasculares e seus fatores clínicos de risco e doenças osteo-musculares da população idosa (N=842) de Bambuí, 1997	82

Tabela 15. Comparação entre as proporções de escolaridade, angina e problemas de coluna para cada categoria do nível sérico de Vit E da população idosa (N=842) de Bambuí, 1997	83
Tabela 16. Comparação entre as proporções do estado nutricional de acordo com a OMS para a presença ou não de hipertensão arterial, osteoporose, problemas de coluna e angina na população idosa (N=842) de Bambuí, 1997	85
Tabela 17. Comparação de proporções entre as categorias de sexo e a realização ou não de dosagem das Vitaminas A e E na população idosa (N=1606) de Bambuí, 1997	86
Tabela 18. Comparação entre as proporções para as categorias de idade e a realização ou não de dosagem das Vitaminas A e E na população idosa (N=1606) de Bambuí, 1997.	86

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATBC	<i>The Alpha-Tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention Study Group</i>
BHAS	<i>BambuÍ Health and Ageing Study</i>
CARET	<i>The Carotene and Retinol Efficacy Trial</i>
CHAOS	<i>Cambridge Heart Antioxidant Study</i>
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CV	Cardiovascular
DAC	Doença Arterial Coronariana
DALY	<i>Disability Adjusted Life Years Lost</i>
DCNT	Doenças Crônicas Não-Transmissíveis
DCV	Doenças Cardiovasculares
DRI	Recomendações de Ingestão de Nutrientes
DVA	Deficiência de Vitamina A
EAR	<i>Estimated Average Requirement</i> - Necessidade Média Estimada
ERN	Espécies Reativas de Nitrogênio
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
GISSI	<i>Grupo Italiano per lo Studio Della Sopravvivenza nell Infarto Miocardito</i>
HA	Hipertensão Arterial
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i> – Lipoproteína de Alta Densidade
HOPE	<i>Heart Outcomes Prevention Evaluation</i>
HPLC	<i>High Performace Liquid Chromatography</i> - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
HPS	<i>Health Professionals Study</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IOM	Institute of Medicine
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i> – Lipoproteína de Baixa Densidade
LQ	Limite de Quantificação
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NHS	<i>Nurses' Health Study</i>
NSI	<i>Nutrition Screening Initiative</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PNAD	Pesquisa Nacional por Amostra de DomicÍlios
POF	Pesquisa de Orçamento Familiar
PUFA	<i>Polyunsaturated fatty acids</i> - Ácidos Graxos Poliinsaturados
QSFA	Questionário Semiquantitativo de Frequência Alimentar
RBP	Proteína Ligadora de Retinol
RDA	<i>Recommended Dietary Allowance</i> - Necessidade Diária Recomendada
SISVAN	Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional
SM	Salário Mínimo
SUS	Sistema Único de Saúde
tr	tempo de retenção
UI	Unidades Internacionais
UL	<i>Tolerable Upper Intake Level</i> - Maior Ingestão Tolerável
UV	Ultravioleta
Vit	Vitamina
VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i> – Lipoproteína de Densidade Muito Baixa
WHO	<i>World Health Organization</i> - Organização Mundial de Saúde
α -TTP	Proteína de Transferência de α -tocoferol

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
2.1. Envelhecimento	20
2.1.1. Estado nutricional do idoso	23
2.1.2. Doenças crônico-degenerativas não transmissíveis	25
2.2. Oxidantes e antioxidantes	27
2.2.1. Radicais livres	27
2.2.2. Estresse oxidativo	30
2.2.3. Estratégias da defesa antioxidante	31
2.3. Vitamina A	36
2.3.1. Aspectos gerais	36
2.3.2. Fontes de Vitamina A	37
2.3.3. Ingestão e absorção	38
2.3.4. Armazenamento	39
2.3.5. Eliminação	39
2.3.6. Funções	41
2.3.7. Prognóstico	43
2.3.8. Recomendações nutricionais	43
2.3.9. Níveis tóxicos	44
2.3.10. Métodos analíticos para detecção	44
2.4. Vitamina E	45
2.4.1. Aspectos gerais	45
2.4.2. Fontes de Vitamina E	47
2.4.3. Ingestão e absorção	48
2.4.4. Armazenamento	48
2.4.5. Eliminação	49
2.4.6. Funções	49
2.4.7. O paradoxo da atuação da Vitamina E: seu efeito pró-oxidante	53
2.4.8. Recomendações nutricionais	54
2.4.9. Níveis tóxicos	55

2.4.10. Métodos analíticos para detecção	56
2.5. Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)	56
3. OBJETIVOS	58
3.1. Objetivo geral	59
3.2. Objetivos específicos	59
4. MATERIAIS E MÉTODOS	60
4.1. Histórico de estudo	61
4.2. O Estudo: Desenho e amostra	64
4.3. Determinação dos níveis séricos das Vitaminas A e E	65
4.3.1. Processo de extração de vitaminas A e E do soro sanguíneo	65
4.3.2. Análise por CLAE	67
4.3.3. Quantificação	67
4.4. Processamento e análise dos dados	68
5. RESULTADOS	69
5.1. Características demográficas, econômicas e clínicas da população estudada	70
5.2. Vitamina A	73
5.2.1. Medidas de associação entre as categorias dos níveis séricos de Vitamina A e as variáveis de exposição	78
5.3. Vitamina E	78
5.3.1. Medidas de associação entre as categorias dos níveis séricos de Vitamina E e as variáveis de exposição	83
5.4. Medidas de associação entre as variáveis de exposição	84
5.5. Controle interno da população estudada	85
6. DISCUSSÃO	86
6.1. Características demográficas, econômicas e clínicas da população estudada	87
6.2. Vitamina A	90
6.3. Vitamina E	92
6.4. Controle interno e externo da população estudada	99
6.5. Fatores relacionados à contradição entre os níveis de vitaminas determinados pela CLAE e os valores estimados pelo QSFA	99
7. CONCLUSÃO	101
8. BIBLIOGRAFIA	104
9. ANEXO	127

1. INTRODUÇÃO

1. Introdução

O crescimento da população de idosos, em números absolutos e relativos, é um fenômeno mundial relacionado com o aumento da expectativa de vida. No Brasil, segundo dados do Censo de 2000, as estimativas indicam que a população da terceira idade poderá exceder 30 milhões de pessoas para os próximos vinte anos, chegando a representar quase 13% da população total (IBGE, 2002a).

O envelhecimento populacional e a expectativa de vida elevada acarretam o aumento significativo do número de idosos com doenças em relação à população em geral, principalmente as doenças de caráter crônico-degenerativo, sendo que 78,1% dos idosos apresentam de uma a cinco doenças crônicas associadas (Filho & Ramos, 1999).

Idosos parecem constituir um grupo etário mais susceptível à desnutrição protéico-calórica, vitamínica e de minerais (Campos *et al.*, 2000; Otero *et al.*, 2002). As principais causas dessa desnutrição nos idosos seriam decorrentes da redução da ingestão alimentar pela diminuição dos botões gustativos, do olfato e da visão e da secreção salivar e gástrica, falha na mastigação (pela ausência de dentes ou próteses impróprias), constipação intestinal relacionada à disfunção na motilidade (McGee, 2005; Najas *et al.*, 1994), má absorção em virtude da flora bacteriana anormal, balanço metabólico negativo, reserva decrescida de nutrientes e a menor conversão de vitaminas para suas formas ativas (Campos *et al.*, 2000).

Alterações nutricionais podem contribuir ou ainda, exacerbar doenças crônicas ou agudas, dificultando o processo de recuperação das mesmas (Otero *et al.*, 2002). Muitas dessas lesões são causadas por radicais livres nas células (Anderson, 1996; Bianchi & Antunes, 1999), como a peroxidação dos lipídios de membrana e agressão às proteínas dos tecidos e das membranas, às enzimas, carboidratos e DNA (Husain *et al.*, 1987; Seifried *et al.*, 2007), encontrando-se assim, relacionados com várias patologias, tais como artrite, choque hemorrágico, doenças cardiovasculares, catarata, disfunções cognitivas e câncer, podendo ser a causa ou o fator agravante do quadro geral (Halliwell *et al.*, 1992; Seifried *et al.*, 2007).

Vários micronutrientes apresentam ação antioxidante, tais como a vitamina A e E. A vitamina A é essencial na manutenção das funções fisiológicas normais do organismo desempenhando papel imprescindível para a visão, na promoção do crescimento, na diferenciação e manutenção celular epitelial, na atividade do sistema imunológico e na reprodução (McLaren & Frigg, 2001). Exerce papel crucial na manutenção da integridade

epitelial do globo ocular, uma vez que as lesões oculares decorrentes de sua falta se constituem na principal causa de cegueira evitável na infância (Sommer & West Jr, 1996). Além disso, em estudos realizados com animais, tem sido observado uma ação preventiva no desenvolvimento de tumores da bexiga, mama, estômago e pele. Estudos epidemiológicos também mostraram que o consumo regular de alimentos ricos em vitaminas A e C podem diminuir a incidência de câncer retal e de cólon (Bianchi & Antunes, 1999).

A vitamina E é encontrada na natureza em quatro formas diferentes α , β , γ e δ -tocoferol, sendo o α -tocoferol a forma antioxidante amplamente distribuída nos tecidos e no plasma (Bianchi & Antunes, 1999). Encontra-se em grande quantidade nos lipídeos, e evidências recentes sugerem que essa vitamina impede ou minimiza os danos provocados pelos radicais livres associados com doenças específicas, incluindo câncer, artrite, catarata e envelhecimento (Heinonen *et al.*, 1998). Os danos oxidativos podem ser inibidos pela ação antioxidante dessa vitamina, juntamente com a glutatona, a vitamina C e os carotenóides, constituindo um dos principais mecanismos da defesa endógena do organismo (Riley, 1994).

Como os resultados são controversos, com vários autores observando a existência de associação protetora entre as vitaminas A e E, principalmente para doenças cardiovasculares (Gale *et al.*, 2001; Hathcock *et al.*, 2005; Lee *et al.*, 2005; Munteanu *et al.*, 2004; Osganian *et al.*, 2003; Zingg & Azzi, 2004), outros não demonstrando efeitos benéficos ou mesmo com resultados inconsistentes (Brown & Crowley, 2005; Lonn *et al.*, 2005; Tavani *et al.*, 2006) e até mesmo associações deletérias (Arab & Steck, 2000; Vivekananthan *et al.*, 2003), esse estudo pretende avaliar conhecer os níveis de vitaminas A e E e avaliar possíveis associações com características sócio-demográficas, antropométricas e eventos clínicos relatados pela população idosa residente em Bambuí, Minas Gerais.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Envelhecimento

A distribuição etária da população mundial tem apresentado visível alteração nas últimas décadas, em razão da expansão da expectativa de vida e do conseqüente aumento de idosos. O Brasil, à semelhança dos demais países latino-americanos, está passando por um processo de envelhecimento rápido e intenso. Dessa forma, o Brasil vem deixando de ser um país jovem, como durante muito tempo foi denominado, para presenciar o envelhecimento de sua população (Agostini, 2000).

Embora haja divergências quanto à idade em que os indivíduos passam a ser considerados idosos, a Organização Mundial de Saúde (OMS) considera idoso o indivíduo com idade superior a 65 anos (Goyns, 2002; Tinker, 2002), o Brasil, conforme a Lei nº. 8842, de 4 de janeiro de 1994 (Brasil, 1994), regulamentada pelo decreto nº. 1948, de 3 de Julho 1996 (Brasil, 1996), idosa é toda pessoa de 60 anos de idade ou mais.

Em 1999, 10% da população mundial eram compostos por indivíduos idosos, e estima-se que esse número, em 2050, será de 22%. Nos países da América do Sul, estima-se também que, em 2050, 22% da população serão constituídos de indivíduos idosos, comparados aos 8% apresentados em 1999 (Tinker, 2002).

Segundo a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) de 2005, o número de pessoas de 60 anos ou mais foi superior a 18 milhões, correspondendo a quase 10% da população brasileira (IBGE, 2006). Os idosos, particularmente os mais velhos, constituem o segmento que mais cresce na população brasileira. Entre 1991 e 2000, o número de habitantes com 60-69, 70-79 e 80+ anos de idade cresceu duas a quatro vezes mais (28, 42 e 62%, respectivamente) do que o resto da população brasileira (14%) (IBGE, 1992; IBGE, 2002b). Em 2006, a esperança de vida estimada ao nascer, em média, era de 72,4 anos, 3,5 anos a mais em relação à de 1996 (68,9 anos) (IBGE, 2007b). Estima-se que em 2050 a população com mais de 65 anos deva chegar a 46,8 milhões de pessoas (18% do total), igualando-se ao grupo de 0 a 14 anos, e a esperança de vida, a 81,3 anos (IBGE, 2004b).

No Brasil, em média, as mulheres vivem oito anos a mais que os homens. As diferenças de expectativa de vida entre os sexos mostram: em 1991, as mulheres correspondiam a 54% da população de idosos; em 2000, passaram para 55,1%. Portanto, em 2000, para cada 100 mulheres idosas havia 81,6 homens idosos (IBGE, 2002a). Segundo

resultado do Censo 2007, o país tem 11.042 pessoas com 100 anos ou mais. Destes, 7.950 são mulheres, número que é mais do que o dobro dos homens, que somam 3.472 pessoas (IBGE, 2007a).

Uma das conseqüências do crescimento da população idosa é o aumento da demanda por serviços médicos e sociais. A análise das informações existentes sobre internações hospitalares no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) mostra que o envelhecimento da população não pode ser encarado somente em termos do número absoluto ou relativo da população idosa, ou das repercussões desse aumento para a previdência social. As demandas dessa população por assistência médica são tão expressivas que o seu atendimento já responde por 23% dos gastos públicos com internações hospitalares do tipo I no país (Lima-Costa *et al.*, 2000a).

O aumento da expectativa de vida está associado à melhoria das condições de vida (moradia, alimentação, estilo de vida) e ao avanço do conhecimento científico. Isto propicia o diagnóstico e tratamento precoce, bem como colabora na prevenção de agravos à saúde por meio de vacinas e medicamentos (Agostini, 2000).

Devido a essas modificações, verificam-se, também, alterações no perfil da população no que se refere à morbidade e à mortalidade. Assim, enquanto as doenças infecciosas e parasitárias ocupavam lugar de destaque anteriormente, agora estão sendo substituídos por doenças crônicas não transmissíveis, como aterosclerose, hipertensão, diabetes, osteoporose e outras (Monteiro, 2000).

A população brasileira com 45 e mais anos de idade, embora representasse apenas 22% da população em 1998, respondiam por mais de 70% dos casos de artrite/reumatismo, câncer, diabetes, hipertensão e doenças de coração, por aproximadamente 40% dos casos de doenças, utilização de serviços de saúde e internações hospitalares, e por 68% dos óbitos (Kilsztajn *et al.*, 2002).

O declínio das funções vitais, a redução progressiva do desempenho das atividades correntes, com a conseqüente perda de auto-suficiência e as limitações das capacidades cardiocirculatórias, respiratórias e de outros órgãos e sistemas ocorre mesmo no chamado envelhecimento sadio ou fisiológico. Para tal concorrem causas genéticas, metabólicas, moleculares e celulares compatíveis com a manutenção de uma qualidade de uma vida aceitável mesmo em idades relativamente avançadas (Weinert & Timiras, 2003; Wilson & Morley, 2003).

Todavia o prolongamento da esperança de vida aumenta a possibilidade de ocorrerem patologias independentes de um envelhecimento “fisiológico”, mas cuja ocorrência aumenta

como consequência da limitação da mobilidade, da atividade física e intelectual que a senescência acarreta. Algumas consequências que tais limitações propiciam referem-se à cadeia seqüencial de obesidade, insulinoresistência, hipertensão, síndrome metabólica, *Diabetes mellitus*, arteriosclerose, com todas as implicações em termos de mortalidade e morbidade (Weinert & Timiras, 2003; Wilson & Morley, 2003).

O envelhecimento, apesar de ser um processo natural, submete o organismo a diversas alterações anatômicas e funcionais como: a) redução progressiva da altura, de dois a três cm por década (Perissinotto *et al.*, 2002); b) ganho progressivo de peso até em torno de 65 a 70 anos, diminuindo a partir de então; c) alterações da composição corporal, com redistribuição de gordura, que diminui a nível periférico e aumenta no interior do abdome, e redução da massa magra (Beck *et al.*, 1999; WHO, 1995). E assim como as crianças, gestantes e nutrízes, os idosos também estão particularmente susceptíveis à desnutrição protéico-energética, vitamínica e de minerais (Campos *et al.*, 2000; Fernandes *et al.*, 2005; Lopes *et al.*, 2006; Ramalho *et al.*, 2004).

A população idosa é particularmente propensa a problemas nutricionais. Tavares & Anjos (1999) registraram, na população idosa brasileira, uma prevalência geral de sobrepeso (IMC > 25) de 30,4% em homens e de 50,2% em mulheres, enquanto a prevalência geral de magreza (IMC < 18,5) foi de 7,8% em homens e de 8,4% em mulheres. Isso ocorre devido a fatores relacionados com as alterações fisiológicas e sociais, ocorrência de doença crônica, uso de várias medicações, problemas na alimentação (comprometendo a mastigação e deglutição), depressão e alterações da mobilidade com dependência funcional (Beck *et al.*, 1999).

Apesar da OMS (WHO, 1997) sugerir para avaliação do idoso a utilização dos pontos de corte propostos para o adulto jovem, não há consenso sobre a definição do que seja um IMC elevado ou baixo para o indivíduo idoso, supõe-se que valores superiores sejam mais adequados, já que o idoso necessita de uma reserva maior no sentido de prevenir a desnutrição. Em pesquisas populacionais, a maioria dos estudos utiliza o IMC médio interno de suas amostras. Na prática clínica geriátrica, o IMC < 20 é o ponto de corte adotado para classificar o idoso como apresentando magreza (Perissinotto *et al.*, 2002). Este critério é utilizado para que indivíduos em risco nutricional sejam detectados precocemente. Para o diagnóstico da obesidade, utiliza-se o ponto de corte sugerido pela OMS (WHO, 1997), associando o IMC à prega cutânea tricipital (Sampaio, 2004). A classificação de acordo com o *Nutrition Screening Initiative* (NSI) (1994) e Lipschitz (1994), a mesma adotada pelo Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN) no Brasil, considera o ponto de corte para

baixo peso mais alto ($\leq 22 \text{ Kg/m}^2$) e uma faixa mais larga de normalidade (> 22 e $< 27 \text{ Kg/m}^2$) em comparação com a OMS, cujos índices para desnutrição e normalidade são de $< 18,5 \text{ Kg/m}^2$ e $18,5-24,9 \text{ Kg/m}^2$, respectivamente. Para o sobrepeso, o NSI considera o $\text{IMC} \geq 27 \text{ Kg/m}^2$.

2.1.1. Estado nutricional do idoso

Anorexia é a principal causa de desnutrição no idoso, de etiologia multifatorial, que engloba doença sistêmica, iatrogenia e fatores psicossociais. Os receptores gustativos e olfativos têm sua função diminuída com o envelhecimento, comprometendo a qualidade estimulante do apetite contida nos alimentos (Morley *et al.*, 1988). Também se observa lentificação do esvaziamento gástrico, com o aumento da saciedade e da saciação (Cook *et al.*, 1997). Alguns autores consideram que a desnutrição pode ser difícil de distinguir das alterações resultantes do processo natural do envelhecimento (Beck *et al.*, 1999; Sacks *et al.*, 2000), porém se não for detectada, pode resultar em agravamento de condições clínicas e aumento da mortalidade (Beck *et al.*, 1999).

A mastigação é importante para uma boa nutrição no idoso (Nagao, 1992). Com o envelhecimento, os hábitos de mastigação mudam, acentuadamente, tanto nos homens como nas mulheres. Essas alterações na capacidade mastigatória do idoso são devidas ao aparecimento freqüente de cáries e doenças periodontais, às próteses totais ou parciais inadaptadas ou em péssimo estado de conservação, e à ausência de dentes. Esses fatores interferem no comportamento inicial do processo digestivo, favorecendo sua inadequação tanto no aspecto enzimático como no mecânico (Hayflick, 1996; Nogués, 1995).

Atualmente, sabe-se que o edentulismo não é consequência natural do envelhecimento, e que os dentes naturais, quando bem tratados, podem permanecer em funcionamento por toda a vida (Dunkerson, 1998). As principais causas de ausência de dentes e de uso de próteses totais na terceira idade são decorrentes de cáries não tratadas e da periodontite, embora essas causas possam ser preveníveis com a tecnologia atual. A perda de apetite em idosos tem sido, geralmente, relacionada com ausência de elementos dentários e com o uso de próteses (Carlsson, 1984). As pessoas que usam dentaduras mastigam 75 a 85% menos eficientemente que aquelas com dentes naturais, o que leva à diminuição do consumo de carnes, frutas e vegetais frescos, razão porque idosos com próteses totais tendem a consumir alimentos macios, facilmente mastigáveis, pobres em fibras, vitaminas e minerais, fato que pode ocasionar consumo inadequado de energia, ferro e vitaminas (Shuman, 1998).

A atrofia da mucosa gástrica no idoso resulta na menor produção de ácido clorídrico e na diminuição na secreção do fator intrínseco, provocando, nos casos graves, menor absorção da vitamina B₁₂, com conseqüente instalação da anemia perniciosa (Nogués, 1995; Russell, 1992) e aumento da homocisteína que tem efeitos devastadores na aterogênese e nas alterações degenerativas do sistema nervoso (Bagi *et al.*, 2003). Por sua vez, o aumento das necessidades nutricionais e a presença da anorexia, comum nos indivíduos portadores de doenças crônicas podem contribuir para o aparecimento de estado carencial de vitaminas e minerais (Mitchell & Lipschitz, 1982).

Uma recente publicação dos resultados do *Nurses' Health Study* (NHS) (Feskanich *et al.*, 2002) revelou um aumento do risco de fratura de quadril em enfermeiras na menopausa com aumento de vitamina A (Vit A) na dieta. Outro estudo de concentração sérica de retinol e fratura óssea suportou a relação entre retinol e aumento do risco, especialmente de quadril (Michaelsson *et al.*, 2003a).

A *American Heart Association* enfatiza o consumo de vegetais, frutas e grãos integrais, confirmando a importância das fibras alimentares, antioxidantes e outras substâncias na prevenção e controle das doenças cardiovasculares (DCV). Recomenda ainda a manutenção de peso saudável, auxiliado pela atividade física regular e consumo moderado de gorduras (< 30%), evitando assim o consumo excessivo de calorias (*AHA Scientific Statement. Dietary Guidelines*, 2000). Associado às alterações decorrentes do envelhecimento, é freqüente o uso de múltiplos medicamentos que influenciam na ingestão de alimentos, na digestão, na absorção e na utilização de diversos nutrientes, o que pode comprometer o estado de saúde e a necessidade nutricional do indivíduo idoso (Marucci, 1993; Najas *et al.*, 1994). Substâncias como antiácidos, laxativos e antibióticos podem causar a perda de nutrientes. O uso prolongado de laxativos estimulantes como bisacodil induz o aumento da velocidade do trânsito intestinal e conseqüentemente reduz a absorção de glicose, proteína, sódio, potássio e algumas vitaminas (Roe, 1984). Grandes doses de óleo mineral interferem na absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K), β-caroteno, cálcio e fosfatos, devido à barreira física e/ou diminuição do tempo de trânsito intestinal (Clark *et al.*, 1987; Trovato *et al.*, 1991).

Assim o envelhecimento se constitui em um processo que conduz a efetivas reduções nas funções fisiológicas no organismo com repercussões nas condições de saúde e nutrição do idoso. Além das alterações biológicas, observa-se o aumento da prevalência de doenças crônicas. Essas doenças se originam do acúmulo de danos, ao longo da vida, oriundos, sobretudo da interação entre fatores genéticos com hábitos não-saudáveis, como uma dieta desbalanceada, tabagismo, etilismo e sedentarismo (Troen, 2003).

2.1.2. Doenças crônico-degenerativas não transmissíveis

O Suplemento de Saúde da PNAD 2003 estimou que 52,6 milhões de brasileiros – ou 29,9% da população - eram portadores de alguma doença crônica, como diabetes, reumatismo, hipertensão, câncer, tuberculose, cardiopatias e problemas de coluna, entre outros. Por sexo, os percentuais foram: mulheres (33,9%) e homens (25,7%). Em 1998, essa estimativa chegara a 31,6% da população. A proporção de portadores de doenças crônicas cresceu com a idade: de 9,1% na faixa de 0 a 4 anos, até 77,6%, na faixa dos 65 anos ou mais (PNAD. IBGE, 2003).

As doenças do aparelho circulatório constituem a principal causa de morte entre idosos, correspondendo a cerca de 40% dos óbitos desta população. Dentre estas, as doenças cerebrovasculares e as doenças isquêmicas do coração são as duas causas mais frequentes de óbitos (Lima-Costa *et al.*, 2000a). A hipertensão arterial é o principal fator de risco para doenças cardiovasculares, particularmente entre idosos (Lima-Costa *et al.*, 2000b; *National High Blood Pressure Education Program Working Group*, 1994; Rudd, 1995), sendo a causa modificável mais importante na morbidade e mortalidade cardiovasculares (*National High Blood Pressure Education Program Working Group*, 1994).

Estimativas da mortalidade por doença cardiovascular por região indicam que os países em desenvolvimento contribuem com uma parcela maior da carga global de mortalidade pela doença que os países desenvolvidos (Reddy & Yusuf, 1998), com um excesso relativo da ordem de 70% (Lopez, 1993).

No Brasil, as doenças cardiovasculares são responsáveis por 33% dos óbitos com causas conhecidas, tendo sido a primeira causa de hospitalização no setor público, entre 1996 e 1999, para indivíduos com idade entre 40 e 59 anos (17%) (Almeida *et al.*, 2003) e para os com 60 ou mais anos (29%) (Lima-Costa *et al.*, 2000a).

Além de importante causa de mortalidade, as doenças cardiovasculares também representam um grande peso em termos de morbidade e lideram a lista de causas ordenadas pelo indicador de anos de vida vividos com incapacidade, DALY (*Disability Adjusted Life Years Lost*) (Murray & Lopez, 1997a,b). Em países como o Brasil, o crescimento da população idosa e o aumento da longevidade, associado a mudanças nos padrões alimentares e no estilo de vida, têm forte repercussão sobre o padrão de morbi-mortalidade. Estima-se que em 2020, três quartos dos óbitos em países em desenvolvimento serão relacionados ao envelhecimento populacional, sendo a maior parcela desses óbitos devidos às doenças crônicas, em especial às doenças do sistema circulatório, câncer e diabetes (WHO, 1998).

Apesar destas evidências, estudos epidemiológicos têm mostrado que as doenças cardiovasculares seriam uma causa relativamente rara de morte na ausência dos principais fatores de risco (Beaghole *et al.*, 2001). Quase 75% dos casos novos de doença cardiovascular ocorridos nos países desenvolvidos, nas décadas de 70 e 80, poderiam ser explicados por dieta e atividade física inadequadas – expressos por níveis lipídicos desfavoráveis, obesidade e elevação da pressão arterial - associados ao hábito de fumar (Kannel & Wilson, 1997).

A prevalência da hipertensão arterial é alta no Brasil, tanto em grandes centros urbanos, quanto no interior (Barreto *et al.*, 2001; Fuchs *et al.*, 1995; Trindade *et al.*, 1998). Na cidade de Bambuí, em Minas Gerais, onde a prevalência da hipertensão arterial entre idosos era de 62%, verificou-se uma alta prevalência de idosos que não sabiam ser hipertensos (23%) e uma alta prevalência daqueles que, apesar de estarem sendo tratados, não apresentavam a hipertensão controlada (61%) (Firmo *et al.*, 2003, 2004).

Além da mortalidade por doenças cardiovasculares, os brasileiros convivem com o excessivo aumento da mortalidade pelo diabetes nas últimas décadas; ascensão de algumas neoplasias malignas como causa de morte; prevalências elevadas de múltiplos fatores de risco para as doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT) (Lessa *et al.*, 2004) e, sobretudo, com a predominância da medicina curativa.

Com base no Censo Nacional de Diabete de 1988, a prevalência ajustada por idade (30-69 anos) foi de 7,6%, com variação de 5 a 10% de acordo com a capital brasileira avaliada (IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, 2007). Os resultados evidenciam um significativo aumento com a idade, variando de zero a 4,7% na faixa de 25 a 39 anos e de 11,6% a 25,2% em pessoas com 60 ou mais anos de idade (Brasil. Ministério da Saúde, 2004a).

A osteoporose acompanha freqüentemente o envelhecimento (Seeman, 2003), mas é na menopausa que a sua instalação é mais abrupta. Há meios para atenuar ou evitar que sejam atingidos valores de osteopenia que criem situações de fragilidade óssea que justifiquem fraturas mesmo após pequenos traumatismos ou quando as estruturas esqueléticas são expostas a pequenos e inesperados esforços, como a tosse. Para a osteoporose do envelhecimento contribuem a deficiência de estrogênios, a má absorção do cálcio e a redução de produção da vitamina D₃ que, no seu conjunto, levam ao hiperparatiroidismo que acentua a reabsorção óssea fragilizando o esqueleto (Seeman, 2003). As taxas de ocorrência de osteoporose na Inglaterra, Estados Unidos e Canadá, apresentaram grande amplitude, com valores variando entre 0,4% em mulheres em pré-menopausa até 40% naquelas com 70 anos e

mais. As taxas de ocorrência de osteoporose foram mais elevadas em mulheres do que em homens com idade igual ou superior a 50 anos (Holt *et al.*, 2002; Tenenhouse *et al.*, 2000).

2.2. Oxidantes e antioxidantes

O desenvolvimento e a existência de um organismo na presença de O₂ associam-se à geração de espécies reativas de oxigênio, mesmo em condições fisiológicas (Halliwell, 1996). Nas últimas décadas, foram realizadas inúmeras pesquisas para esclarecer o papel dos radicais livres em processos fisiopatológicos como envelhecimento, câncer, aterosclerose, inflamação, etc. O excesso de radicais livres no organismo é combatido por antioxidantes produzidos pelo corpo ou absorvidos da dieta (Barreiros *et al.*, 2006). Os idosos constituem um grupo vulnerável à desnutrição (*American Institute for Cancer Research*, 1997) e paralelamente ao aumento da expectativa de vida, há o aumento de doenças crônico-degenerativas não transmissíveis que, entre vários fatores, pode também resultar do decréscimo das defesas antioxidantes, consequência da redução alimentar (Cerqueira *et al.*, 2007).

2.2.1. Radicais livres

Por radical livre se entende qualquer átomo ou molécula que contenha algum elétron não pareado em sua órbita externa e que pode existir em forma independente. Os elétrons não pareados provocam instabilidade e um aumento na reatividade. Os radicais livres, no intuito de completar seus pares de elétrons interagem com moléculas adjacentes compartilhando elétrons e formam através de uma reação em cadeia, novos radicais livres (Halliwell, 1994) (Figura 1). Essa configuração faz dos radicais livres moléculas altamente instáveis, com meia-vida curtíssima e quimicamente muito reativas. A presença dos radicais é crítica para a manutenção de muitas funções fisiológicas normais (Pompella, 1997). Algumas das principais espécies de radicais livres são: oxigênio singlete (¹O₂), radical superóxido (O₂^{•-}), radical hidroxila (HO[•]), óxido nítrico (NO[•]) e peroxinitrito (ONOO[•]) (Bianchi & Antunes, 1999; Halliwell, 1999).

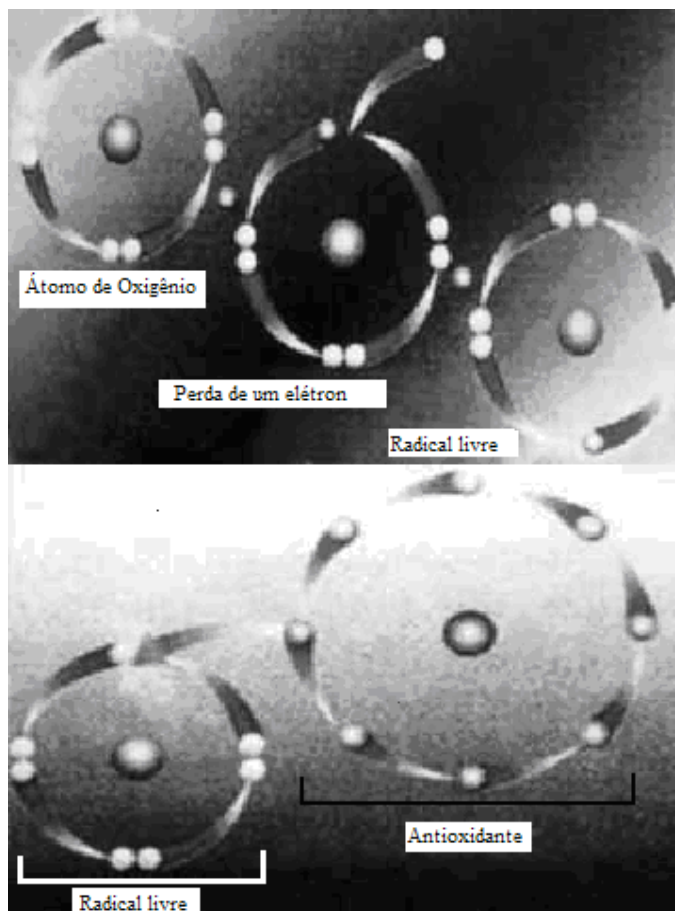


Figura 1. Radicais livres e antioxidantes (Contreras, 2004).

Os radicais livres podem ser gerados no citoplasma, nas mitocôndrias ou na membrana e o seu alvo celular (proteínas, lipídeos, carboidratos e DNA) está relacionado com o seu sítio de formação (Anderson, 1996; Yu & Anderson, 1997). Entre as principais formas reativas de oxigênio o $O_2^{\cdot-}$ apresenta uma baixa capacidade de oxidação, o HO^{\cdot} mostra uma pequena capacidade de difusão e é o mais reativo na indução de lesões nas moléculas celulares. O H_2O_2 não é considerado um radical livre verdadeiro, mas é capaz de atravessar a membrana nuclear e induzir danos na molécula de DNA por meio de reações enzimáticas (Anderson, 1996).

Na verdade, radical livre não é o termo ideal para designar os agentes reativos patogênicos, pois alguns deles não apresentam elétrons desemparelhados em sua última camada. Como em sua maioria são derivados do metabolismo do O_2 , utiliza-se o termo "espécies reativas do oxigênio" (ERO) para referir-se a eles (Finkel & Holbrook, 2000; Halliwell, 2000; Pietta, 2000; Visioli *et al.*, 2000).

ERO são encontradas em todos os sistemas biológicos. Em condições fisiológicas do metabolismo celular aeróbio, o O_2 sofre redução tetravalente, com aceitação de quatro elétrons, resultando na formação de H_2O (Figura 2). Durante esse processo são formados intermediários reativos, como os radicais superóxido ($O_2^{\cdot-}$), hidroperoxila (HO_2^{\cdot}) e hidroxila (HO^{\cdot}), e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2). Normalmente, a redução completa do O_2 ocorre na mitocôndria, e a reatividade das ERO é neutralizada com a entrada dos quatro elétrons (Cohen, 1989).

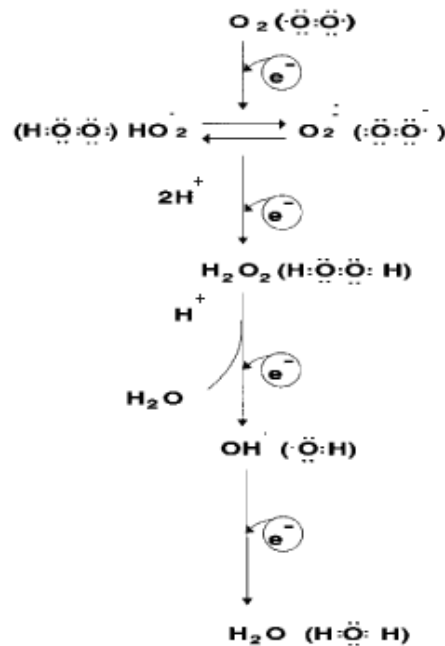


Figura 2. Redução tetravalente do oxigênio molecular (O_2) na mitocôndria até a formação de água (H_2O). Várias espécies de O_2 são formadas no processo (Cohen, 1989).

As ERO apresentam um paradoxo em suas funções biológicas: por um lado previnem doenças por auxiliar o sistema imune (inativação de vírus e eliminação de bactérias e fungos), mediando a sinalização celular e exercendo importante função na apoptose; por outro lado, elas podem causar danos importantes, como a peroxidação dos lipídios de membrana e agressão às proteínas dos tecidos e das membranas, às enzimas, carboidratos e DNA (Husain *et al.*, 1987; Seifried *et al.*, 2007), encontrando-se assim, relacionados com várias patologias, tais como artrite, choque hemorrágico, doenças cardiovasculares, catarata, disfunções cognitivas e câncer, podendo ser a causa ou o fator agravante do quadro geral (Halliwell *et al.*, 1992; Seifried *et al.*, 2007). Por isso deve-se considerar que são benéficos ou tóxicos

dependendo de sua concentração e dos mecanismos antioxidantes que produzem (Biesalski, 2002; Halliwell, 1994).

2.2.2. Estresse oxidativo

A formação de ERO é uma consequência natural do metabolismo aeróbico e necessário para manter a homeostase de oxigênio nos tecidos (Castro & Freeman, 2001). A homeostase de oxigênio, o balanço entre oxidantes e antioxidantes, é mantido por uma série natural de reações de oxidação e redução envolvendo a transferência de elétrons entre duas espécies químicas: compostos que perdem elétrons (oxidam) e os que ganham elétrons (reduzem). Quando a homeostase não é mantida, tem-se o chamado stress oxidativo. Aproximadamente 1-3% do oxigênio consumido no corpo é convertido em ERO (Sohal & Weindruch, 1996). Três dos maiores ERO – radical superóxido, peróxido de hidrogênio e radical hidroxila – são produtos gerados na respiração celular (Castro & Freeman, 2001; Lopaczynski & Zeisel, 2004; McCord, 2000). Outra fonte significativa de ERO inclui as enzimas do citocromo P450, flavoproteínas oxidases e enzimas peroxissomas envolvidas no metabolismo dos ácidos graxos (Castro & Freeman, 2001) (Figura 3). Existem mais enzimas capazes de gerarem radicais livres sob condições normais ou patológicas assim como fontes exógenas como o tabaco, a radiação, a luz ultravioleta, certos fármacos, solventes industriais, exercício, etc. (Fürst, 1996; Harrison *et al.*, 2003).

Na condição de pró-oxidante a concentração das ERO pode aumentar devido à maior geração intracelular ou pela deficiência dos mecanismos antioxidantes (Cerutti, 1994). O desequilíbrio entre moléculas oxidantes e antioxidantes que resulta na indução de danos celulares pelas ERO tem sido chamado de estresse oxidativo (Sies, 1993).

A ocorrência de um estresse oxidativo moderado, frequentemente é acompanhada do aumento das defesas antioxidantes enzimáticas, mas a produção de uma grande quantidade de radicais livres pode causar danos e morte celular (Anderson, 1996).

Os danos oxidativos induzidos nas células e tecidos têm sido relacionados com a etiologia de várias doenças, incluindo doenças degenerativas tais como as cardiopatias, aterosclerose e problemas pulmonares (Quadro 1) (Roy & Kulkarni, 1996; Stahl & Sies, 1997). Os danos no DNA causados pelos radicais livres também desempenham um papel importante nos processos de mutagênese e carcinogênese (Poulsen *et al.*, 1998).

Quadro 1. Algumas doenças relacionadas com a geração das ERO (Bianchi & Antunes, 1999).

Artrite	Disfunção cerebral
Aterosclerose	Cardiopatias
Diabetes	Enfisema
Catarata	Envelhecimento
Esclerose múltipla	Câncer
Inflamações crônicas	Doenças do sistema imune

2.2.3. Estratégias da defesa antioxidante

O corpo humano tem desenvolvido defesas antioxidantes, entre estas destacam enzimas como superóxido dismutase, que se encontram a nível citoplasmático e mitocondrial e que requerem cobre, zinco e manganês para catalisar a remoção dos radicais superóxido; as catalases, encarregadas da remoção do peróxido de hidrogênio, atuando junto com ferro, assim como as glutathionas peroxidases encarregadas de remover hidroperóxidos lipídicos e que dependem de selênio (Castro & Freeman, 2001; Duthie & Bellizzi, 1999; McCord, 2000). Flutuações dos níveis de ERO influenciam a transdução de sinais levando a proliferação celular, apoptose ou necrose, dependendo da dosagem e duração da ERO e também do tipo celular (Holbrook & Ikeyama, 2002) (Figura 3).

Uma ampla definição de antioxidante é "qualquer substância que, presente em baixas concentrações quando comparada a do substrato oxidável, atrasa ou inibe a oxidação deste substrato de maneira eficaz" (Sies & Stahl, 1995).

Em adição aos efeitos protetores dos antioxidantes endógenos, a inclusão de antioxidantes na dieta é de grande importância e o consumo de frutas e vegetais está relacionado com a diminuição do risco do desenvolvimento de doenças associadas ao acúmulo de ERO (Pompella, 1997).

A utilização de compostos antioxidantes encontrados na dieta ou mesmo sintéticos é um dos mecanismos de defesa contra os radicais livres que podem ser empregados nas indústrias de alimentos, cosméticos, bebidas e também na medicina, sendo que muitas vezes os próprios medicamentos aumentam a geração intracelular desses radicais (Halliwell *et al.*, 1995; Weijl *et al.*, 1997). Tem-se observado que um alto consumo de frutas e verduras podem diminuir o dano causado pelos radicais livres. Dado que as defesas antioxidantes endógenas não são completamente efetivas, seria razoável propor que os antioxidantes da dieta

(exógenos), contidos em frutas e vegetais ou em suplementos vitamínicos podem exercer um papel importante na prevenção destas enfermidades (Fürst, 1996).

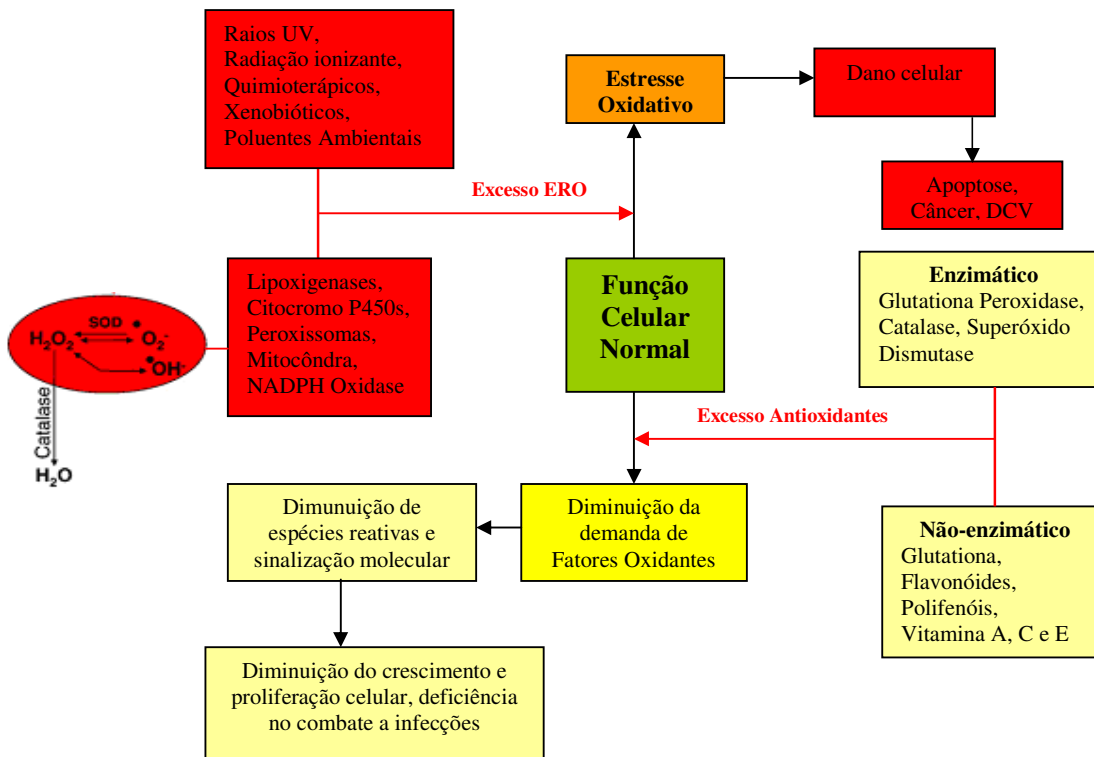


Figura 3. Balanço oxidativo celular (Seifried *et al.*, 2007).

A eficácia do sistema antioxidante endógeno é regulada por diversos fatores incluindo a expressão genética e a presença de cofatores derivados da dieta (Contreras, 2004).

Os estudos sobre os antioxidantes têm ressaltado, principalmente, o uso de nutrientes isolados no tratamento e prevenção de doenças. Entretanto, nos alimentos é encontrada uma grande variedade de substâncias que podem atuar em sinergismo na proteção das células e tecidos (Herberg *et al.*, 1998; Jacob, 1995; Niki *et al.*, 1995).

A forma de ação dos antioxidantes não é de todo conhecida, a interação complexa entre estes e outros macronutrientes assim como a forma mais efetiva de administrá-los, mediante a dieta ou com suplementação farmacológica, requerem mais investigações. O conhecimento atual parece indicar que a ação dos antioxidantes aumenta quando atuam em conjunto e que a maior incidência de efeitos adversos em algumas das populações

suplementadas com multivitamínicos também mostra que podem ter atividade pró-oxidante em algumas circunstâncias (Contreras, 2004).

A importância concernente ao desempenho dos antioxidantes *in vivo* depende dos fatores: tipos de radicais livres formados, onde e como são gerados esses radicais, análise e métodos para a identificação dos danos, e doses ideais para obter proteção. Assim, é perfeitamente possível que um antioxidante atue como protetor em determinado sistema, mas que falhe na proteção, ou mesmo que aumente as lesões induzidas em outros sistemas ou tecidos (Halliwell *et al.*, 1995). A vitamina C, por exemplo, atua na fase aquosa como um excelente antioxidante sobre os radicais livres, mas não é capaz de agir nos compartimentos lipofílicos para inibir a peroxidação dos lipídeos. Por outro lado, estudos *in vitro* mostraram que essa vitamina na presença de metais de transição, tais como o ferro, pode atuar como uma molécula pró-oxidante e gerar os radicais H_2O_2 e $OH\cdot$. Geralmente, esses metais estão disponíveis em quantidades muito limitadas e as propriedades antioxidantes dessa vitamina predominam *in vivo* (Odin, 1997).

Através de estudos observacionais se conclui que indivíduos que consomem antioxidantes através da dieta têm um menor risco de infarto do miocárdio ou acidente vascular encefálico. No entanto, apesar do entusiasmo inicial para suplementação como preventivo, os estudos clínicos controlados, aleatorizados, duplo-cegos, placebo-controle e meta-análises, o consumo de vitaminas como suplementos da dieta não tem mostrado efeitos benéficos na diminuição do risco cardiovascular ou os resultados são inconsistentes (Asplund, 2002; Hu, 2003; *US Preventive Services Task Force*, 2003; Vivekananthan *et al.*, 2003).

Três grandes estudos de coorte referem associação estatisticamente significativa entre o uso de suplementos contendo vitamina E (Vit E) e menores eventos de mortalidade cardiovascular: o *US Nurses' Health Study* (NHS) encontrou uma diminuição de 37% de eventos coronários quando se consumiam mais de 100 UI por 2 anos no mínimo (Stampfer *et al.*, 1993). No *US Health Professionals Study* (HPS) se observou 25% de diminuição da incidência de doença coronária quando se consumiam mais de 100 UI por 4 anos (Rimm *et al.*, 1993). Também se observou uma diminuição estatisticamente significativa na mortalidade geral por evento coronário na População de Idosos para Estudos Epidemiológicos (Losonczy *et al.*, 1996). No entanto, no *Iowa Women's Health Study* (Kushi *et al.*, 1996) o consumo de Vit E de fontes alimentares associou-se inversamente com a mortalidade por DAC o que não aconteceu com a suplementação e no Estudo da Saúde dos Médicos (Muntwyler *et al.*, 2002) não se encontrou que a suplementação diminuísse a mortalidade cardiovascular.

Os estudos controlados não puderam demonstrar relação sólida entre o consumo de antioxidantes e uma menor incidência de eventos cardiovasculares, inclusive em alguns destes têm-se observado efeitos adversos como o aumento de eventos vasculares hemorrágicos ou alterações negativas no perfil de lipídeos com o uso de α -tocoferol (Esterbauer *et al.*, 1991; Vivekananthan *et al.*, 2003), assim como uma maior incidência de câncer de pulmão entre os fumantes que foram suplementados com β -caroteno.

No *Cambridge Heart Antioxidant Study* (CHAOS) (Stephens *et al.*, 1996) 2.000 indivíduos com doença coronariana demonstrada angiograficamente que receberam Vit E tiveram uma diminuição da incidência de infarto do miocárdio em comparação com o placebo. No Estudo *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE), com pacientes maiores de 55 anos e história coronariana e mais um fator de risco cardiovascular, observou-se que a suplementação de 400 UI de Vit E por 4,5 anos não trouxe proteção aparente contra a morte por motivos cardiovasculares em 9.541 pacientes de alto risco (Yusuf, 2000). No Projeto de Prevenção Primária tampouco houve efeitos positivos (De Gaetano, 2001). No *Iowa Women's Health Study* não houve efeito cardioprotetor com a suplementação de Vit E por 7 anos (Kushi *et al.*, 1996).

No Estudo *The Alpha-Tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention Study Group* (ATBC), com 29.000 indivíduos fumantes e com antecedente de infarto do miocárdio não se encontrou efeito da Vit E sobre a ocorrência de novos eventos coronários depois de 5 anos de seguimento e sim um aparente aumento na mortalidade coronariana nos que receberam β -caroteno (20 mg/dia), e um aumento na mortalidade geral de 8%, assim como uma maior incidência de câncer de pulmão (ATBC, 1994). No Estudo *The Carotene and Retinol Efficacy Trial* (CARET) com 18.000 fumantes que haviam estado expostos a asbesto, a suplementação com β -caroteno (30 mg/dia) e Vit A aumentou a incidência de doença cardiovascular assim como a incidência de câncer de pulmão e a mortalidade geral em comparação com o grupo placebo (Duthie & Bellizzi, 1999; Omenn *et al.*, 1996). No NHS com seguimento de 8 anos se observou uma diminuição do infarto e da mortalidade cardiovascular (CV) na população suplementada com Vit E, mas não se evidenciou efeito com o uso de Vit C e β -caroteno (Stampfer *et al.*, 1993). No HPS não houve associação entre o uso de Vit C, β -caroteno e risco cardiovascular apesar de uma diminuição na incidência de DCV na população com um maior consumo de Vit E (Rimm *et al.*, 1993). No Estudo de Saúde dos Médicos não se encontrou uma evidência direta do efeito do β -caroteno na incidência de infarto do miocárdio, eventos cardiovasculares ou mortalidade, aparentemente se observou uma redução dos eventos

coronarianos no grupo de pacientes com angina no início do seguimento (Hennekens *et al.*, 1996).

Três grandes estudos de prevenção primária não reportaram benefício com o uso de combinação de antioxidantes. No Estudo CARET, houve aumento da mortalidade geral em todos que suplementaram (Omenn *et al.*, 1996). No Estudo de Proteção Cardíaca, a mortalidade cardiovascular e a geral não tiveram mudança em relação à população não suplementada (*Heart Protection Study Collaborative Group*, 2002). Some aos resultados antes mencionados, cerca de 30% da população consome atualmente algum tipo de suplemento vitamínico (Willet & Stampfer, 2001).

A efetividade dos antioxidantes está relacionada à produção de radicais livres, à potência e concentração, expressão gênica e fatores desconhecidos (Figura 4). Além disso, a capacidade total de antioxidantes é afetada pela dieta, fumo, atividade física, hormônios, idade, estresse, meio ambiente e estilo de vida. A relevância e o grau de envolvimento dessas variáveis nos antioxidantes em humanos é objeto de intensos debates (Serafini, 2006).

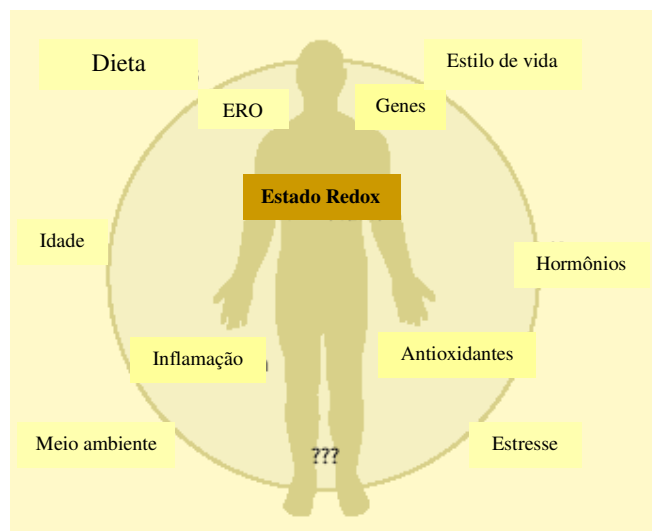


Figura 4. Variáveis que influenciam as reações de oxi-redução no organismo humano (Serafini, 2006).

2.3. Vitamina A

2.3.1. Aspectos gerais

A Vit A (retinol) é nutriente essencial, necessário em pequenas quantidades em humanos para o adequado funcionamento do sistema visual, crescimento e desenvolvimento, expressão gênica, manutenção da integridade celular epitelial, função imune, defesa antioxidante e reprodução. O termo Vit A refere-se a um grupo de compostos, que inclui retinol, retinaldeído e ácido retinóico. Do ponto de vista formal, o termo Vit A inclui ainda os carotenóides, com atividade pró-vitamina A, que atuam como precursores alimentares do retinol (*Pediatric Nutrition Handbook*, 2004; Roncada, 1998; Semba, 1998).

Deficiência primária de Vit A resulta da ingestão inadequada de Vit A pré-formada (retinol) e carotenóides. Deficiências secundárias resultam de má-absorção devido a insuficiência dietética de lípidos, insuficiência pancreática ou biliar e de transporte prejudicado devido a abetalipoproteinemia, doença hepática, desnutrição protéico-calórica ou deficiência de zinco (Mahan & Stump, 2000).

A hipovitaminose A ainda é um grande problema de saúde pública em vários países em desenvolvimento, inclusive o Brasil (Rodriguez-Amaya, 1996). A deficiência de Vit A (DVA) ocorre principalmente em pré-escolares, estando bastante associada à deficiência protéico-calórica e podendo, nos casos mais avançados, levar à cegueira parcial ou total. É uma doença carencial que aparece principalmente entre os grupos de baixo nível socioeconômico que se alimentam mal e vivem em condições sanitárias pouco satisfatórias (Engstrom & Anjos, 1999). Ramalho *et al.* (2002) identificaram que em todas as regiões brasileiras para as quais existem dados, foi constatada a carência marginal de Vit A, com alta prevalência em diferentes faixas etárias. No estado de Minas Gerais, Machado-Coelho (1999) observou deficiência de Vit A em 8,3 % dos indivíduos participantes de um estudo caso-controle, conduzido na microrregião de Caratinga para avaliar a associação entre Vit A e leishmaniose. Trópia (2002), em estudo realizado na cidade de Novo Cruzeiro, Minas Gerais, observou que 29 % das crianças amostradas apresentaram nível de Vit A insuficiente.

A ingestão diária mínima de Vit A, para garantir um nível sérico adequado e prevenir sintomas de deficiência em indivíduos adultos, é de 0,5 a 0,6mg, em crianças 0,2 a 0,3mg, gestantes 0,55mg e lactantes 0,9mg (IOM, 2001). Essas quantidades são normalmente recomendadas para organismos em condições médias de saúde. Para assegurar as reservas hepáticas, considera-se necessária uma ingestão ainda maior (Rodrigues, 1988).

2.3.2. Fontes de Vitamina A

O organismo animal não tem capacidade de sintetizar a Vit A, sendo este micronutriente fornecido através de duas fontes dietéticas: a Vit A pré-formada ou retinol (Figura 5), através de alimentos de origem animal como fígado, óleo de fígado de peixes, leite integral e derivados, ovos e carne de aves (Li & Norris, 1996); e a pró-vitamina A, representada pelos pigmentos carotenóides, através de alimentos de origem vegetal, que são transformados organicamente em Vit A (Beiture *et al.*, 2003a,b; Chagas *et al.*, 2003; Zancul, 2004).

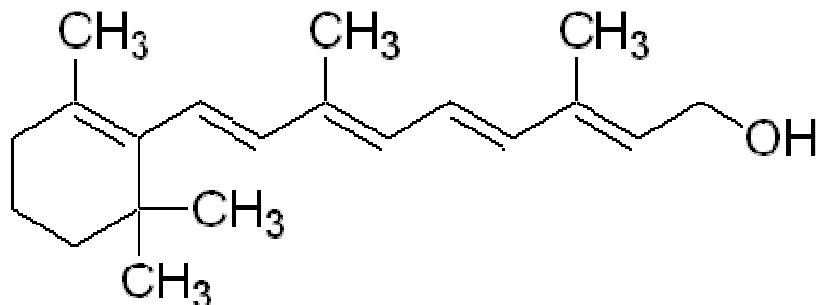


Figura 5. Estrutura química do retinol

Os carotenóides representam o mais amplo grupo de pigmentos que ocorre na natureza, com cores que variam do amarelo ao vermelho (Roncada, 1992). Dos mais de 600 carotenóides conhecidos, aproximadamente 50 são precursores da Vit A. O carotenóide precursor possui pelo menos um anel de β -ionona não substituído, com cadeia lateral poliênica com um mínimo de 11 carbonos. Entre os carotenóides, o β -caroteno é o mais abundante em alimentos e o que apresenta a maior atividade de Vit A (Figura 6) (Ambrósio *et al.*, 2006). Existem vários alimentos que são fontes de carotenóides, como a abóbora, cenoura, manga, batata doce, espinafre, mostarda, couve, entre outros. Entretanto, o buriti (*Mauritia vinifera*) e o dendê (*Elaeis guineensis*), que são frutos de palmeiras, se destacam como as fontes mais ricas de provitamina A encontradas no Brasil (Rodriguez-Amaya, 1997).

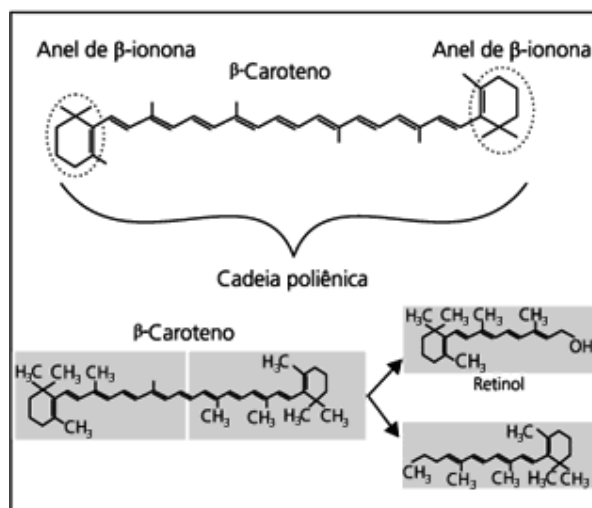


Figura 6. Estrutura química e clivagem do β-caroteno (Ambrósio *et al.*, 2006).

Estima-se que os carotenos provenientes de vegetais contribuam com cerca de 68% da Vit A da dieta em termos mundiais, e com 82% nos países desenvolvidos (Simpson, 1983). Um benefício das provitaminas é que elas somente são convertidas em Vit A quando o organismo necessita, evitando, portanto, um acúmulo desta vitamina. Por outro lado, vários fatores influenciam a absorção e utilização das provitaminas, como o tipo e forma física dos carotenóides na dieta, a ingestão de gorduras, Vit E e fibras, e a existência de certas doenças e infecção por parasitas (Rodríguez-Amaya, 1996).

2.3.3. Ingestão e absorção

O retinol pode ser obtido diretamente dos alimentos ou ser convertido no organismo humano, a partir do β-caroteno. Em quantidades fisiológicas, o retinol (70 a 90%) é mais eficientemente absorvido do que os carotenóides (20 a 50%). À medida que a ingestão aumenta, a eficiência de absorção do retinol permanece elevada, enquanto que a de carotenóides decresce significativamente, atingindo cerca de 10% (*Pediatric Nutrition Handbook*, 2004; Roncada, 1998). A absorção do retinol é quase integral em condições de normalidade do aparelho gastrointestinal, observando-se que sua absorção e de seus ésteres é mais completa em jejum e se administrados com soluções aquosas. Na presença de

anormalidades da absorção das gorduras, a absorção do retinol também sofre redução (Mahan & Stump, 2000).

O β -caroteno é transportado no sangue primariamente pelas LDL (Burton & Ingold, 1984). Dimitrov *et al.* (1988) constataram que a absorção de β -caroteno é afetada pela concentração de gordura da dieta. Ao receberem uma dieta hiperlipídica, indivíduos saudáveis apresentaram significativa elevação na concentração plasmática de β -caroteno quando comparados aos indivíduos que receberam uma dieta hipolipídica.

2.3.4. Armazenamento

O ser humano possui a capacidade de acumular e converter os carotenóides em Vit A no organismo de acordo com a necessidade, processo que assume a maior importância nos países subdesenvolvidos, onde os vegetais e frutos ricos em carotenóides constituem as principais fontes de Vit A, podendo representar 80% ou mais do total de Vit A ingerida (Silva & Mercadante, 2002).

O armazenamento da Vit A é feito sob forma de ésteres de retinil. Cerca de 50-80% da Vit A no corpo é estocada no fígado onde é ligada à proteína ligadora de retinol (RBP). Esse estoque regula os efeitos de variabilidade nas taxas de ingestão de Vit A, particularmente contra os riscos de deficiência durante os períodos de baixa ingestão dessa vitamina. A administração de pequenas quantidades de Vit E aumenta o armazenamento do retinol nos tecidos (Mahan & Stump, 2000).

A concentração sangüínea não é um guia recomendável para um estudo individual da Vit A, mas valores baixos de retinol sangüíneo significam que o armazenamento hepático da vitamina pode estar esgotado (Mahan & Stump, 2000; Silveira, 1996). O nível de retinol sangüíneo está sob controle homeostático refletindo alterações apenas quando está muito baixo ou muito alto. Devido a isso, a concentração sérica não é um bom indicador para diagnóstico de deficiência de Vit A a nível individual. Em populações, entretanto, a frequência de distribuição da concentração de retinol pode ser um bom informativo (WHO, 1996).

2.3.5. Eliminação

Praticamente não há eliminação de retinol do organismo, porque o fígado apresenta elevada capacidade de armazenamento. Entretanto, se ocorrer administração de grandes doses

da Vit A, certa quantidade é excretada sob forma inalterada nas fezes (Beiture *et al.*, 2003a,b) ou em casos de nefrite crônica, é eliminado na urina (Mahan & Stump, 2000).

O ácido retinóico, absorvido após passagem na circulação pela veia porta é transportado no plasma como um complexo ligado à albumina. De modo diferente do retinol, o ácido retinóico não é armazenado no fígado, sendo rapidamente excretado (Figura 7) (Mahan & Stump, 2000).

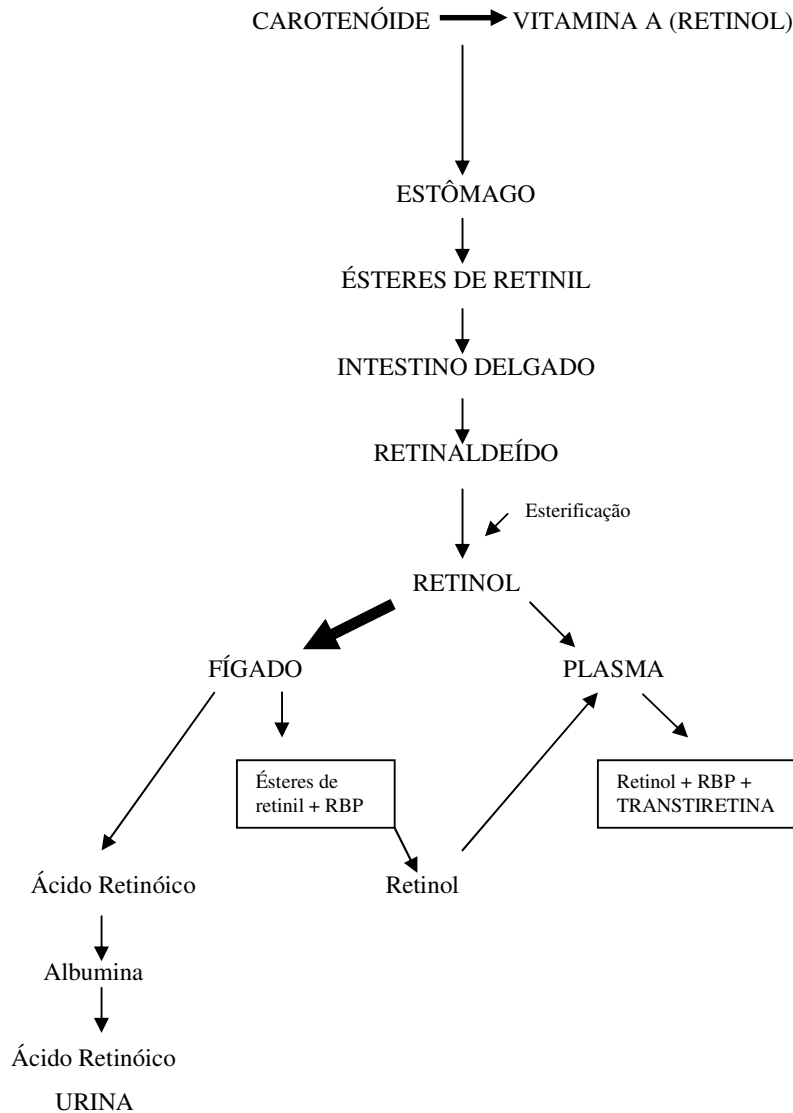


Figura 7. Metabolismo da Vit A (Mahan & Stump, 2000).

2.3.6. Funções

A Vit A exerce inúmeras funções no organismo (Li & Norris, 1996; Silveira, 1996). Dentre estas funções, destacam-se por sua relevância, a manutenção da visão adequada, integridade celular, regulação da síntese de glicoproteínas, crescimento e diferenciação celular e também sua participação na defesa antioxidante (Johnson, 2002; *Pediatric Nutrition Handbook*, 2004). Cada uma dessas funções pode ser satisfeita por ingestão de carotenóides pró-vitamina A, ésteres de retinil, retinol ou retinal que, posteriormente, restituir-se-ão em formas funcionais de retinol, retinal e ácido retinóico.

Até meados da década de 80, a atenção que a Vit A recebeu concentrou-se especialmente no seu papel na visão. A partir dessa época estudos sugeriram que a deficiência marginal (subclínica) de Vit A também é deletéria, contribuindo sobremaneira para a elevação da morbi-mortalidade, deficiência no crescimento pândero-estatural, piora na resposta imune e defesa antioxidante incompetente (Brasil. Ministério da Saúde, 2004b).

Na década de 90 foram firmados acordos políticos mundiais por parte dos governos, inclusive do brasileiro, para a erradicação deste problema nutricional de amplo impacto social. O Brasil é um dos países mais afetados da região das Américas. Essa deficiência acomete principalmente as crianças da faixa etária pré-escolar (2 a 6 anos) (Brasil. Ministério da Saúde, 2004b).

A deficiência subclínica dessa vitamina aumenta a morbidade e mortalidade infantil (Diniz, 2001). No outro espectro, em idosos, obtém-se taxas de deficiência de Vit A em torno de 13,2% e de deficiência dos carotenóides em média de 6,8% (Vannucchi *et al.*, 1994). Nesses pacientes, a associação da deficiência de Vit A é sensivelmente maior em pacientes com má-nutrição protéico-calórica (Cunha *et al.*, 2001), com correspondente índice de massa corpórea reduzida, devendo-se esse fato possivelmente a reduzida ingestão alimentar, essencialmente de frutas e vegetais (Silveira *et al.*, 1999).

Segundo estudos realizados, as deficiências de micronutrientes não ocorrem isoladas, e sim na forma de múltiplas carências, em especial as carências de ferro e de vitamina (Ferraz *et al.*, 2005; Palafox *et al.*, 2003; Rosales *et al.*, 1999; Yamamura *et al.*, 2004).

A Vit A apresenta importante papel na mobilização do ferro no organismo e, sua deficiência, pode levar a hematopoiese defeituosa com conseqüente anemia, a qual responde

melhor ao tratamento quando a Vit A é adicionada à terapia, observando-se uma correlação direta entre os níveis séricos do ferro e do retinol (McLaren & Frigg, 2001).

Dentre as principais situações que precipitam deficiência de Vit A estão a ingestão inadequada dos alimentos fontes, má-absorção ou ainda excreção urinária desse micronutriente. De especial interesse, documenta-se que a deficiência de proteína interfere com o transporte da Vit A no sangue, mesmo quando a ingestão é adequada. Adicionalmente, quando ocorre má-absorção dos lípidos há freqüente redução da absorção da Vit A. (Mahan & Stump, 2000).

O β -caroteno é um potente antioxidante lipossolúvel sequestrador do oxigênio singlet, principalmente em baixas pressões de oxigênio (Burri, 1997). Na maioria dos tecidos biológicos, o nível de oxigênio é baixo, de modo que os carotenóides adquirem importância como antioxidantes. Os carotenóides agem *in vivo* como desativadores do oxigênio singlet ou como sequestradores dos radicais peroxila, reduzindo a oxidação do DNA e lipídios, que está associada a doenças degenerativas, como câncer e DCV (Burri, 1997), possuindo assim, ação protetora contra DCV (Gale *et al.*, 2001; Osganian *et al.*, 2003). A oxidação do LDL-colesterol é fator crucial para o desenvolvimento da aterosclerose e o β -caroteno atua inibindo o processo de oxidação da lipoproteína. Populações que ingeriam alimentos ricos em β -caroteno, como frutas e vegetais, aparentavam ter proteção contra o câncer e DCV, o que originou alguns estudos clínicos a fim de analisar o efeito da suplementação com β -caroteno. No entanto, os estudos mostraram que o β -caroteno não possuía efeito protetor e, às vezes, poderia até ser negativo (Arab & Steck, 2000). Em estudo caso-controle conduzido em Milan, Itália, de 1995-2003 foi encontrado um fraco efeito protetor para o β -caroteno em infarto agudo do miocárdio (Tavani *et al.*, 2006).

Os carotenóides, como pró-oxidantes, podem induzir estress oxidativo aumentando a produção de radicais livres, aparentemente por sua forte dependência com a tensão de oxigênio. Com uma $pO_2 < 150$ mmHg, o β -caroteno atua como um antioxidante, mas em pressões superiores pode auto-oxidar mostrando um comportamento pró-oxidante. Estas ações dependem também da presença de outros carotenóides e a interação com antioxidantes como a Vit E. O β -caroteno pode interferir no metabolismo do α -tocoferol, diminuindo sua concentração tissular, assim como as enzimas do complexo glutaciona e superóxido dismutase. Tem-se proposto que para evitar a oxidação do β -caroteno devem existir níveis adequados de Vit E e C. No entanto, o conhecimento da ação dos carotenóides nos sistemas biológicos todavia está incompleto, o que deve tomar-se em conta quando se propõem como preventivos em certas enfermidades (Clark, 2002).

2.3.7. Prognóstico

No Brasil, em regiões do Nordeste, as afecções oculares por deficiência de Vit A atingem frequência elevada, o que tem levado as autoridades ao emprego de meios visando o fornecimento de Vit A em forma de medicamentos visto que o enriquecimento dos alimentos com esta vitamina ainda não é uma realidade em nosso meio. Entre adultos a deficiência é comumente encontrada nas doenças crônicas que afetam a absorção, como as afecções dos tratos hepático e biliar, sprue, colite ou em regimes dietéticos inadequados (Diniz, 2001).

Os sinais e sintomas de deficiência de Vit A respondem à suplementação dessa vitamina na mesma ordem em que elas aparecem. Cegueira noturna responde muito rapidamente, enquanto anormalidades da pele podem levar várias semanas para resolver. Suplementação vitamínica reduz significativamente a morbidade e mortalidade entre crianças com sarampo complicados por pneumonia ou diarreia crônica (Coutsoudis *et al.*, 1991; Coutoudis *et al.*, 1992; Vijayaraghavan *et al.*, 1990). Adicionalmente, a suplementação dessa vitamina previamente ao desenvolvimento dos sintomas por deficiência de Vit A exerce um efeito preventivo notável resultando em reduzido número de consultas médicas por sintomas relacionados à diarreia e redução da incidência de xerofthalmia (GHANA VAST Study Team, 1993; Sommer, 1993; Vijayaraghavan *et al.*, 1990).

2.3.8. Recomendações nutricionais

As recomendações vigentes das necessidades da Vit A foram estabelecidas em 2001. Para a caracterização da necessidade diária recomendada de Vit A é utilizado a definição de necessidade média estimada (EAR) como aquela ingestão diária suficiente para satisfazer as necessidades de metade de uma população saudável e a definição propriamente dita necessidade diária recomendada (RDA) como a ingestão dietética necessária para suprir as necessidades em 97 a 98% dos indivíduos saudáveis. A EAR e RDA para homens > 51 anos, segundo *Dietary Reference Intake* (IOM, 2001), foi de 0,625 e 0,9mg/dia, respectivamente e para mulheres > 51 anos de 0,5 e 0,7mg/dia, respectivamente. O limite superior de maior ingestão tolerável (UL) para ambos foi de 3mg/dia.

O *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) encontrou para homens americanos de 51-70 anos e 70 a mais uma média de 0,65 e 0,67 mg/L,

respectivamente. Para mulheres americanas, nas mesmas faixas etárias, foi encontrado 0,61 e 0,64 mg/L, respectivamente (IOM, 2001).

2.3.9. Níveis tóxicos

Há dados substanciais de efeitos adversos de altas dosagens de Vit A na dieta. Toxicidade aguda é caracterizada por náusea, vômitos, dor de cabeça, aumento da pressão do líquido espinhal, vertigem, visão turva, incoordenação muscular (Olson, 1983) e achatamento da fontanela em crianças (Persson *et al.*, 1965). Há usualmente efeitos transitórios envolvendo uma única ou curta administrações de doses ≥ 150 mg em adultos e proporcionalmente menor em crianças (Bendich & Langseth, 1989). A hipervitaminose A crônica é variada e não específica, podendo incluir efeitos no sistema nervoso central, anormalidades do fígado, alterações nos ossos, descamação da pele, alopecia e outros efeitos adversos. Toxicidade crônica é usualmente associada a ingestões de doses ≥ 30 mg/dia por meses ou anos. A menor dosagem de suplemento diário associada a cirrose hepática relatado foi de 7,5 mg por 6 anos (Hathcock *et al.*, 1990; Hathcock, 1997). Foram relatados casos de anormalidades fetais em mulheres que ingeriram doses diárias superiores a 7,5 mg durante os primeiros meses de gestação (Hathcock, 1997). Tem sido demonstrado que dieta crônica excessiva de Vit A em animais leva à perda óssea (Rohde *et al.*, 1999), podendo também ser uma consequência plausível em humanos. Em dois estudos foi encontrado perda na densidade mineral óssea e um aumento do risco de fratura de quadril dose-dependente para ingesta acima de 1,5 mg/dia de Vit A pré-formada na dieta (Melhus *et al.*, 1998). Entretanto em outros dois estudos, não foi encontrado essa correlação (Freudenheim *et al.*, 1986; Houtkooper *et al.*, 1995).

Tanto a toxicidade aguda ou crônica é associada com o aumento das concentrações plasmáticas de éster de retinol (Krasinski *et al.*, 1989; Ross, 1999). Altas dosagens de β -caroteno não tem sido associadas a hipervitaminose A (WHO, 2004).

2.3.10. Métodos analíticos para detecção

A avaliação dos níveis séricos de vitaminas lipossolúveis normalmente são feitas por meio de dosagem no soro sanguíneo (Lee *et al.*, 1992).

O método mais comumente adotado para analisar carotenóides em soro humano é HPLC em fase reversa (Thérond *et al.*, 2000).

2.4. Vitamina E

2.4.1. Aspectos gerais

Vit E (Figura 8) é um termo genérico que se refere a tocóis e tocotrienóis (α , β , δ , γ tocoferol e α , β , δ , γ tocotrienol). Todos estes compostos consistem de um núcleo cromanol com uma cadeia lateral saturada (tocoferóis) ou com três duplas ligações (tocotrienóis) (Martin *et al.*, 1997). Há 60 anos estudam-se as propriedades da Vit E contra doenças cardiovasculares, o que se atribui à sua capacidade antioxidante. O potencial antioxidante dos tocoferóis em meio biológico é diferente, sendo $\alpha > \gamma > \delta > \beta$ (Munteanu *et al.*, 2004).

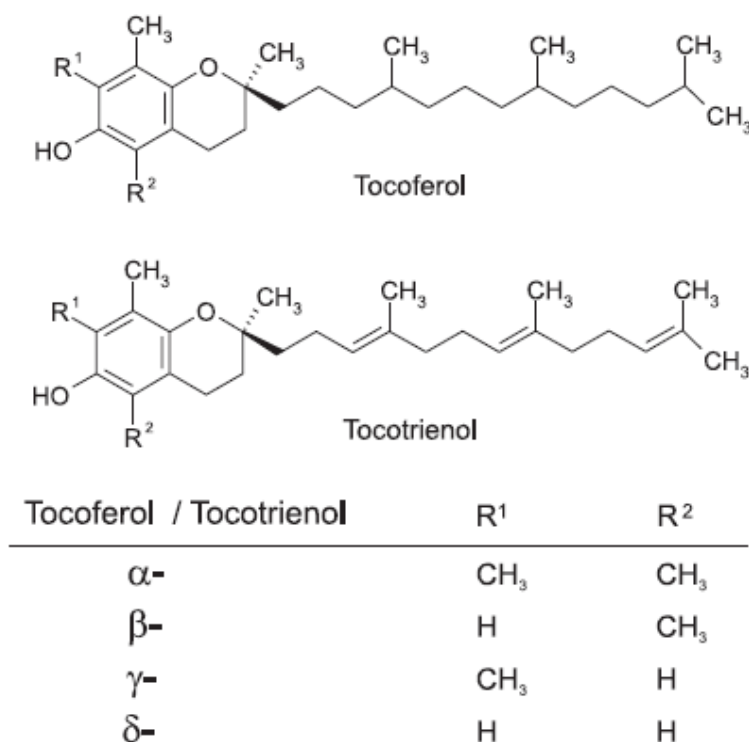


Figura 8. Estrutura química do tocoferol e tocotrienol

O interesse cada vez maior por essa vitamina é devido, especialmente, às funções que desempenha no organismo como agente antioxidante, envolvido no retardamento do envelhecimento e na proteção a doenças crônicas não transmissíveis, como Parkinson, Alzheimer, câncer e doenças cardiovasculares (Bianchini & Pentead, 2003; Brigelius-Flohe *et al.*, 2002; Meydani, 2000). A Vit E previne o dano oxidativo celular pela inativação de radicais livres e espécies reativas de oxigênio. Atualmente, além da sua ação antioxidante, são discutidas as suas propriedades não-antioxidantes como modulação da sinalização celular e da transcrição de genes (Munteanu *et al.*, 2004).

O α -tocoferol (Figura 9) é uma vitamina lipossolúvel, principal antioxidante das membranas celulares e das LDL (Fürst, 1996).

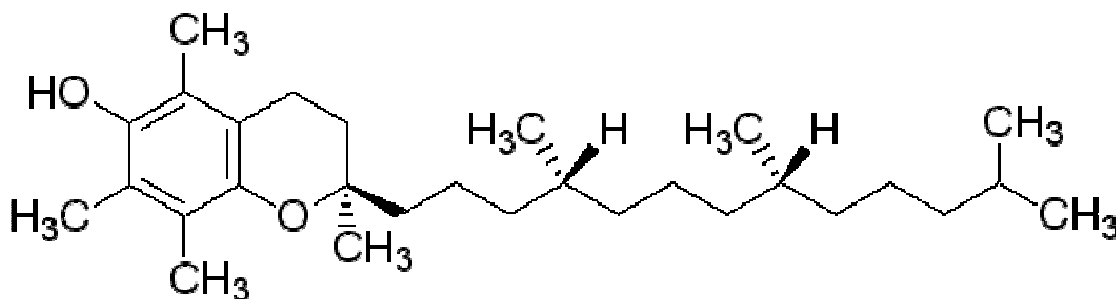


Figura 9. Estrutura química do α -tocoferol

Radicais alquilperoxila ($\text{ROO}\cdot$) são formados durante a peroxidação lipídica, iniciada por abstração de um átomo de hidrogênio dos ácidos graxos poliinsaturados (PUFA). Embora a peroxidação lipídica em níveis baixos pareça exercer papel fisiológico (Halliwell & Gutteridge, 1999), a peroxidação de PUFA de membranas celulares pode afetar características importantes destas, como fluidez, permeabilidade, potencial elétrico e transporte controlado de metabólitos (Estrebauer *et al.*, 1990).

A oxidação de lipídios por ERO/ERN pode ser dividida em três etapas, iniciação, progressão e terminação (Figura 10) (Cerqueira *et al.*, 2007). (A) Iniciação: o grupo metileno de ácidos graxos poliinsaturados é atacado por radicais livres, havendo o rearranjo das duplas ligações na forma de dieno conjugado. Simultaneamente há formação de um radical alquila ($\text{R}\cdot$) no carbono central. O radical alquila reage com O_2 formando alquilperoxila ($\text{ROO}\cdot$). Propagação: $\text{ROO}\cdot$ ataca outras moléculas de lipídios (não mostrado). Terminação: as reações em cadeia são interrompidas por interação entre os próprios radicais (não mostrado), ou (B)

entre radicais e α -tocoferol, originando produtos não-radicalares e o radical tocoferila (Cerqueira *et al.*, 2007). Unida a uma porção hidrofóbica do α -tocoferol existe um grupo OH, cujo H pode mover-se facilmente e funcionar como doador de elétrons. Os radicais peróxidos gerados durante a peroxidação lipídica extraem o H da molécula do tocoferol. O radical tocoferol resultante é pouco reativo por isso detém a reação em cadeia. O radical tocoferol migra para a superfície da membrana e se regenera em α -tocoferol por uma reação com o ácido ascórbico (Fürst, 1996).

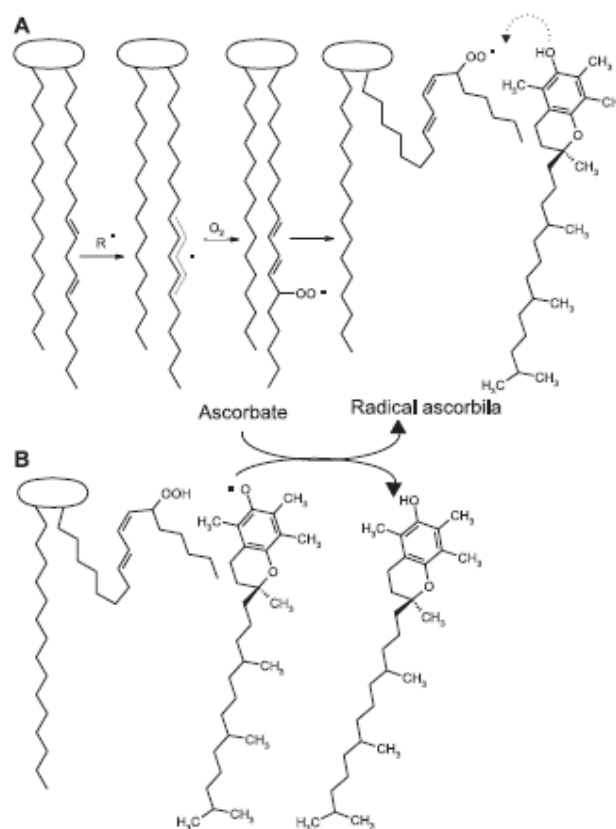


Figura 10. Etapas da lipoperoxidação e ação antioxidante do α -tocoferol (Cerqueira *et al.*, 2007).

2.4.2. Fontes de Vitamina E

A Vit E ocorre naturalmente em alimentos de origem vegetal, principalmente nos vegetais verde-escuros, nas sementes oleaginosas, nos óleos vegetais e no germe de trigo. A ocorrência natural dos isômeros da Vit E diferencia-se entre os vegetais (Setiadia, 2003).

Além de presente em alimentos vegetais, a Vit E também é encontrada em alimentos de origem animal, como gema de ovo e fígado (Batista *et al.*, 2007).

No Brasil, ainda não foi feito nenhum estudo amplo para avaliar o consumo alimentar de Vit E pela população. Os dados dos últimos levantamentos de disponibilidade domiciliar de alimentos, incluídos na Pesquisa de Orçamento Familiar (POF 2002-2003), mostram o consumo de alguns alimentos fontes, sem quantificar o teor de Vit E ingerido (IBGE, 2004a). Estudos analisados por Guinazi (2004) indicaram um consumo expressivo de alimentos fontes de Vit E, como ovos e óleos (4,3 e 7,5kg/per capita/ano, respectivamente). Entretanto, o consumo de hortaliças folhosas revelou uma média diária de apenas 7,7g, o que corresponde a 2,8kg/per capita/ano. Por outro lado, Nilson & Piza (1998) relataram um baixo consumo de Vit E pela população brasileira.

Associadas à falta de dados do consumo alimentar dessa vitamina, as informações sobre o teor de Vit E nos alimentos do Brasil são escassas. As informações disponíveis sobre o conteúdo de Vit E relacionam-se a alimentos cultivados sob condições distintas daquelas existentes no Brasil (Guinazi, 2004).

Nos Estados Unidos, os alimentos que fornecem o maior percentual de Vit E ingerida pelas crianças de 2 a 18 anos são margarina, o grupo dos bolos, pães e biscoitos, nozes, tomates, óleos, batata do tipo chips, leite e ovos, com uma contribuição variando de 3,9% a 10,7% da ingestão diária (Subar *et al.*, 1998). Para os adultos, os grupos das frutas, hortaliças e óleos contribuem cada um com 20% da recomendação dessa vitamina, tomando como referência a *Recommended Dietary Allowances* de 1989 (Murphy *et al.*, 1990). Segundo Murphy *et al.* (1990), a média de ingestão da Vit E nos Estados Unidos para homens e mulheres adultas é de 9,6 e 7,0mg/dia, respectivamente.

2.4.3. Ingestão e absorção

Todas as formas de Vit E são absorvidas nos enterócitos e liberadas na circulação dentro de quilomícrons. Sua absorção requer sais biliares e suco pancreático cuja secreção é estimulada pelos lipídeos da dieta (Frei, 1991). Ao chegar ao fígado, a proteína de transferência de α -tocoferol (α -TTP) o incorpora em lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL). As outras formas são muito menos retidas e, geralmente, excretadas na urina ou com a bile. Afinidades relativas de análogos do tocoferol pela α -TTP são calculadas a partir da competição com a forma α , sendo α -tocoferol 100%, β -tocoferol, 38%, γ -tocoferol, 9%, δ -tocoferol, 2% (Azzi *et al.*, 2002).

2.4.4. Armazenamento

O tecido adiposo concentra a Vit E e pouco se sabe de sua liberação deste tecido. Dado que a concentração plasmática do α -tocoferol é dependente da capacidade de transporte das LDL, a prática de reduzir o colesterol e os triglicérides, limitando a ingestão de gorduras da dieta ou com o uso de estatinas, pode também limitar o transporte de Vit E. Nos indivíduos sadios que decidam diminuir sua ingestão de gorduras acreditando melhorar sua saúde, diminuirão de forma considerável a ingestão de vitaminas lipossolúveis (Frei, 1991).

2.4.5. Eliminação

As formas β , γ e δ -tocoferol são muito menos retidas sendo geralmente excretadas na urina ou com a bile (Azzi *et al.*, 2002). Uma pequena parte de Vit E pode também ser excretada pelas glândulas sebáceas (Shiratori, 1974).

2.4.6. Funções

A Vit E encontra-se em grande quantidade nos lipídeos, e evidências recentes sugerem que essa vitamina impede ou minimiza os danos provocados pelos radicais livres associados com doenças específicas, incluindo o câncer, artrite, catarata e o envelhecimento (Heinonen *et al.*, 1998). Os danos oxidativos podem ser inibidos pela ação antioxidante dessa vitamina, juntamente com a glutatona, a vitamina C e os carotenóides, constituindo um dos principais mecanismos da defesa endógena do organismo (Riley, 1994).

Vários autores têm relacionado a ocorrência de diversas doenças crônicas com as deficiências nutricionais. Por exemplo, a cardiopatia isquêmica tem sido relacionada com estados deficitários de vitaminas E, C e caroteno (Riemersma *et al.*, 1991), determinadas doenças neurológicas degenerativas a deficiência de Vit E (Sokol, 1988). Essas substâncias podem atuar em sinergismo na proteção das células e tecidos (Niki *et al.*, 1995). O efeito cooperativo entre as vitaminas C e E é frequentemente mencionado na literatura, mostrando que a interação dessas vitaminas é efetiva na inibição da peroxidação dos lipídeos da membrana e na proteção do DNA (Gey, 1998).

Em um estudo de base-populacional de pessoas idosas vivendo em comunidade foi encontrado evidências que uma baixa concentração de Vit E está associada com um subsequente declínio na função física. Embora estes achados do estudo epidemiológico não

possam estabelecer causalidade, ele fornece uma base sólida que baixa concentração de Vit E contribui para o declínio da função física. Triagens clínicas têm sido justificadas para determinar se uma concentração ótima de Vit E reduz o declínio funcional e o início de uma incapacidade dos idosos com a baixa concentração de Vit E (Bartali *et al.*, 2008).

Diversos estudos epidemiológicos e ensaios clínicos indicam que uma elevada ingestão ou níveis plasmáticos elevados de Vit E associam-se à redução dos riscos de doença cardiovascular por sua habilidade em prevenir o desenvolvimento da aterosclerose (Esterbauer *et al.*, 1991). A Vit E está presente na estrutura da LDL e, de acordo com a hipótese oxidativa da aterosclerose, a inibição da oxidação da LDL seria um dos mecanismos pelos quais a Vit E interfere na aterogênese (Esterbauer *et al.*, 1991; Wu *et al.*, 1999). Estudos indicam que a Vit E pode modular a aterogênese também por outros mecanismos, incluindo a inibição da adesão e redução do dano oxidativo de células imunes e endoteliais (Devaraj *et al.*, 1996; Martin *et al.*, 1997) e inibição da proliferação de células musculares lisas (Martin *et al.*, 1997).

Em três importantes estudos de intervenção foram examinados os efeitos da Vit E na incidência de doenças cardiovasculares: CHAOS, *Grupo Italiano per lo Studio Della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico* (GISSI) e HOPE; apenas um deles encontrou efeito benéfico da Vit E na aterosclerose (CHAOS). A não observação da Vit E de reduzir a incidência de doença cardiovascular nos outros dois estudos pode estar relacionada a vários fatores: o CHAOS utilizou a dose mais elevada de Vit E (800 mg/dia) (Stephens *et al.*, 1996), sendo que, nos outros estudos, ela pode ter sido insuficiente para exercer efeitos protetores. Além disso, medicamentos utilizados pelos participantes da pesquisa podem ter influenciado os efeitos da Vit E. Diferenças genéticas e de hábitos alimentares podem ter agido como fatores de confusão nos resultados. Todos esses argumentos implicam que a eficiência da Vit E contra a aterosclerose pode ser limitada por outros fatores (Neuzil *et al.*, 2001).

Em dois estudos de observação prospectivos realizados com 120.000 pessoas por Stampfer *et al.* (1993), observou-se que o consumo de 200 UI de Vit E foi associado à redução de 40% no risco de coronariopatias e que o consumo de 100 UI diárias reduziu a progressão da doença coronariana já existente. Mediante esses fatos, alguns especialistas acreditam que o efeito antioxidativo protetor para DCV só é obtido com pelo menos 100 UI de Vit E por dia, quantidade impossível de ser conseguida somente pela dieta (O'Keefe *et al.*, 1996). Meydani (2000), após diversos estudos sobre Vit E, sugeriu que mesmo com um planejamento criterioso seria possível através da alimentação atingir somente até 60 UI da Vit

E por dia, mas que a suplementação de 200 UI, associada a cinco a oito porções de frutas e vegetais por dia, poderia reduzir potencialmente o risco das DCV.

Na verdade, os pesquisadores ainda não conseguiram explicações comprovadas justificando os diferentes resultados dos estudos randomizados para os estudos de observação. Acredita-se que a curta duração da maioria dos estudos de intervenção (cinco anos ou menos) associada à grande quantidade de medicamentos ingerida pelos participantes portadores de DCV pode obscurecer os verdadeiros efeitos da Vit E. O acompanhamento mais longo dos participantes de alguns estudos randomizados associado a estudos de intervenção em pessoas saudáveis poderia esclarecer, nos próximos anos, a conexão entre a Vit E e as DCV (Willett, 2001).

Há evidências crescentes de que os mecanismos protetores do α -tocoferol não são apenas correlacionados com a prevenção da oxidação da LDL, mas também com funções não-antioxidantes. A Vit E atua em nível celular, inibindo a proliferação de células musculares lisas das artérias, a agregação plaquetária, a adesão de monócitos à parede do endotélio, a captação de LDL oxidada e a produção de citocinas. Estes mecanismos parecem estar relacionados com efeitos específicos do α -tocoferol na transdução de sinais e expressão gênica (Munteanu *et al.*, 2004).

Em modelos de experimentação animal tem-se observado que a deficiência de Vit E na gravidez produz a morte e reabsorção do feto. A atrofia testicular e a degeneração do epitélio germinal dos túbulos seminíferos são também ocorrências freqüentes na deficiência de tocoferol. Não existem evidências concretas que o déficit de Vit E tenha efeito similar na fertilidade humana (Rodríguez, 1997).

A deficiência de Vit E não é freqüente mesmo em pessoas que vivem com dietas relativamente pobres dessa vitamina, mas pode se desenvolver em casos de síndrome de má absorção de gorduras, fibrose cística, doenças do fígado, em indivíduos com anomalias genéticas no transporte e ligação de proteínas, e em crianças prematuras (Bender, 1992; McLaren *et al.*, 1993; Traber *et al.*, 1990).

A maioria das seqüelas secundárias da deficiência de Vit E são subclínicas. Tem-se descrito alterações neuropatológicas e miopáticas em pacientes de risco e as manifestações mais freqüentes são diversos graus de arreflexia, transtornos da marcha e da propiocepção, diminuição das sensações vibratórias e oftalmoplegia (Rodríguez, 1997).

Os sintomas neurológicos presentes em pacientes com desordens crônicas da absorção de gorduras, geralmente são atribuídos ao déficit de vitamina B₁₂, no entanto, podem ser consequência de um déficit prolongado de Vit E (Rodríguez, 1997).

O modo preciso de ação da Vit E no tecido nervoso não é bem estabelecido, mas sabe-se que é essencial na manutenção da integridade e estabilidade da membrana axonal (Lloyd, 1990) e que sua deficiência, observada em pacientes com deficiência na absorção intestinal de gordura, está relacionada à neurodegeneração (Halliwell, 1996). Um estudo realizado com metodologia adequada demonstrou benefício do uso da Vit E na doença de Alzheimer (Sano *et al.*, 1997).

Vários estudos têm descrito efeitos preventivos da suplementação de Vit E e C contra aterosclerose bem como um número de outras doenças (Antoniades *et al.*, 2003; Azzi *et al.*, 2003; Brigelius-Flohe *et al.*, 2002; Hathcock *et al.*, 2005; Kaul *et al.*, 2001; Munteanu *et al.*, 2004; Ricciarelli *et al.*, 2001; Salonen *et al.*, 2000; Zingg & Azzi, 2004). Entretanto, o mais recente estudo clínico, HOPE falhou em demonstrar a utilidade clínica do α -tocoferol em prevenir DCV (Brown & Crowley, 2005). Em um recente estudo de *follow up* (HOPE-TOO), foi encontrado que um longo tempo de suplementação com Vit E não previne câncer ou DCV em pacientes com doenças vasculares ou *Diabetes mellitus* (Lonn *et al.*, 2005). Ainda não há evidências que Vit E atue como agente preventivo em longo tempo de suplementação em pacientes com doenças crônicas, como no estudo HOPE (Hayden *et al.*, 2007).

Além disso, uma recente meta-análise sugeriu que altas doses de Vit E podem aumentar a mortalidade geral (Bjelakovic *et al.*, 2007; Miller *et al.*, 2005). Similarmente, suplementações diárias por longo tempo com vitaminas e minerais antioxidantes (120 mg Vit C, 30 mg Vit E, 6 mg β -caroteno, 0,1 mg selênio e 20 mg zinco) falhou em diminuir a espessura da íntima-média ou o diâmetro do lúmen da carótida (Zureik *et al.*, 2004). Num estudo recente com Vit E e prevenção primária para DCV e câncer, o *Women's Health Study*, um estudo controlado randomizado, a redução do risco de DCV entre os que receberam Vit E e os que receberam placebo não foi significativamente diferente (Lee *et al.*, 2005). Entretanto, quando analisado apenas DCV, houve uma redução de 24% do risco no grupo da Vit E. O estudo também revelou que mulheres com 65 anos ou mais tiveram uma redução de 26% do risco de eventos cardiovasculares maiores. No entanto, a mortalidade geral não foi significativamente afetada (risco relativo 1.04, 95% intervalo de confiança 0.93–1.16).

Entretanto, a incidência de eventos cardiovasculares maiores em homens fumantes que receberam 20 mg/dia de Vit E por aproximadamente 6 anos não foi reduzida usando-se suplementação de α -tocoferol e β -caroteno (Rapola *et al.*, 1997). Além disso, no estudo *Medical Research Council/British Heart Foundation* envolvendo 20536 pacientes com doenças cardíacas que receberam Vit E (600mg), Vit C (250 mg) e β -caroteno (20 mg) ou placebo diariamente por 5 anos, não houve redução significativa na mortalidade geral, ou na

mortalidade devida a causas vasculares ou não vasculares separadamente (*Heart Protection Study Collaborative Group*, 2002).

A Vit E pode diminuir a absorção de Vit A; quando se suplementam na dieta β -caroteno e não existe Vit E suficiente, estas podem mostrar efeitos pró-oxidantes. O tocoferol pode antagonizar o efeito da Vit K, inclusive alguns autores sugerem monitorar o estado de coagulação em pacientes com ingestão elevada de suplementos de Vit E (Clark, 2002).

2.4.7. O paradoxo da atuação da Vitamina E: seu efeito pró-oxidante

Na literatura, ainda são inconsistentes os resultados publicados quanto ao papel da Vit E, existindo estudos que demonstram efeitos benéficos, ambíguos ou até mesmo deletérios da suplementação de Vit E na incidência de doença cardiovascular. Upston *et al.* (1999a) avaliou o papel da Vit E na oxidação da LDL encontrando que, sob determinadas condições, o α -tocoferol poderia agir como um pró-oxidante.

A interação entre um radical oxidante (R^*) com uma partícula de LDL gera, na fase lipídica da mesma, o radical tocoferoxil (α -TO *), já que esses radicais iniciadores reagem preferencialmente com as partículas de α -tocoferol presentes na LDL, em detrimento dos lipídios insaturados da camada fosfolipídica da mesma. Em sistemas isolados e com relativo baixo fluxo de radicais, pode ocorrer a interação do α -TO * com os ácidos graxos poliinsaturados da LDL, regenerando o α -tocoferol e dando origem a um radical lipídico (L *). Este pode reagir com o oxigênio resultando na formação de radicais peroxil lipídicos (LOO *) que, por sua vez, interagem com o α -tocoferol, originando os hidroperóxidos lipídicos (LOOH) e α -TO * , que pode reiniciar o ciclo de formação de radicais e peroxidação dos lipídeos da superfície da LDL (Upston *et al.*, 1999a).

A presença de co-antioxidantes (ascorbato, ubiquinol) reduz o α -TO * a α -TOH gerando um radical co-antioxidante, que na fase aquosa da célula, pode ser convertido a um produto não radical, terminando a cadeia de geração de radicais. O principal aspecto dos co-antioxidantes é o fato de o seu potencial redox ser menor do que o potencial redox do radical α -TO * , possibilitando-lhe doar um próton e reduzir o radical novamente a α -TOH (Buettner, 1993).

É importante salientar que a interação entre o α -TO * e o co-antioxidante gera um radical, sendo imperativo que este não reaja com os lipídios de membrana, o que poderia gerar um radical lipídico – o qual tem sua formação prevenida já no início do processo de oxidação quando o radical oxidante iniciador reage com o α -TOH (Waldeck & Stocker, 1996).

O co-antioxidante hidrofílico mais estudado é o ascorbato, cujo potencial como composto reciclador do tocoferol já é reconhecido nos sistemas químicos, em LDL isolada e no plasma. Tem sido demonstrado em sistemas fisiologicamente relevantes que a oxidação da LDL na presença de ascorbato leva à formação de deidroascorbato, o qual pode ser captado pelas células e reduzido de volta a ascorbato. Portanto, a Vit E e a Vit C são excelentes parceiras na defesa antioxidante (Upston *et al.*, 1999b).

A ingestão de Vit E pela dieta pode ser mais eficiente contra doenças cardiovasculares do que os suplementos, pois os alimentos também são fontes de co-antioxidantes, que auxiliariam na regeneração do radical tocoferoxil e na eliminação dos radicais formados.

2.4.8. Recomendações nutricionais

A EAR e RDA para homens e mulheres > 51 anos, segundo *Dietary Reference Intake* (IOM, 2000), é de 12 e 15 mg/dia, respectivamente. O limite superior de maior ingestão tolerável (UL) para ambos é de 1000 mg/dia.

Apesar dos avanços na área, os dados disponíveis são limitados e insuficientes, pois não consideram a variação das necessidades dietéticas entre grupos de indivíduos em diferentes estados fisiológicos. Além disso, essas recomendações partiram de pesquisas populacionais realizadas nos Estados Unidos e podem não representar fidedignamente as necessidades dos brasileiros (Cerqueira *et al.*, 2007).

A recomendação de ingesta diária de Vit E de 15 mg/dia é difícil de alcançar em dietas com restrição de gorduras, em média na dieta ocidental se consomem entre 8-12 mg/dia. As recomendações para retardar a progressão de doenças cardiovasculares em indivíduos com risco são de 400 mg/dia, a partir desta dose diminui de forma importante a adesividade da parede vascular. Diversos estudos têm encontrado efeitos benéficos entre 70-100 mg/dia e risco de trombocitopenia a partir de 200 mg assim como de efeitos pró-oxidantes em doses superiores a 1.000 mg. No entanto, outros estudos com doses acima de 1.200 mg/dia não encontraram efeitos na agregação plaquetária ou no tempo de sangria de indivíduos saudáveis (Frei, 1991).

As recomendações de ingestão de nutrientes (DRI) são estabelecidas para a prevenção de deficiências nutricionais, não levando em consideração a possibilidade de redução dos riscos de desenvolvimento de doenças crônico-degenerativas. Os níveis de antioxidantes efetivos na redução desses riscos são geralmente maiores que os recomendados (Diplock *et al.*, 1998). Entretanto, Guinazi (2004) relata que a atual recomendação levaria em

consideração a ação da Vit E na prevenção de doenças relacionadas ao estresse oxidativo. Vários estudos têm descrito que os efeitos da ingestão de doses de Vit E acima das estabelecidas pela atual recomendação, na forma de alimentos ou suplementos, atuam na prevenção de DCNT, na estimulação do sistema imune e na modulação dos processos degenerativos relacionados ao envelhecimento (Brigelius-Flohe *et al.*, 2002; Meydani, 2000).

Para alcançar a atual recomendação (DRI, 2000) é necessário ingerir grande quantidade de alimentos ricos em ácidos graxos insaturados, o que, conseqüentemente, aumentará a necessidade de Vit E para prevenir a oxidação (Horwitt, 2001). Uma dieta rica em frutas e hortaliças e reduzida em gorduras, provavelmente, contém menos de 15mg de α -tocoferol, a não ser que haja aumento da ingestão de óleos, nozes e cereais integrais (Traber, 2001).

Segundo Meydani (2000), a ingestão de alimentos contendo alta quantidade de Vit E é recomendada para idosos. Além disso, esse autor relata que o consumo de refeições diárias para atingir a dose de 60 UI (90mg) dessa vitamina conduziu a efeitos benéficos no sistema imune. Entretanto, para alcançar essa dose seria necessário ingerir alimentos ricos em ácidos graxos insaturados, o que aumentaria a necessidade de Vit E para prevenir a oxidação.

De acordo com a *National Academy of Sciences* (2000), as recomendações diárias de Vit E aumentaram para 15mg/dia (equivalente a 22 UI de fontes naturais e 33 UI de fontes sintéticas) e a quantidade máxima diária tolerável pelo organismo é de 1000mg, o equivalente a 2200 UI de fonte sintética (Monsen, 2000). No entanto, segundo O'Keefe *et al.* (1996), dosagens com mais de 1000 UI por dia vêm sendo relacionadas a efeitos antiplaquetários que podem aumentar o risco de hemorragias. Horwitt (2001), numa análise sobre essas recomendações, ressalta que o consumo universal de aspirina não deve ter sido levado em conta no momento da determinação dessa quantidade máxima diária, já que a associação de Vit E com aspirina pode ter efeitos hemorrágicos. Portanto, mesmo que o papel da Vit E venha a ter cada vez mais comprovação científica, deve-se fazer a suplementação somente após uma análise criteriosa do paciente e, acima de tudo, orientá-lo sobre a importância magna da interação dos fatores de estilo de vida.

2.4.9. Toxicidade

Vit E parece ter muito baixa toxicidade, e quantidades entre 100-200 mg tem sido consumidas como suplemento (Rimm *et al.*, 1993; Stampfer *et al.*, 1993). Evidências de danos pró-oxidantes têm sido associadas com ingestão de suplementos apenas em doses muito

altas (> 1000mg/dia) (Brown *et al.*, 1997). Apesar disso, foi registrado um aumento da severidade de infecções do trato respiratório em idosos holandeses de 60 anos ou mais que receberam 200mg/dia de Vit E por 15 meses, o que poderia ser um indicativo de efeito pró-oxidante (Graat *et al.*, 2002).

Estudos *in vitro* têm demonstrado que em doses elevadas o α -tocoferol pode agir como pró-oxidante, caso não haja concentrações equivalentes de outros antioxidantes para regenerar o radical α -tocoferila a α -tocoferol (Munteanu *et al.*, 2004).

2.4.10. Métodos analíticos para detecção

O tocoferol pode ser medido em plasma, soro, plaquetas e eritrócitos por técnicas cromatográficas, sendo a HPLC em fase reversa, a técnica de escolha, com detecção por espectrofotometria no UV (cujo comprimento de onda dependerá do solvente), por espectrofluorimetria ou ainda por métodos eletroquímicos (Thérond *et al.*, 2000).

2.5. Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

A cromatografia é uma técnica de separação físico-química fundamentada na migração diferencial dos componentes de uma mistura, que ocorre devido a diferentes interações, entre duas fases imiscíveis, a *fase móvel* e a *fase estacionária* (Collins, 1995). Esta é uma técnica versátil e com grande faixa de aplicação, já que diferentes combinações entre as fases móvel e estacionária podem ser feitas. Desse modo, na Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC – *High Performace Liquid Chromatography*) a fase móvel é um líquido bombeado com elevada pressão e a fase estacionária é um sólido (p. ex: octadecilsilano – C18). Os fundamentos e o desenvolvimento de métodos para o uso desta técnica são encontrados em Snyder e colaboradores (Snyder, 1997). A Figura 11 mostra um equipamento típico de CLAE (Degani *et al.*, 1998).

A CLAE surgiu como uma técnica de separação, entretanto, com as vantagens que ela apresenta, atualmente, passou a ter grande importância como técnica analítica qualitativa e quantitativa. Possui inúmeras vantagens em relação aos outros métodos existentes: rapidez, precisão, reprodutibilidade, simplicidade, sensibilidade, menor exposição a agentes externos e separação eficiente (Collins, 1995).

O exame mais largamente utilizado na mensuração do estado orgânico da Vit A é a análise sérica de retinol (McLaren & Frigg, 2001; Sommer, 1998; WHO, 1996). O método de escolha para a análise laboratorial do retinol sérico tem sido a CLAE devido a sua alta especificidade e sensibilidade, podendo detectar uma concentração inferior a 0,1 mg/L (May, 1996; McLaren & Frigg, 2001; Ramakrishnan & Hill, 2002; Thurnham *et al.*, 2003; WHO, 1996) e ser testada simultaneamente com outras vitaminas, como a E, por exemplo (Heudi *et al.*, 2004; Moreno & Salvadó, 2005; Quia & Sheng, 1998).

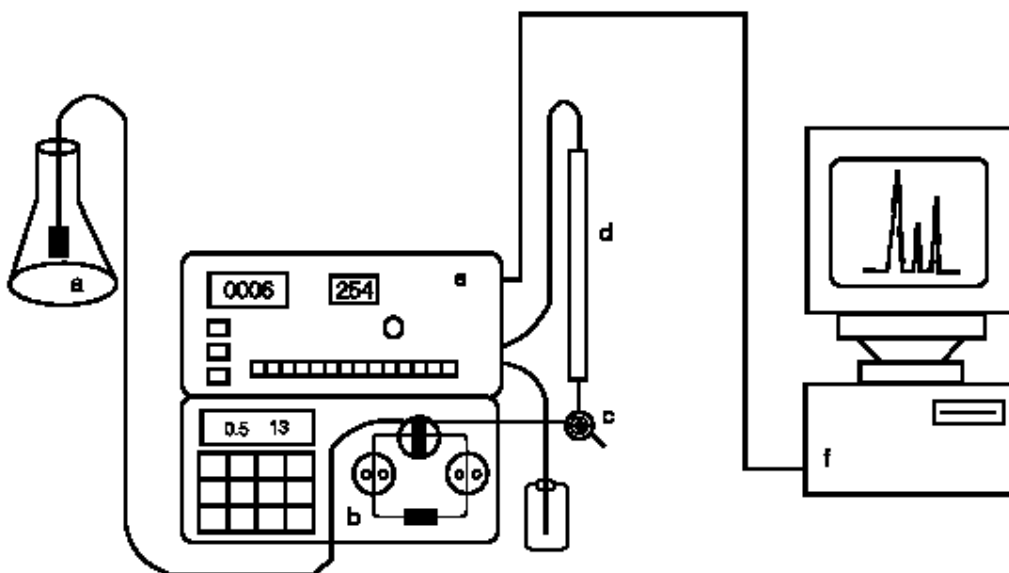


Figura 11. Esquema de um equipamento básico de CLAE. a) reservatório da fase móvel; b) bomba de alta pressão; c) válvula de injeção; d) coluna; e) detector e f) registrador.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Avaliar o efeito protetor dos níveis de vitaminas A e E sobre a ocorrência de eventos relacionados às doenças crônicas não transmissíveis na população idosa residente no município de Bambuí, Minas Gerais.

3.2. Objetivos específicos

1- Determinar os níveis séricos médios de vitaminas A e E na população da cidade de Bambuí, Minas Gerais, por meio da Cromatografia Líquida de Alta Eficiência.

2- Determinar a prevalência da deficiência e toxicidade de vitaminas A e E segundo características sócio-demográficas nesta mesma população.

3- Determinar a presença de associação entre os níveis séricos de vitaminas A e E e as variáveis antropométricas.

4- Determinar a presença de associação entre os níveis séricos de vitaminas A e E e as informações auto referidas: angina, infarto agudo do miocárdio, hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes, osteoporose, artrite, reumatismo e “problemas” de coluna.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Histórico do Estudo

Este estudo constitui parte da linha de base do Projeto Bambuí: estudo prospectivo com base populacional sobre a saúde do idoso, que está sendo desenvolvido na cidade de Bambuí, situada no sudoeste de Minas Gerais (Figura 12). Em 1996, a população do município de Bambuí era de 20.573 habitantes, sendo que cerca de 70% eram residentes na sede do município. Naquele ano, a taxa de mortalidade infantil no município era de 48,4/1000 nascidos vivos e a esperança de vida ao nascer era de 70,2 anos. Entre habitantes com 60 anos ou mais, as doenças cérebro-vasculares constituíam a principal causa de óbito, seguida de doença de Chagas e doença isquêmica do coração (Lima-Costa *et al.*, 2000b).

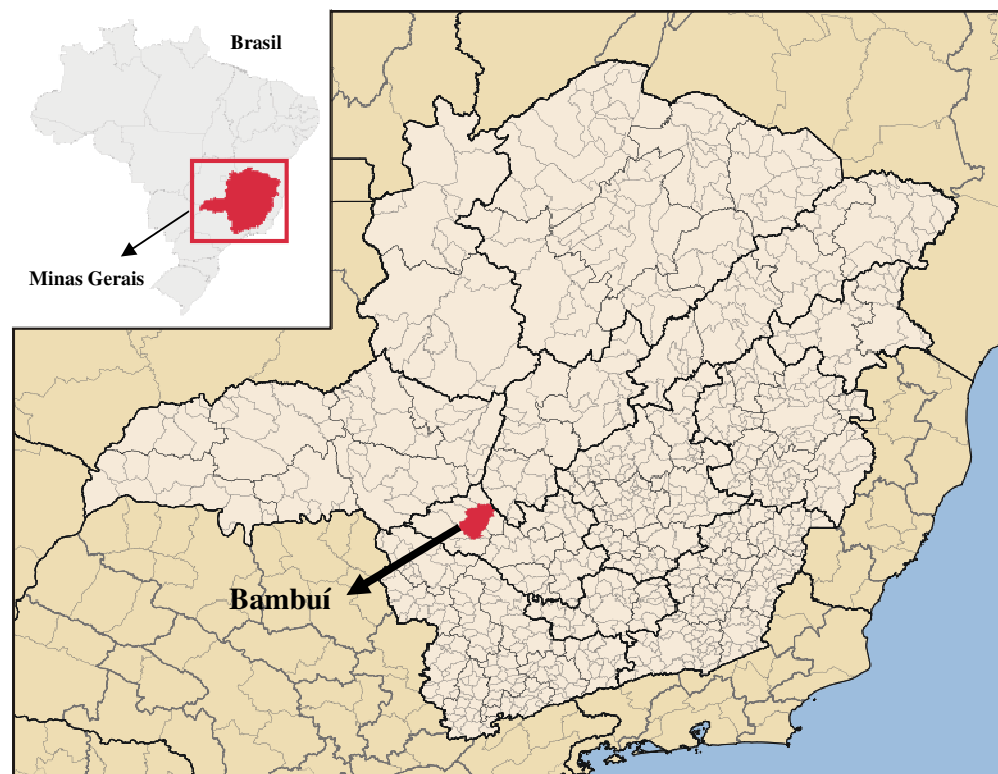


Figura 12. Localização geográfica de Bambuí no estado de Minas Gerais, Brasil.

Os participantes do estudo foram identificados através de um censo realizado pela equipe do Projeto Bambuí, sob coordenação da Dra. Maria Fernanda F. Lima-Costa, entre

outubro e dezembro de 1996. O universo dos moradores com 60 ou mais anos de idade (1.742 pessoas) foi selecionado para o estudo e convidado a participar da linha de base da coorte. Destes, 1.606 (92,2%) foram entrevistados e 1.495 (85,9%) foram submetidos aos demais procedimentos do estudo (medidas físicas e exames laboratoriais) (Figura 13).

As entrevistas, medidas físicas e exames laboratoriais foram realizados de janeiro a agosto de 1997 pela equipe do Projeto Bambuí. Após consentimento dado por escrito, a entrevista foi realizada no domicílio, por entrevistadores treinados, com duração aproximada de 90 min. O idoso, com alguma dificuldade para responder ao questionário foi auxiliado por um responsável ou pessoa próxima da família (respondente próximo).

No inquérito alimentar foi utilizado o questionário semiquantitativo de frequência alimentar associado a fotos (QSFA) e referente ao último ano, e o recordatório 24 horas (R24) associados a réplicas de alimentos calibrados pela técnica de regressão linear.

As variáveis clínicas foram definidas a partir da auto-percepção de cada um dos idosos sobre seus agravos à saúde. Para tal, foram utilizadas entrevistas baseadas no questionário BHAS (*Bambuí Health and Ageing Study*), desenvolvido e previamente testado pelo projeto e consideradas as seguintes variáveis: a) sócio-demográficas; b) história de doenças selecionadas (angina, infarto, osteoartrose, diabetes); c) hábitos de vida (atividade física, tabagismo e etilismo); d) história familiar de doenças cardiovasculares em pessoas com idade inferior a 50 anos e e) utilização do serviço de saúde. Os questionários e valores clínicos foram digitados com dupla entrada para adjudicação de erros.

As medidas físicas e os exames laboratoriais foram realizados no Posto de Saúde Emmanuel Dias, da Fundação Oswaldo Cruz, ou no domicílio, quando havia algum fator de saúde debilitante.

As medidas de pressão arterial foram feitas com o indivíduo sentado, após descanso por pelo menos 5 min, com o braço ao nível do coração, em abstenção de cafeína e fumo por pelo menos 30 min. Três medidas de pressão arterial foram realizadas com intervalos de pelo menos 2 min; a 1ª aferição foi descartada e a pressão arterial foi considerada como a média das duas últimas medidas. A hipertensão arterial sistêmica foi definida como pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg e/ou uso de medicação anti-hipertensiva, conferida pela embalagem (JNC, 1993).

O indicador antropométrico utilizado foi o índice de massa corporal ($IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$) e as medidas foram aferidas por pessoal treinado, utilizando equipamento padrão (CMS *Weighing Equipment Ltd, Co.*). A massa corporal foi obtida pelo peso mensurado por balança digital portátil, com variação de 0,1 Kg e capacidade de até 150 Kg e a altura dos

indivíduos na posição vertical, aferida por meio de antropômetro de alumínio com 0,1cm de precisão. As medidas antropométricas foram padronizadas de acordo com técnicas utilizadas mundialmente (Jelliffe, 1996), sendo todas realizadas em três tomadas e considerada apenas a média.

Foram utilizadas duas classificações para avaliação do estado nutricional, a da Organização Mundial de Saúde (WHO, 1995) (Tabela 1) e a *Nutrition Screening Initiative* (NSI, 1994) (Tabela 2).

Tabela 1. Classificação do índice de massa corporal de adultos e idosos de acordo com a OMS, 1995.

Classificação	IMC (kg/m ²)
Magreza grave	< 16,0
Magreza moderada	≥ 16,0 e < 17,0
Magreza leve	≥ 17,0 e < 18,5
Eutrófico	≥ 18,5 e < 25,0
Sobrepeso I	≥ 25,0 e < 30,0
Sobrepeso II	≥ 30,0 e < 40,0
Sobrepeso III	≥ 40,0

Fonte: WHO, 1995

Tabela 2. Classificação do índice de massa corporal de idosos de acordo com a NSI, 1994.

Classificação	IMC (kg/m ²)
Baixo peso	≤ 22,0
Eutrófico	> 22,0 e < 27,0
Excesso de peso	≥ 27,0

Fonte: NSI, 1994

Amostras de sangue foram coletadas após jejum de 12h, para a realização de dosagens bioquímicas (glicose, uréia, creatinina, colesterol total e frações e triglicérides) e de testes sorológicos para doença de Chagas (hemaglutinação indireta e ELISA - Biolab e Abbott Brasil). As amostras foram separadas e enviadas sob refrigeração para o Laboratório de Epidemiologia e Antropologia (Fiocruz-CPQRR), em Belo Horizonte, onde foram mantidos a -80° C em tubo âmbar.

No que se refere aos aspectos éticos, este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Fundação Oswaldo Cruz (Anexo).

4.2. O Estudo: Desenho e Amostra

Estudo observacional de uma linha de base de estudo de coorte do universo de idosos residentes na cidade de Bambuí. A coorte foi fechada e o seguimento é realizado anualmente por meio de entrevistas e consultas a declarações de óbitos. Em intervalos pré-determinados, medidas físicas e exames laboratoriais são repetidos. Ao longo de 6 anos de seguimento, as perdas anuais entre sobreviventes têm girado em torno de 2% (NESPE, Projeto Bambuí).

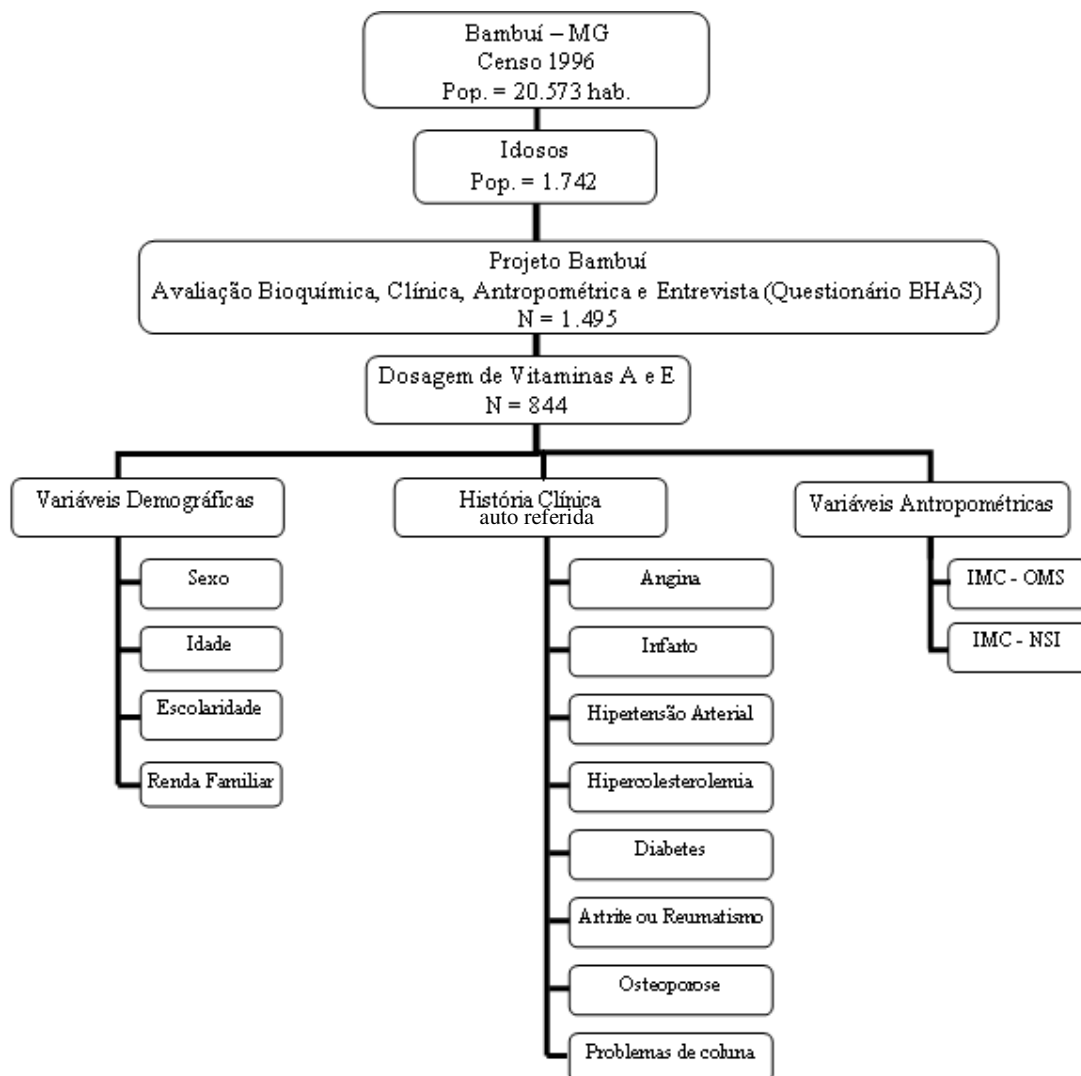


Figura 13. Fluxograma do estudo

4.3. Determinação dos níveis séricos das Vitaminas A e E

Para realizar a dosagem das amostras de soro da população de idosos do projeto, as amostras de soro acondicionadas em freezer a -80°C no Laboratório de Antropologia e Epidemiologia da Fiocruz - CPRR foram transferidas para o Laboratório de Epidemiologia da Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto acondicionadas em isopor contendo gelo seco e também armazenadas em freezer a -80°C .

A metodologia de análise das vitaminas A e E foi executada por meio de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) a partir do método proposto por Turley & Brewster (1987), adaptado às condições do Laboratório de Epidemiologia da Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto.

4.3.1. Processo de extração de vitaminas A e E do soro sanguíneo

Em tubo âmbar foram adicionados o soro sanguíneo (0,10 mL) e 0,05 mL de cada um dos padrões internos: acetato de retinol (1,0 mg/L) e acetato de tocoferol (50,0 mg/L) diluídos em etanol. Após agitação em vórtex por 10 segundos, foi acrescentado hexano (0,1 mL) e em seguida, efetuou-se uma nova agitação por mais 45 segundos em vórtex e mais 5 minutos em microcentrífuga Centrifuge 5415D Eppendorf (Hamburgo, Alemanha) a 2900 rpm (800 g). Foi removido 0,075 mL do sobrenadante (fração hexânica contendo retinol e seu acetato e tocoferol e seu acetato) e transferido para outro tubo âmbar. Posteriormente, o hexano foi evaporado com auxílio de sopro de nitrogênio gasoso por 20 min e ao extrato seco foi acrescentado 0,1 mL de solução contendo éter etílico e metanol na proporção de 1:3. A mistura foi homogeneizada por agitação suave e depois estocada à temperatura de -20°C , por período inferior a 7 dias (Figura 14).

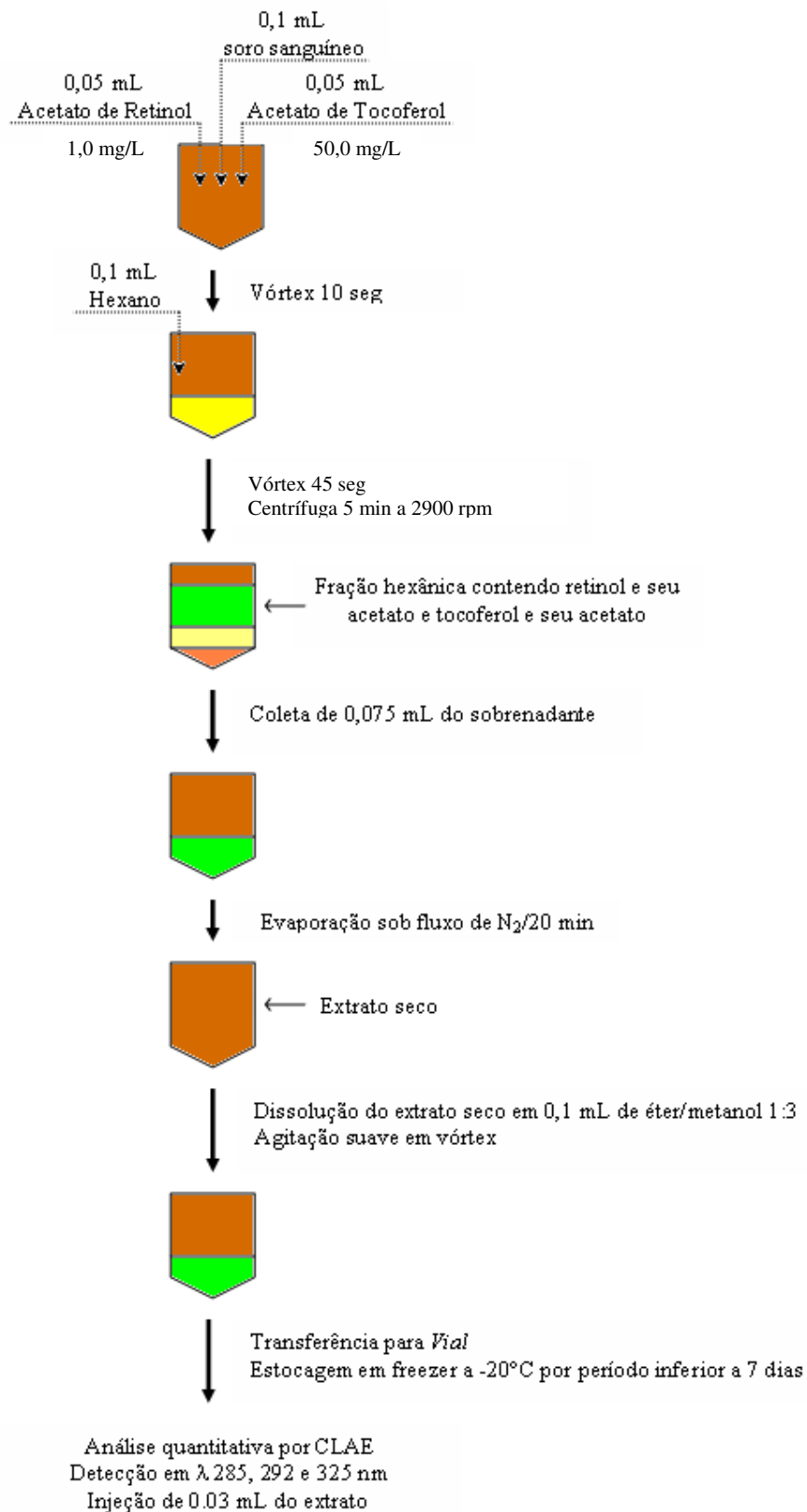


Figura 14. Esquema do processo de extração e dosagem das Vit A e E.

4.3.2. Análise por CLAE

As análises foram realizadas no instrumento Alliance Separations Module 2695 Waters (Milford, MA, USA) com detector por arranjo de diodos Photodiode Array Detector 2696 Waters (Milford, MA, USA). Como fase estacionária foi utilizada a coluna Symmetry C18 (4.6 x 75 mm; 3.5 μ m) acoplada a uma pré-coluna Symmetry C18 (2.1 x 10 mm; 3.5 μ m), mantidas a uma temperatura de $25 \pm 2^\circ\text{C}$. Utilizou-se como fase móvel metanol:água (95:5 v/v) em eluição isocrática com vazão de 1 mL/min. Para detecção de retinol e acetato de retinol utilizou-se o canal 325 nm, para o tocoferol 292 nm e para o acetato de tocoferol 285 nm. As injeções das amostras e padrões foram feitas com injetor automático e com volume fixo de 30 μ L. O tempo total da corrida cromatográfica foi de 20 minutos por amostra. Os tempos de retenção (t_r) para o retinol, acetato de retinol, tocoferol e acetato de tocoferol foram 2,3, 3,6, 11,3 e 15,8 minutos, respectivamente conforme pode ser observado nos cromatogramas da Figura 15.

4.3.3. Quantificação

A quantificação destes compostos foi feita utilizando-se o método de calibração com padrão externo. As curvas de calibração foram utilizadas em uma faixa linear sendo o limite de quantificação (LQ) o ponto inferior da curva. Os LQs foram: 0,019 mg/L para retinol, 0,017 mg/L para acetato de retinol, 0,975 mg/L para tocoferol e 0,986 mg/L para acetato de tocoferol. A cada 205 análises foram feitas curvas de calibração a fim de garantir a confiabilidade dos resultados.

A recuperação do retinol e do tocoferol foi avaliada considerando a concentração obtida para os respectivos acetatos na mesma amostra. O coeficiente de recuperação variou de 8,3 a 101,1% para o acetato de retinol e de 4,3 a 101,6% para o acetato de tocoferol. Desse modo, a concentração corrigida do retinol e do tocoferol em cada amostra foi obtida considerando-se a concentração encontrada na amostra acrescida da perda observada no processo de extração do respectivo acetato. As amostras cuja concentração de retinol e/ou tocoferol foram muito altas ou muito baixas foram repetidas.

O nível sérico de Vit A foi classificado como deficiente ($< 0,2$ mg/L), baixo ($\geq 0,2$ e $< 0,3$ mg/L), normal ($\geq 0,3$ e $\leq 0,8$ mg/L) e alto ($> 0,8$ mg/L) (Meirelles *et al.*, 2006; Semba *et al.*, 1994).

O nível sérico de Vit E foi classificado como deficiente ($\leq 3,0$ mg/L), baixo ($> 3,0$ e $< 5,0$ mg/L), normal ($\geq 5,0$ e ≤ 20 mg/L), alto (> 20 e < 40 mg/L) e tóxico (≥ 40 mg/L) (Hauache *et al.*, 2003).

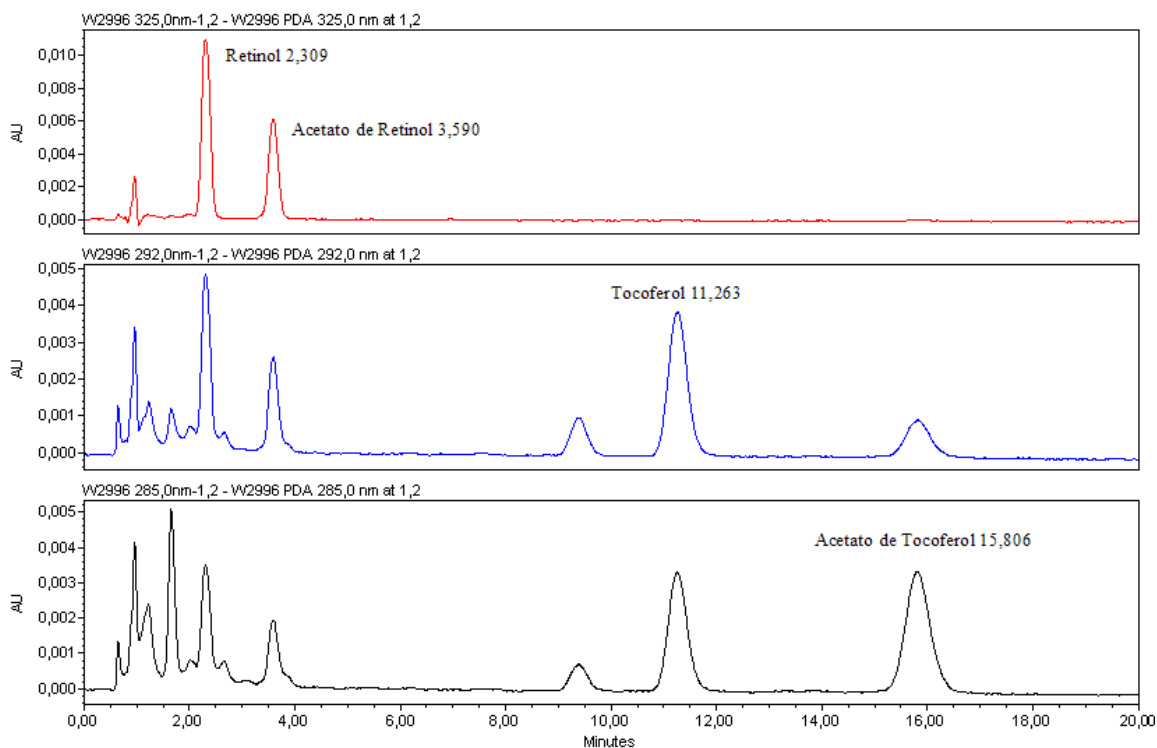


Figura 15. Cromatogramas obtidos para o retinol, acetato de retinol, tocoferol e acetato de Tocoferol, respectivamente.

4.4. Processamento e análise dos dados

Para análise estatística utilizou-se o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS Inc., versão 12.0, 2003) para Windows.

Primeiramente foi realizada análise descritiva, calculadas as médias, desvio padrão, mediana e tipo de distribuição. As médias observadas em cada grupo populacional (idade, gênero, série lipídica e marcadores clínicos) foram comparadas através da análise de variância utilizando a Diferença Mínima Significativa (DMS) de Student (teste POST HOC) para comparação dos pares de médias. Quando necessário os respectivos atributos de cada variável foram agrupados segundo critério clínico (critério lógico). Em seguida os níveis de vitamina

A e E foram classificados em categorias conforme descrito no item 4.3.3 e comparadas a distribuição de frequência observada em cada um dos sub-grupos populacionais citados acima.

5. RESULTADOS

5.1. Características demográficas, econômicas e clínicas da população estudada

Na Tabela 3 é apresentada a distribuição da população segundo sexo, idade, escolaridade e renda familiar da população idosa estudada. A população do estudo foi constituída de 842 indivíduos, sendo que destes 527 foram do sexo feminino (62,6%) e 315 do sexo masculino (37,4%). Os idosos de 60 a 69 anos (n = 486) constituíram 57,7% da amostra, idosos de 70 a 79 (n = 268) 31,8% e idosos de 80 anos ou + (n = 88) 10,5%. Quanto à escolaridade, observou-se que 26,4% (n = 222) dos idosos não possuíam escolaridade, 60,0% (n = 504) estudaram da primeira à quarta série, 6,4% (n = 54) estudaram da quinta à oitava série, 5,2% (n = 44) fizeram o ensino médio e 1,9% (n = 16) possuíam ensino superior ou mais. A renda familiar inferior a 2 salários mínimos (SM) representou 27,0% (n = 224) da amostra, de 2 a 3,99 SM 34,7% (n = 288), de 4 a 5,99 SM 16,3% (n = 135), de 6 a 9,99 SM 11,3% (n = 94) e superior a 10 SM 10,6% (n = 88).

Tabela 3. Classificação demográfica e econômica da população idosa de Bambuí, 1997

Variáveis	Número de Indivíduos	Percentual (%)
Sexo		
Feminino	527	62,6
Masculino	315	37,4
Total	842	100
Idade		
60 a 69 anos	486	57,7
70 a 79 anos	268	31,8
80 anos ou +	88	10,5
Total	842	100
Escolaridade		
Sem escolaridade	222	26,4
1ª a 4ª série	504	60,0
5ª a 8ª série	54	6,4
Ensino médio	44	5,2
Superior ou +	16	1,9
Total	840	100
Renda Familiar		
< 2 SM	224	27,0
2 a 3,99 SM	288	34,7
4 a 5,99 SM	135	16,3
6 a 9,99 SM	94	11,3
> 10 SM	88	10,6
Total	829	100

Na Tabela 4 é apresentada a distribuição da população quanto ao estado nutricional de acordo com a OMS. Foi classificado como magreza severa apenas 0,1% (n = 1) dos idosos, magreza moderada 1,7% (n = 14), magreza leve 4,3% (n = 35), eutrófico 44,1% (n = 360), sobrepeso I 36,1% (n = 295), sobrepeso II 13,0% (n = 106) e sobrepeso III 0,7% (n = 6).

Tabela 4. Distribuição populacional quanto ao estado nutricional de acordo com a OMS da população idosa (N=842) de Bambuí, 1997

Variável	Número de Indivíduos	Percentual (%)
Estado Nutricional		
Magreza severa	1	0,1
Magreza moderada	14	1,7
Magreza leve	35	4,3
Eutrófico	360	44,1
Sobrepeso I	295	36,1
Sobrepeso II	106	13,0
Sobrepeso III	6	0,7
Total	817	100

Na Tabela 5 é apresentada a distribuição da população quanto ao estado nutricional de acordo com a NSI. Foi classificado como baixo peso 25,7% (n = 210) dos idosos, eutrófico 40,5% (n = 331) e excesso de peso 33,8% (n = 276).

Tabela 5. Distribuição populacional quanto ao estado nutricional de acordo com a NSI da população idosa (N=842) de Bambuí, 1997

Variável	Número de Indivíduos	Percentual (%)
Estado Nutricional		
Baixo peso	210	25,7
Eutrófico	331	40,5
Excesso de peso	276	33,8
Total	842	100

Na Tabela 6 é apresentada a distribuição das informações fornecida pelos idosos entrevistados quanto à presença das doenças cardiovasculares (angina e infarto) e seus fatores de risco (hipertensão arterial, hipercolesterolemia e diabetes) diagnosticadas pela equipe de saúde. Destes 8,3% (n = 70) relatavam presença de angina e 4,8% (n = 40) algum episódio de infarto; 57% (n = 480) dos idosos relataram ter hipertensão arterial, 35,9% (n = 158) hipercolesterolemia e 12,2% (n = 102) dos idosos relataram ter diabetes.

Tabela 6. Frequência das informações sobre o diagnóstico realizado pela equipe de saúde para as doenças cardiovasculares e fatores de risco da população idosa (N=842) de Bambuí, 1997

Variáveis	Número de Indivíduos	Percentual (%)
Angina		
Sim	70	8,3
Não	769	91,7
Total	839	100
Infarto		
Sim	40	4,8
Não	796	95,2
Total	836	100
Hipertensão Arterial		
Sim	480	57,0
Não	362	43,0
Total	842	100
Hipercolesterolemia		
Sim	158	35,9
Não	282	64,1
Total	440	100
Diabetes		
Sim	102	12,2
Não	736	87,8
Total	838	100

Na Tabela 7 é apresentada a distribuição das informações fornecidas pelos idosos entrevistados quanto à presença de doenças osteo-musculares diagnosticadas pela equipe de saúde. 26,7% (n = 224) dos idosos relataram ter artrite ou reumatismo; 10,8% (n = 91) osteoporose e 48,0% (n = 402) algum problema de coluna.

Tabela 7. Frequência das informações sobre o diagnóstico realizado pela equipe de saúde para as doenças osteo-musculares da população idosa (N=842) de Bambuí, 1997

Variáveis	Número de Indivíduos	Percentual (%)
Artrite ou Reumatismo		
Sim	224	26,7
Não	616	73,3
Total	840	100
Osteoporose		
Sim	91	10,8
Não	750	89,2
Total	841	100
Problemas de Coluna		
Sim	402	48,0
Não	435	52,0
Total	837	100

5.2. Vitamina A

Após exclusão de 6 valores atípicos, os níveis séricos de Vit A nessa população idosa de Bambuí apresentaram distribuição simétrica, sendo que o valor médio da Vit A foi igual a $0,82 \pm 0,32$ mg/L e mediana igual a 0,76 mg/L, com valores variando entre 0,12 a 1,99 mg/L (Figura 16).

A Figura 17 apresenta a distribuição da população quanto à classificação dos níveis séricos de Vit A. Observou-se que 0,9% (n = 8) da população apresentou níveis séricos de Vit A abaixo dos valores considerados normais, sendo que destes 0,2% (n = 2) apresentaram níveis séricos de Vit A caracterizados como deficiência. Os níveis altos estiveram presentes em 44,2% (n = 372) da amostra.

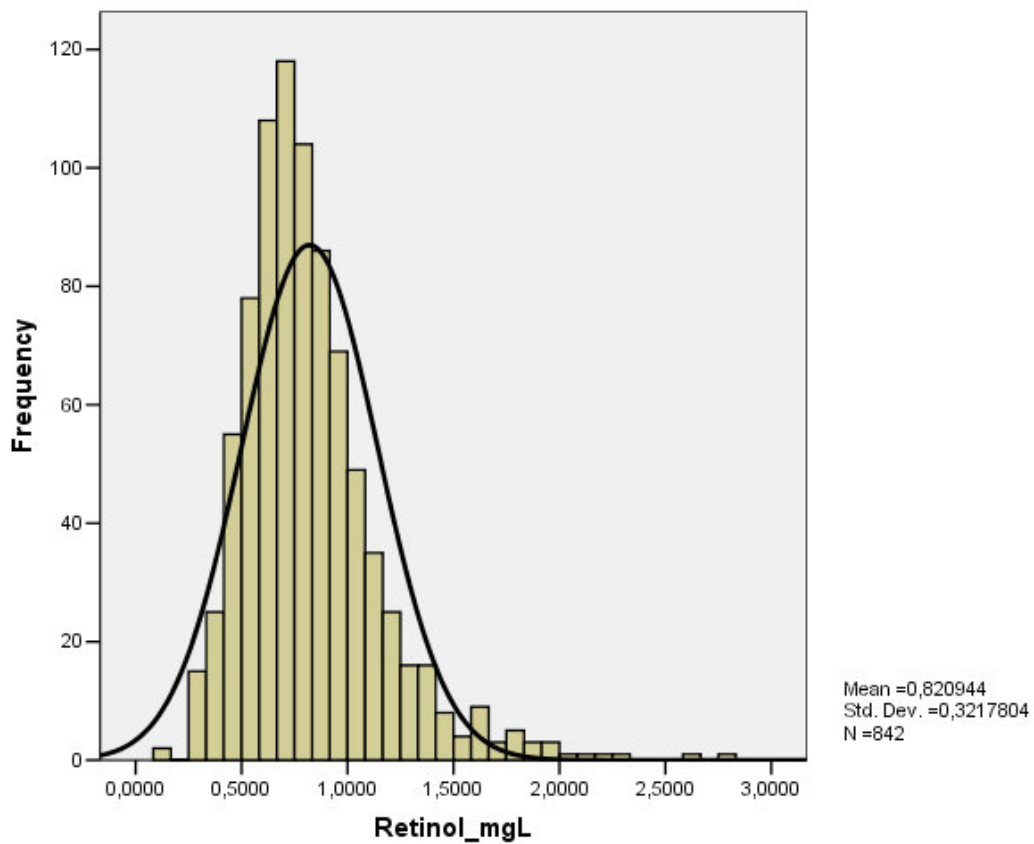


Figura 16. Distribuição do retinol sérico na população idosa do Projeto Bambuí, 1997.

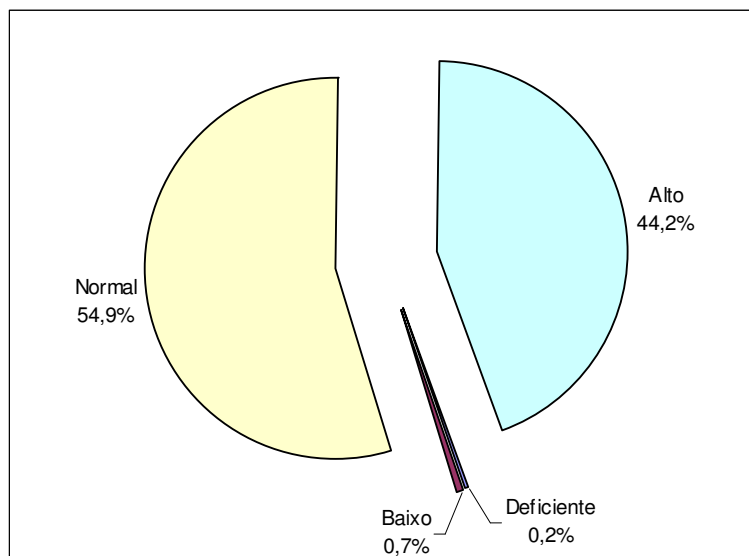


Figura 17. Classificação dos níveis séricos da Vit A na população idosa do Projeto Bambuí, 1997.

Na Tabela 8 é apresentada a análise univariada dos valores médios da Vit A segundo sexo, idade, escolaridade e renda familiar. Não houve diferença significativa entre as médias observadas nos diferentes grupos populacionais.

Tabela 8. Análise univariada dos valores médios de Vit A (mg/L) segundo sexo, idade, escolaridade e renda familiar da população idosa (N=842) de Bambuí, 1997

Variáveis	Número de Indivíduos	Média	Desvio Padrão	Intervalo de Confiança	Significância
Sexo					
Feminino	527	0,81	0,30	0,78-0,83	0,074
Masculino	315	0,85	0,36	0,81-0,89	
Total	842	0,82	0,32	0,80-0,84	
Idade					
60 a 69 anos	486	0,83	0,33	0,80-0,86	0,390
70 a 79 anos	268	0,81	0,30	0,77-0,85	
80 anos ou +	88	0,79	0,32	0,72-0,86	
Total	842	0,82	0,32	0,80-0,84	
Escolaridade					
Sem escolaridade	222	0,79	0,30	0,75-0,83	0,308
1ª a 4ª série	504	0,84	0,33	0,81-0,87	
5ª a 8ª série	54	0,82	0,30	0,74-0,90	
Ensino médio ou +	60	0,82	0,32	0,74-0,90	
Total	840	0,82	0,32	0,80-0,84	
Renda Familiar					
< 2 SM	224	0,81	0,33	0,77-0,85	0,653
2 a 3,99 SM	288	0,82	0,31	0,78-0,85	
4 a 5,99 SM	135	0,81	0,32	0,75-0,86	
> 6 SM	182	0,85	0,34	0,80-0,90	
Total	829	0,82	0,32	0,80-0,84	

p ≤ 0,05 significativo

Na Tabela 9 é apresentada a análise univariada dos valores médios da Vit A segundo estado nutricional de acordo com a OMS e a NSI. Idosos eutróficos e com excesso de peso apresentaram médias semelhantes (0,87 e 0,83 mg/L, respectivamente) e significativamente superiores aos idosos de baixo peso (0,76 mg/L) (p < 0,001) na classificação da NSI. Idosos com magreza (severa, moderada e leve), eutróficos e sobrepeso (I, II e III) na classificação da OMS, apesar de não apresentarem diferença significativa entre as médias de Vit A (p = 0,076), pelo teste Post Hoc de Student, também apresentaram significância estatística entre os grupos magreza leve a severa e sobrepeso I a III (0,74 e 0,85 mg/L, respectivamente).

Tabela 9. Análise univariada dos valores médios de Vit A (mg/L), segundo estado nutricional de acordo com a OMS e a NSI da população idosa (N=842) de Bambuí, 1997

Variáveis	Número de Indivíduos	Média	Desvio Padrão	Intervalo de Confiança	Significância
Estado Nutricional OMS					
Magreza leve a severa ^a	50	0,74	0,32	0,65-0,83	0,076
Eutrófico	360	0,82	0,32	0,78-0,85	
Sobrepeso I a III ^b	407	0,85	0,32	0,81-0,88	
Total	817	0,83	0,32	0,80-0,85	
Estado Nutricional NSI					
Baixo peso ^a	210	0,76	0,28	0,72-0,79	<0,001
Eutrófico ^b	331	0,87	0,36	0,83-0,91	
Excesso de peso ^b	276	0,83	0,30	0,79-0,86	
Total	817	0,83	0,32	0,80-0,85	

p ≤ 0,05 significativo

^{a,b}: Letras diferentes indicam diferença significativa pelo teste Post Hoc de Student

Na Tabela 10 é apresentada a análise univariada dos valores médios da Vit A segundo doenças cardiovasculares e seus fatores clínicos de risco e doenças osteo-musculares. Não houve diferença significativa entre os níveis séricos médios de Vit A e esses eventos, com exceção para a hipertensão arterial. Idosos hipertensos apresentaram níveis médios de Vit A (0,85 mg/L ± 0,33) maiores que idosos não hipertensos (0,78 mg/L ± 0,31) (p = 0,003).

Tabela 10. Análise univariada dos valores médios de Vit A (mg/L) segundo doenças cardiovasculares e seus fatores clínicos de risco e doenças osteo-musculares da população idosa (N=842) de Bambuí, 1997

Variáveis	Número de Indivíduos	Média	Desvio Padrão	Intervalo de Confiança	Significância
Angina					
Sim	70	0,85	0,35	0,77-0,94	0,366
Não	769	0,82	0,32	0,79-0,84	
Total	839	0,82	0,32	0,80-0,84	
Infarto					
Sim	40	0,90	0,43	0,77-1,04	0,092
Não	796	0,82	0,32	0,79-0,84	
Total	836	0,82	0,32	0,80-0,84	
Hipertensão Arterial					
Sim	480	0,85	0,33	0,82-0,88	0,003
Não	362	0,78	0,31	0,75-0,82	
Total	842	0,82	0,32	0,80-0,84	
Hipercolesterolemia					
Sim	158	0,86	0,34	0,81-0,92	0,308
Não	282	0,83	0,32	0,79-0,87	
Total	440	0,84	0,33	0,81-0,87	
Diabetes					
Sim	102	0,78	0,28	0,73-0,84	0,192
Não	736	0,83	0,33	0,80-0,85	
Total	838	0,82	0,32	0,80-0,84	
Artrite ou Reumatismo					
Sim	224	0,80	0,29	0,77-0,84	0,350
Não	616	0,83	0,33	0,80-0,85	
Total	840	0,82	0,32	0,80-0,84	
Osteoporose					
Sim	91	0,82	0,35	0,75-0,90	0,932
Não	750	0,82	0,32	0,80-0,84	
Total	841	0,82	0,32	0,80-0,84	
Problemas de Coluna					
Sim	402	0,83	0,34	0,79-0,86	0,544
Não	435	0,81	0,31	0,79-0,84	
Total	837	0,82	0,32	0,80-0,84	

p ≤ 0,05 significativo

5.2.1. Medidas de associação entre as categorias dos níveis séricos de Vitamina A e as variáveis de exposição

Em concordância com a análise de variância foi observada uma maior proporção de indivíduos hipertensos com níveis altos de Vit A ($p = 0,011$) (Tabela 11).

Tabela 11. Comparação entre as proporções de hipertensão arterial para cada categoria do nível sérico de Vit A da população idosa (N=842) de Bambuí, 1997

		Nível sérico			Total	p*
		Deficiente a Baixo	Normal	Alto		
Hipertensão Arterial	Sim	2 (0,4%)	245 (51,0%)	233 (48,5%)	480 (100%)	0,011
	Não	6 (1,7%)	217 (59,9%)	139 (38,4%)	362 (100%)	
	Total	8 (0,9%)	462 (54,9%)	372 (44,2%)	842 (100%)	

* $p \leq 0,05$ significativo

5.3. Vitamina E

Após exclusão de 6 valores atípicos, os níveis séricos de Vit E na amostra da população idosa de Bambuí apresentaram distribuição simétrica, sendo o valor médio da Vit E foi igual a $13,56 \pm 6,92$ mg/L e mediana igual a 12,51 mg/L com valores variando entre 1,17 a 30,84 mg/L (Figura 18).

A Figura 19 apresenta a distribuição da população quanto à classificação dos níveis séricos de Vit E. Observou-se que 2,5% ($n = 16$) da população apresentou níveis séricos de Vit E abaixo dos valores considerados normais, sendo que destes 0,6% ($n = 4$) apresentaram níveis séricos de Vit E caracterizados como deficiência. A toxicidade esteve presente em 0,8% ($n = 5$) da amostra.

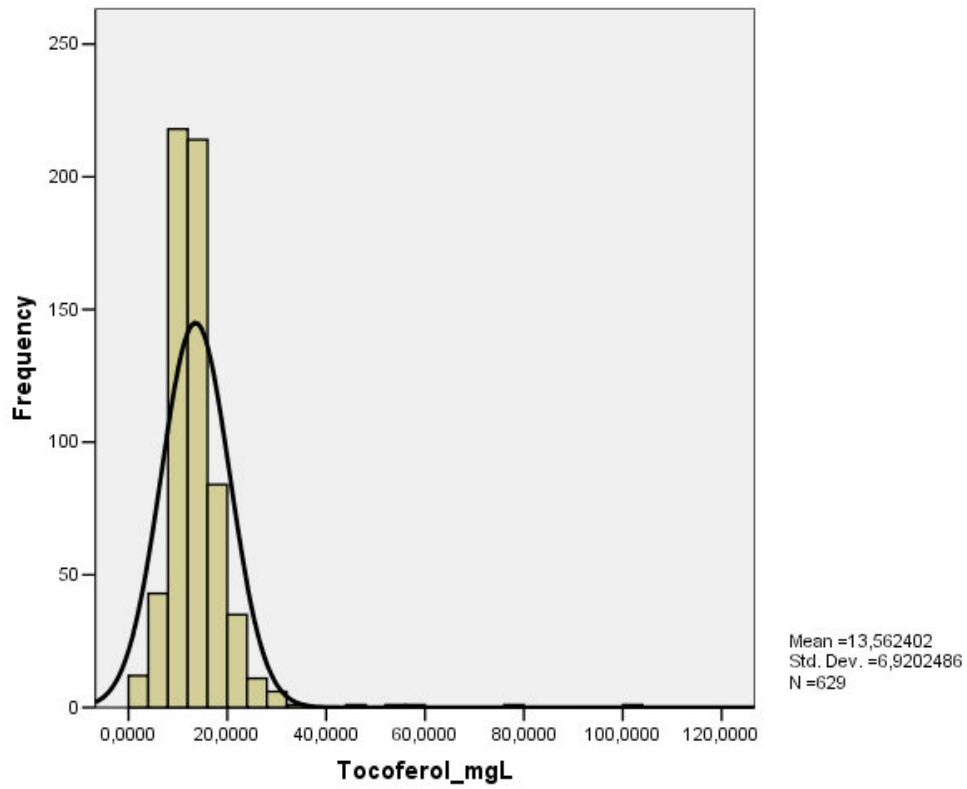


Figura 18. Distribuição do tocoferol sérico na população idosa do Projeto Bambuí, 1997.

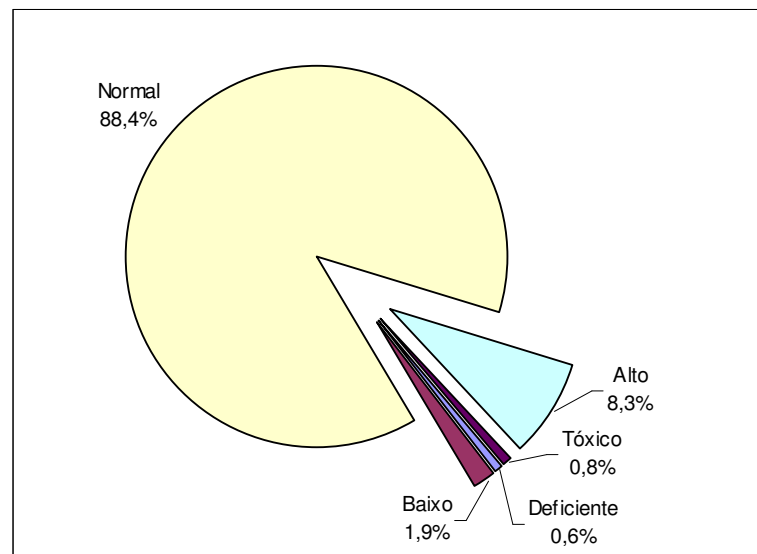


Figura 19. Classificação dos níveis séricos da Vit E na população idosa do Projeto Bambuí, 1997.

Na Tabela 12 é apresentada a análise univariada dos valores médios da Vit E segundo sexo, idade, escolaridade e renda familiar. Não houve diferença significativa quanto às variáveis sexo e idade ($p = 0,191$ e $0,682$ respectivamente).

Quanto à escolaridade, foi observada associação entre o nível de instrução e a média de Vit E. Idosos com escolaridade, independente do número de anos de estudo, apresentaram média de Vit E superior a aqueles sem escolaridade ($p = 0,01$).

Os níveis médios de Vit E aumentaram na medida em que houve um aumento da renda familiar ($p = 0,019$).

Tabela 12. Análise univariada dos valores médios de Vit E (mg/L) segundo sexo, idade, escolaridade e renda familiar da população idosa (N=842) de Bambuú, 1997

Variáveis	Número de Indivíduos	Média	Desvio Padrão	Intervalo de Confiança	Significância
Sexo					
Feminino	399	13,84	7,05	13,14-14,53	0,191
Masculino	230	13,09	6,68	12,22-13,95	
Total	629	13,56	6,92	13,02-14,10	
Idade					
60 a 69 anos	376	13,67	7,72	12,88-14,45	0,682
70 a 79 anos	196	13,58	5,77	12,77-14,39	
80 anos ou +	57	12,81	4,59	11,59-14,02	
Total	629	13,56	6,92	13,02-14,10	
Escolaridade					
Sem escolaridade ^a	160	12,12	4,42	11,43-12,81	0,010
1 ^a a 4 ^a série ^b	374	13,87	7,97	13,06-14,68	
5 ^a a 8 ^a série ^b	44	15,42	5,30	13,80-17,03	
Ensino médio ou + ^b	50	14,27	5,61	12,67-15,86	
Total	628	13,56	6,93	13,02-14,10	
Renda Familiar					
< 2 SM ^a	163	12,69	5,93	11,77-13,60	0,019
2 a 3,99 SM ^{a,b}	213	13,06	4,76	12,42-13,71	
4 a 5,99 SM ^{b,c}	104	14,56	10,88	12,45-16,68	
> 6 SM ^c	141	14,74	6,90	13,59-15,89	
Total	621	13,60	6,94	13,05-14,14	

$p \leq 0,05$ significativo

^{a,b}: Letras diferentes indica diferença significativa pelo teste Post Hoc de Student

Na Tabela 13 é apresentada a análise univariada dos valores médios da Vit E segundo estado nutricional de acordo com a OMS e a NSI. Em ambas as classificações não houve diferença significativa entre as médias de Vit E ($p = 0,235$ e $0,294$ respectivamente).

Tabela 13. Análise univariada dos valores médios de Vit E (mg/L), segundo estado nutricional de acordo com a OMS e a NSI da população idosa (N=842) de Bambuí, 1997

Variáveis	Número de Indivíduos	Média	Desvio Padrão	Intervalo de Confiança	Significância
Estado Nutricional OMS					
Magreza leve a severa	34	11,76	4,22	10,29-13,24	0,235
Eutrófico	274	13,50	7,82	12,57-14,43	
Sobrepeso I a III	305	13,88	6,40	13,16-14,60	
Total	613	13,60	6,98	13,04-14,15	
Estado Nutricional NSI					
Baixo peso	156	12,96	8,37	11,63-14,28	0,294
Eutrófico	250	13,56	5,98	12,82-14,31	
Excesso de peso	207	14,12	6,96	13,16-15,07	
Total	613	13,60	6,98	13,04-14,15	

p ≤ 0,05 significativo

Na Tabela 14 é apresentada a análise univariada dos valores médios da Vit E segundo doenças cardiovasculares e seus fatores clínicos de risco e doenças osteo-musculares. Não houve diferença significativa entre os níveis séricos médios de Vit E e esses eventos, com exceção para a hipertensão arterial e osteoporose. Idosos hipertensos apresentaram níveis médios de Vit E (14,15 mg/L ± 7,97) superiores ao apresentado pelo grupo de idosos não hipertensos (12,79 mg/L ± 5,13) (p = 0,014) e idosos com osteoporose apresentaram níveis médios de Vit E (16,04 mg/L ± 12,20) superiores ao apresentado pelo grupo de idosos sem osteoporose (13,28 mg/L ± 5,98) (p = 0,002).

Tabela 14. Análise univariada dos valores médios de Vit E (mg/L) segundo doenças cardiovasculares e seus fatores clínicos de risco e doenças osteo-musculares da população idosa (N=842) de Bambuí, 1997

Variáveis	Número de Indivíduos	Média	Desvio Padrão	Intervalo de Confiança	Significância
Angina					
Sim	49	13,56	5,80	11,89-15,23	0,994
Não	577	13,57	7,02	12,99-14,14	
Total	626	13,57	6,93	13,02-14,11	
Infarto					
Sim	27	12,84	4,13	11,21-14,48	0,583
Não	599	13,59	7,03	13,03-14,16	
Total	626	13,56	6,93	13,02-14,10	
Hipertensão Arterial					
Sim	358	14,15	7,97	13,32-14,98	0,014
Não	271	12,79	5,13	12,17-13,40	
Total	629	13,56	6,92	13,02-14,10	
Hipercolesterolemia					
Sim	127	14,51	6,04	13,45-15,57	0,635
Não	208	14,15	6,96	13,20-15,10	
Total	335	14,29	6,62	13,58-15,00	
Diabetes					
Sim	81	13,48	8,33	11,64-15,32	0,897
Não	547	13,59	6,70	13,02-14,15	
Total	628	13,57	6,92	13,03-14,11	
Artrite ou Reumatismo					
Sim	162	13,08	4,76	12,34-13,81	0,294
Não	465	13,74	7,54	13,05-14,43	
Total	627	13,57	6,93	13,03-14,11	
Osteoporose					
Sim	65	16,04	12,20	13,02-19,07	0,002
Não	563	13,28	5,98	12,79-13,78	
Total	628	13,57	6,92	13,03-14,11	
Problemas de Coluna					
Sim	302	13,79	5,52	13,16-14,41	0,426
Não	324	13,35	8,03	12,47-14,22	
Total	626	13,56	6,93	13,02-14,10	

p ≤ 0,05 significativo

5.3.1. Medidas de associação entre as categorias dos níveis séricos de Vitamina E e as variáveis de exposição

Quando foi realizada a comparação de proporções de indivíduos com níveis baixos, normais e altos de Vit E segundo as diferentes categorias citadas acima, foi observado diferença significativa apenas para escolaridade, angina e problemas de coluna (Tabela 15).

Em concordância com a análise de variância foi observada uma maior proporção de idosos com escolaridade, independente do número de anos de estudo, com níveis mais altos de Vit E ($p = 0,02$).

Ao contrário do observado na análise de variância foi observada uma maior proporção de idosos com angina e problemas de coluna com níveis baixos de Vit E ($p = 0,011$ e $0,005$, respectivamente). Foi também observada uma maior proporção de idosos com problemas de coluna com níveis altos de Vit E ($p = 0,005$).

Tabela 15. Comparação entre as proporções de escolaridade, angina e problemas de coluna para cada categoria do nível sérico de Vit E da população idosa (N=842) de Bambuí, 1997

		Nível sérico			Total	p*
		Deficiente a Baixo	Normal	Alto a Tóxico		
Escolaridade	Sem escolaridade	7 (4,4%)	146 (91,3%)	7 (4,4%)	160 (100%)	0,02
	1ª a 8ª série	7 (1,7%)	369 (88,3%)	42 (10,0%)	418 (100%)	
	Ensino médio ou +	2 (4,0%)	40 (80,0%)	8 (16,0%)	50 (100%)	
	Total	16 (2,5%)	555 (88,4%)	57 (9,1%)	628 (100%)	
Angina	Sim	5 (10,2%)	40 (81,6%)	4 (8,2%)	49 (100%)	0,011
	Não	11 (1,9%)	513 (88,9%)	53 (9,2%)	577 (100%)	
	Total	16 (2,6%)	553 (88,3%)	57 (9,1%)	626 (100%)	
Problemas de coluna	Sim	11 (3,6%)	254 (84,1%)	37 (12,3%)	302 (100%)	0,005
	Não	5 (1,5%)	299 (92,3%)	20 (6,2%)	324 (100%)	
	Total	16 (2,6%)	553 (88,3%)	57 (9,1%)	626 (100%)	

* $p \leq 0,05$ significativo

5.4. Medidas de associação entre as variáveis de exposição

A fim de identificar possíveis fatores de confusão entre as associações observadas entre os níveis séricos de vitaminas e os eventos clínicos, foi realizada a comparação de proporções entre as variáveis clínicas significativas com as vitaminas (Tabela 16).

A análise de proporções cruzadas demonstrou uma associação significativa entre hipertensão arterial e obesidade ($p < 0,001$), indicando, portanto, que a associação entre Vit A e hipertensão está sendo confundida pela maior ocorrência de hipertensos entre os obesos, por ser esta última fator de risco comprovado para a hipertensão arterial.

Da mesma forma, a associação entre problemas de coluna e estado nutricional, indica que a associação existente entre problemas de coluna e Vit E, provavelmente está sendo confundida pelo estado nutricional, sendo esta variável, portanto um fator de confusão.

Ao contrário, não foi observada associação significativa entre osteoporose, angina e estado nutricional, a associação existente entre as duas primeiras variáveis e a Vit E não está confundida pelo estado nutricional, na medida em que esta variável, ao contrário do esperado, não se associou à Vit E.

Tabela 16. Comparação entre as proporções do estado nutricional de acordo com a OMS para a presença ou não de hipertensão arterial, osteoporose, problemas de coluna e angina na população idosa (N=842) de Bambuí, 1997

	Estado Nutricional OMS				p*	
	Magreza leve a severa	Eutrófico	Sobrepeso I a III	Total		
Hipertensão Arterial	Sim	19 (38%)	181 (50,3%)	270 (66,3%)	470 (57,5%)	<0,001
	Não	31 (62%)	179 (49,7%)	137 (33,7%)	347 (42,5%)	
	Total	50 (100%)	360 (100%)	407 (100%)	817 (100%)	
Osteoporose	Sim	5 (10%)	34 (9,4%)	49 (12,1%)	88 (10,8%)	0,497
	Não	45 (90%)	326 (90,6%)	357 (87,9%)	728 (89,2%)	
	Total	50 (100%)	360 (100%)	406 (100%)	816 (100%)	
Problemas de coluna	Sim	22 (44%)	157 (43,7%)	214 (52,7%)	393 (48,2%)	0,038
	Não	28 (56%)	202 (56,3%)	192 (47,3%)	422 (51,8%)	
	Total	50 (100%)	359 (100%)	406 (100%)	815 (100%)	
Angina	Sim	1 (2%)	25 (7%)	41 (10,1%)	67 (8,2%)	0,74
	Não	49 (98%)	334 (93%)	365 (89,9%)	748 (91,8%)	
	Total	50 (100%)	359 (100%)	406 (100%)	815 (100%)	

* $p \leq 0,05$ significativo

5.5. Controle interno da população estudada

Para analisar se a distribuição da população idosa foi homogênea quanto à dosagem das vitaminas A e E para as variáveis sexo e idade, foi realizada a comparação de proporções entre as categorias e a realização ou não de dosagem das Vitaminas A e E na população idosa participante do estudo (Tabela 17 e 18).

Foi observado um número significativamente maior ($p = 0,028$) de mulheres (54,7%) em relação aos homens (49,1%). Já para a idade, não foi encontrado diferença significativa entre as faixas etárias em relação à realização ou não da dosagem das vitaminas A e E.

Tabela 17. Comparação de proporções entre as categorias de sexo e a realização ou não de dosagem das Vitaminas A e E na população idosa (N=1606) de Bambuí, 1997

		Dosagem de Vitaminas A e E			p*
		Não	Sim	Total	
Sexo	Feminino	437 (45,3%)	527 (54,7%)	964 (100%)	0,028
	Masculino	327 (50,9%)	315 (49,1%)	642 (100%)	
	Total	764 (47,6%)	842 (52,4%)	1606 (100%)	

* $p \leq 0,05$ significativo

Tabela 18. Comparação entre as proporções para as categorias de idade e a realização ou não de dosagem das Vitaminas A e E na população idosa (N=1606) de Bambuí, 1997

		Dosagem de Vitaminas A e E			p*
		Não	Sim	Total	
Idade	60 a 69 anos	447 (47,9%)	486 (52,1%)	933 (100%)	0,338
	70 a 79 anos	223 (45,4%)	268 (54,6%)	491 (100%)	
	80 anos ou +	94 (47,6%)	88 (48,4%)	182 (100%)	
	Total	764 (47,6%)	842 (52,4%)	1606 (100%)	

* $p \leq 0,05$ significativo

6. DISCUSSÃO

6.1. Características demográficas, econômicas e clínicas da população estudada

Na população de idosos do Projeto Bambuí, incluída neste sub-projeto, houve predomínio de indivíduos do sexo feminino (62,6%); tal diferença pode ser explicada pelos diferenciais de expectativa de vida entre os sexos, fenômeno mundial, mas que é bastante intenso no Brasil, haja vista que, em média, as mulheres vivem oito anos mais que os homens (IBGE, 2002a). A faixa etária mais expressiva se concentrou nos idosos de 60 a 69 anos (57,7%), assemelhando-se à expectativa de vida nacional da época (IBGE, 2007b). O nível de instrução da maioria dos idosos foi inferior a 4 anos (60,0%), estatística compatível com os indicadores nacionais, sendo considerado um termômetro das políticas educacionais brasileiras do passado. Nas décadas de 1930 até, pelo menos, os anos 1950, o ensino fundamental ainda era restrito a segmentos sociais específicos. Nessa medida, o baixo saldo da escolaridade média dessa população é um reflexo desse acesso desigual (IBGE, 2002a). A renda familiar mais freqüente foi de 2 a 3,99 salários mínimos (34,7%), superior aos indicadores nacionais (IBGE, 2002a).

Quanto à presença de doenças crônicas não transmissíveis nos idosos, 8,3% relataram apresentar angina e 4,8% algum episódio de infarto; os fatores de risco para estas e outras doenças cardiovasculares como hipertensão arterial, hipercolesterolemia e diabetes estavam presentes em expressiva parcela da população idosa, respectivamente 57, 35,9 e 12,2%. Para as doenças osteo-musculares, a artrite ou reumatismo acometiam 26,7% dos idosos, osteoporose 10,8% e problemas de coluna 48,0%.

Em inquérito realizado na população adulta urbana de 15 capitais brasileiras e Distrito Federal de 2002 a 2003 com o objetivo de investigar a prevalência da angina e infarto do miocárdio auto-referidos foi encontrado uma variação percentual de 8,5 a 20,5%, (mediana = 11,9%) nos idosos com 60 anos ou + (Brasil, 2002-2003), concordantes com os dados do presente estudo.

A prevalência da hipertensão arterial em Bambuí foi alta (57%), semelhante ao observado em outras comunidades (Firmo *et al.*, 2003) e também na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio PNAD-2003 (Lima-Costa *et al.*, 2007).

Já para o diabetes, a prevalência foi superior à média geral ajustada por idade encontrada no Censo Nacional de Diabete de 1988, que foi de 7,6%, e inferior aos dados da PNAD 2003 (14%) (Lima-Costa *et al.*, 2007).

A prevalência de artrite/reumatismo entre os idosos de Bambuí foi semelhante à encontrada pela PNAD para o ano de 2003 (27%) (Lima-Costa *et al.*, 2007). A prevalência de osteoporose foi compatível com os resultados encontrados em 19 estudos transversais, publicados entre 1996 e 2005 (7,9 a 16,0%), sendo que as taxas de ocorrência de osteoporose foram mais elevadas em mulheres do que em homens com idade igual ou superior a 50 anos (Frazão & Naveira, 2006). Para problemas de coluna a PNAD 2003 revelou um percentual de 11% nos homens e 15,5% nas mulheres (Barros *et al.*, 2006), percentual que tende a se elevar quando se estratifica nas faixas etárias mais avançadas onde os idosos estão incluídos.

De acordo com os critérios da OMS para classificar o estado nutricional, houve um alto percentual de indivíduos com sobrepeso (49,8%), sobressaindo inclusive aos indivíduos eutróficos (44,1%). A magreza foi pouco significativa (6,1%), apresentando apenas 1 indivíduo com magreza severa. A classificação NSI apresentou um percentual de indivíduos eutróficos semelhante à da OMS (40,5%) e houve um maior percentual de indivíduos de baixo peso (25,7%). Em relação à OMS, houve uma diminuição do percentual de indivíduos com excesso de peso (33,8%) na classificação da NSI, mas ainda representando percentual expressivo. Estes dados estão de acordo com as estatísticas nacionais que demonstraram uma prevalência geral de sobrepeso na população idosa (Tavares & Anjos, 1999).

As diferenças entre esses percentuais é devido aos critérios adotados pela OMS e NSI. Enquanto a OMS (WHO, 1995) tem sugerido a adoção dos mesmos pontos de corte de adultos para idosos, para classificar o estado nutricional, os quais se baseiam na população norte-americana, a NSI utiliza um critério específico para população idosa. Usar métodos de avaliação nutricional que classifiquem o indivíduo como eutrófico, quando outros parâmetros nutricionais o classificam em risco nutricional pode colocá-lo em risco para o agravamento da desnutrição, além de atrasar o início de uma terapia específica e benéfica.

Fica o questionamento se esta prevalência representa realmente a realidade do estado nutricional nesses idosos, na medida em que os critérios utilizados para nossa população foram baseados em critérios norte-americanos. Poucos padrões antropométricos nacionais estão disponíveis em nosso meio e os internacionais, geralmente utilizados, limitam-se aos oriundos de uma base populacional distinta, de padrão socioeconômico e constituição racial diversa. Portanto, não há ainda uma definição clara dos limites de corte de IMC para classificação do estado nutricional do idoso, mas atualmente alguns estudos têm sido

realizados considerando as características distintas desse grupo etário, tal como o realizado pelo NSI (1994). Entretanto, apesar desse parâmetro ser específico para os idosos, continua ainda a necessidade de se estabelecer uma medida universal para esse grupo etário.

No entanto, os inquéritos populacionais realizados no Brasil encontraram uma prevalência de sobrepeso de aproximadamente 25% e de obesidade foi de 8,3% (Coitinho *et al.*, 1991), demonstrando que o problema da escassez tem sido rapidamente substituído pelo excesso alimentar, fenômeno denominado transição nutricional. Segundo a OMS, o crescente aumento da prevalência da obesidade se caracteriza como uma pandemia global, também observada no Brasil (Acuña & Cruz, 2004). Dados mais recentes confirmam também as estatísticas encontradas em Bambuí, onde num total de 2.021 idosos usuários da atenção básica acompanhados nas cinco regiões do país, 44% eram sobrepeso e 17% de baixo peso (SISVAN, 2007).

A elevada prevalência de desvio nutricional na população idosa vem sendo demonstrada por meio de diferentes estudos, em vários países, onde, a desnutrição, o sobrepeso e a obesidade predominam sobre os indivíduos eutróficos. Esses resultados são decorrentes das condições peculiares em que os idosos se encontram, seja no ambiente familiar, vivendo sozinho, ou em residência de Terceira Idade, agravadas pelas condições socioeconômicas, pelas alterações fisiológicas inerentes à idade e pela progressiva incapacidade para realizar sozinho as suas atividades cotidianas. Nesse contexto, os efeitos da alimentação inadequada, tanto por excesso como por déficit de nutrientes, têm expressiva representação, o que reflete num quadro latente de má nutrição em maior ou menor grau (Campos, 1996). Estima-se que mais de 15% dos anciãos têm alimentação diária com menos de 1.000 kcal/dia, aumentando esta porcentagem entre as populações menos favorecidas economicamente. Grande parte dos idosos consome alimentos de menor custo, em virtude dos insuficientes recursos econômicos provenientes de aposentadorias e/ou pensões (Nogués, 1995).

O perfil de consumo de nutrientes apresentado pela população se aproxima de outros estudos realizados em capitais e regiões metropolitanas do país (Galeazzi *et al.*, 1997). O elevado consumo de lipídios, ácidos graxos saturados, e a baixa quantidade de fibras e gorduras insaturadas na dieta relacionados com um maior risco para DCNT, principalmente as cardiovasculares, parecem não ser exclusividade das grandes cidades, mas também de municípios de pequeno porte, como Bambuí (Bonomo *et al.*, 2003). No entanto, para a realização desse tipo de inferência torna-se necessário realizar outros inquéritos populacionais

a fim de melhor conhecer o perfil alimentar dos municípios de pequeno porte e conseqüentemente investigar a associação com enfermidades (Lopes *et al.*, 2005).

Vários estudos têm associado os distúrbios nutricionais com a ocorrência de DCNT. Em estudo realizado no município de Londrina-PR, a prevalência de obesidade (IMC \geq 30 Kg/m²), registrada em 847 idosos assistidos em unidades ambulatoriais, foi significativamente maior nas mulheres (23,8%) em relação aos homens (9,6%), e proporcionalmente menor nos idosos mais velhos (80 anos e mais). Nos homens obesos, esteve associada a uma freqüência maior de diabetes, HDL-colesterol baixo e hipertrigliceridemia, em relação aos não-obesos (IMC < 30 Kg/m²). Nas idosas, a obesidade esteve associada apenas em relação à hipertensão arterial (Cabrera & Jacob Filho, 2001). A obesidade leva a distúrbios das condições de saúde do organismo. Essas alterações podem ser representadas por distúrbios psicológicos, sociais, aumento do risco de morte prematura e o aumento de risco de doenças de grande morbi-mortalidade como diabetes, hipertensão arterial, dislipidemias, DCV e câncer (WHO, 1997). Segundo Lopes *et al.* (2005) a alta taxa de sobrepeso observada em Bambuí está associada ao alto consumo de frações lipídicas, independente de sexo e idade, constituindo problema importante de saúde pública. Cerca de 22,0% de adultos e 36,0% dos idosos, independente do sexo, apresentaram ingestão de gorduras saturadas acima da recomendação máxima de 10,0% da energia total.

O excesso de peso se associa aos níveis mais elevados de vitaminas, no entanto ainda não está bem definido o papel que estes micronutrientes exercem sobre as DCNT.

6.2. Vitamina A

A deficiência de Vit A é caracterizada como um problema de saúde pública pela OMS (WHO, 2004) quando a prevalência sérica \leq 0,20 mg/L é superior a 2%, sem distinção de sexo ou idade. Em Bambuí, apenas 0,2% apresentaram níveis séricos de Vit A caracterizados como deficiência. Já os níveis altos estiveram presentes em 44,2% da amostra, no entanto, o Projeto Bambuí não tem as informações que permitam correlacionar os dados clínicos aos efeitos adversos causados pelo excesso de Vit A, descritos na literatura (Hathcock *et al.*, 1990; Hathcock, 1997; Melhus *et al.*, 1998; Olson, 1983; Rohde *et al.*, 1999).

Os valores atípicos excluídos apresentaram-se acima de 2,0 mg/L, entretanto o padrão interno utilizado não apresentou a mesma elevação, levando a sugerir que esses indivíduos

poderiam estar com concentrações elevadas de retinol em virtude de níveis séricos transitórios influenciados pelo consumo imediato de polivitamínicos, visto que o retinol sanguíneo está sob controle homeostático (WHO, 1996) e cerca de 50-80% da Vit A no corpo é estocada no fígado (Mahan & Stump, 2000).

As variáveis sexo, escolaridade e renda familiar não apresentaram diferença significativa quanto aos valores médios da Vit A. Em relação à idade, ao contrário do esperado, também não foi observada nenhuma relação significativa. Esperava-se uma associação inversa da Vit A com a idade, em função de idosos mais velhos apresentarem normalmente má alimentação, má absorção de nutrientes por anorexia, edentulismo (mais freqüente em idosos de faixa etária mais avançada) levando a ingestão de alimentos muitas vezes pobres em nutrientes, mas de mais fácil deglutição (Shuman, 1998) e/ou utilização de medicamentos que podem interferir na absorção de vitaminas (Clark *et al.*, 1987; Trovato *et al.*, 1991).

A não existência de diferença significativa no retinol plasmático por sexo em idosos é confirmada por dados da *Ten State Nutrition Survey* e NHANES I e II, que mostraram que a diferença de concentração de Vit A no plasma entre homens e mulheres são reduzidas com a idade (DHEW, 1973; DHEW, 1979; FDA, 1985). Por exemplo, em NHANES I a diferença em média da concentração de vitamina A no plasma entre homens e mulheres foi de 0,11 mg/L para as idades de 18-44 anos e 0,06 mg/L para 45-74 anos (FDA, 1985). Yearick *et al.* (1980) também demonstraram não haver diferença na concentração de Vit A no plasma de idosos e idosas de 63-96 anos.

Ainda são desenvolvidos poucos estudos no Brasil para avaliação de níveis sangüíneos de Vit A em adultos e idosos. Tal fato ocorre em função desses grupos não serem considerados vulneráveis, como é o caso dos pré-escolares, escolares e adolescentes que apresentam requerimentos maiores para o crescimento enquanto seus estoques são inferiores (Trópia, 2002).

Com relação ao estado nutricional, idosos com sobrepeso apresentaram valores médios de Vit A significativamente superiores aos idosos magros. Isso pode ser devido ao fato da Vit A ser lipossolúvel e ter sua absorção aumentada na presença de dieta hiperlipídica (Dimitrov *et al.*, 1988), além disso, praticamente não há eliminação de retinol do organismo, porque o fígado apresenta elevada capacidade de armazenamento (Beiture *et al.*, 2003a,b).

Idosos hipertensos apresentaram níveis médios de Vit A significativamente maiores que idosos não hipertensos, não sendo encontrado dados na literatura que corroborem este achado. No entanto, ao ser realizada a análise de proporções cruzadas entre hipertensão

arterial (HA), obesidade e categorias da Vit A, foram observadas diferenças significativas entre HA e Vit A; Obesidade e Vit A e também entre HA e Obesidade, indicando, portanto, que a associação entre Vit A e hipertensão é devida ao fator de confusão existente entre hipertensão e obesidade, por ser esta última fator de risco comprovado para a hipertensão arterial (Hubert *et al.*, 1983; Kaplan, 1998; Ryan *et al.*, 1994). A associação entre HA e a Vit A existe em função da confusão entre HA e Vit A, isto é, indivíduos com sobrepeso são mais hipertensos e indivíduos com sobrepeso possuíam níveis de Vit A mais elevados (Figura 20).

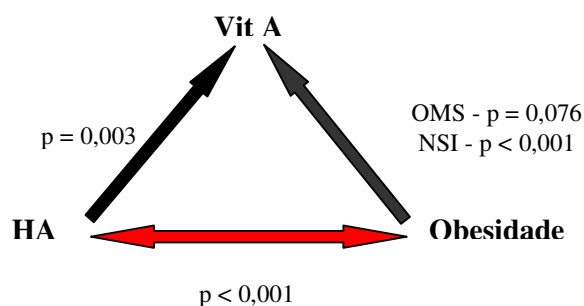


Figura 20. Vit A como fator de confusão de risco para HA.

6.3. Vitamina E

Foi observado um baixo percentual de idosos com níveis séricos de Vit E considerados como deficiente e tóxico (0,6% e 0,8% respectivamente). Pouco é conhecido a respeito dos níveis séricos de Vit E da população brasileira e de suas associações com variáveis demográficas, clínicas e nutricionais (IBGE, 2004a). A deficiência de Vit E não é freqüente mesmo em pessoas que vivem com dietas relativamente pobres dessa vitamina (Bender, 1992; McLaren *et al.*, 1993; Traber *et al.*, 1990) e a toxicidade parece também ser muito baixa (Rimm *et al.*, 1993; Stampfer *et al.*, 1993).

Os valores atípicos excluídos apresentavam valores acima de 32,0 mg/L, entretanto o padrão interno utilizado não apresentou a mesma elevação, levando a sugerir que esses indivíduos poderiam estar com concentrações elevadas de tocoferol em virtude de níveis séricos transitórios influenciados pelo consumo imediato de polivitamínicos, visto que o tocoferol sanguíneo ao chegar ao fígado, é incorporado em lipoproteínas de densidade muito

baixa (VLDL) (Azzi *et al.*, 2002) e armazenado no tecido adiposo, pouco se sabendo de sua liberação deste tecido (Frei, 1991).

Não foi observada diferença significativa entre sexo e idade e valores médios de Vit E. Já para escolaridade, foi observado que idosos que estudaram, independente do número de anos, apresentaram níveis séricos de Vit E superiores. Indivíduos com nível de instrução superior por terem mais acesso à informação podem manter uma dieta mais balanceada, contendo vegetais verde-escuros, sementes oleaginosas, óleos vegetais, ovos e fígado e com isso aumentar a ingestão de Vit E.

Também foi observada associação entre níveis séricos de Vit E e renda familiar. Idosos com renda familiar superior a 4 salários mínimos possuíam níveis séricos médios de Vit E superiores aos de renda familiar inferior. Isso pode ser devido ao fato de que uma melhor condição financeira, atrelada a um maior nível de instrução, pode proporcionar a aquisição de uma dieta mais rica em nutrientes, utilização de óleos vegetais para o preparo de alimentos ao invés de gordura animal e/ou suplementação com polivitamínicos.

Não houve diferença significativa entre as médias de Vit E e o estado nutricional dos idosos, o que também é confirmado por dados da literatura, a deficiência de Vit E não é freqüente mesmo em pessoas que vivem com dietas relativamente pobres dessa vitamina (Bender, 1992; McLaren *et al.*, 1993; Traber *et al.*, 1990).

Idosos com osteoporose apresentaram níveis médios de Vit E superiores ao apresentado pelo grupo de idosos sem osteoporose ($p = 0,002$), não sendo encontrado dados na literatura que corroborem este achado. Uma possível explicação seria que osteoporose frequentemente acompanha o envelhecimento (Seeman, 2003), sendo na menopausa a sua instalação mais abrupta. Não se sabe com certeza em que idade começa a perda óssea, mas acredita-se que, entre 40 anos e a menopausa, as mulheres perdem aproximadamente 0,3% a 0,5% de sua massa de osso cortical por ano; após a menopausa, este ritmo acelera para 2% a 3% ao ano (Lucasin Jr & Lima, 1994). Após a menopausa, os ovários tornam-se inativos e ocorre mínima ou nenhuma liberação de estrogênio, coincidindo com a redução da absorção de cálcio pelo intestino, devido à baixa produção de calcitonina, hormônio que inibe a desmineralização óssea (Nieves *et al.*, 1998; Ulrich *et al.*, 1996).

Uma ingestão inadequada de cálcio e zinco também constituiu problema importante, principalmente em mulheres e idosas, dada a alta incidência de anormalidades ósseas, como osteoporose e fraturas nessa população (Michaelsson *et al.*, 2003b; Montilla *et al.*, 2004; Tucker, 1995; Willett, 1998). No entanto, ressalta-se que os estudos epidemiológicos ainda

são cautelosos quanto ao efeito protetor do cálcio dietético na ocorrência da osteoporose (Lopes *et al.*, 2005).

Como nesse estudo, não foram estudados outros micronutrientes que poderiam estar mais diretamente associados à osteoporose, pode ter acontecido uma possível associação indireta entre Vit E e osteoporose, mas que no entanto não temos como elucidar a partir dos nossos resultados, devendo portanto esse achado ser mais bem investigado.

Idosos hipertensos apresentaram níveis médios de Vit E significativamente superiores ao apresentado pelo grupo de idosos não hipertensos. No entanto, ao ser realizada a análise de proporções cruzadas entre hipertensão arterial, obesidade e categorias da Vit E, foram observadas diferenças significativas entre HA e Vit E; HA e Obesidade e uma tendência não significativa da Vit E de aumentar com o peso, o que pode indicar que a associação entre Vit E e hipertensão é devida ao fator de confusão existente entre hipertensão e obesidade, por ser esta última, fator de risco comprovado para a hipertensão arterial (Hubert *et al.*, 1983; Kaplan, 1998; Ryan *et al.*, 1994). A associação entre HA e a Vit E existe em função da confusão entre HA e Vit E, isto é, indivíduos com sobrepeso são mais hipertensos e indivíduos com sobrepeso possuíam níveis de Vit E mais elevados (Figura 21).

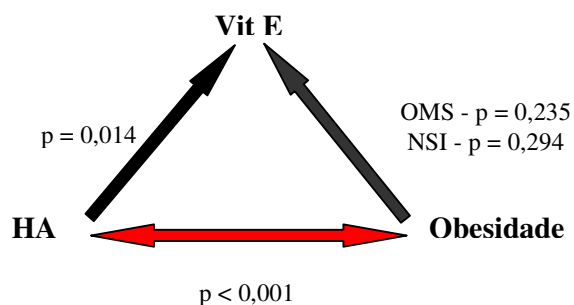


Figura 21. Vit E como fator de confusão de risco para HA.

Associação semelhante entre problemas de coluna e Vit E é devida a associação entre obesidade e problemas de coluna, onde idosos obesos forçam mais a coluna, tendo normalmente mais problemas que idosos eutróficos ou magros. A dor articular é um sintoma muito freqüente e agravante em indivíduos com excesso de peso, por acarretar sobrecarga mecânica aos ossos e às articulações, desempenhando importante papel na patogênese, nas manifestações clínicas e na evolução das doenças musculoesqueléticas (Radominski, 1998) (Figura 22).

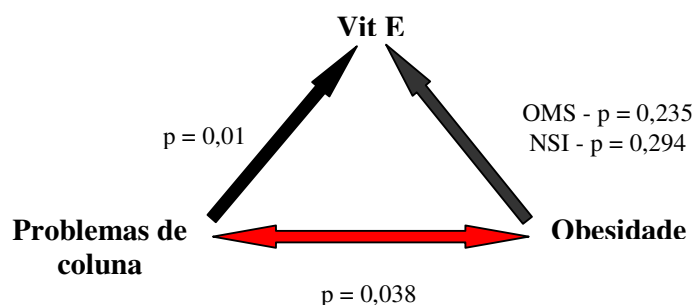


Figura 22. Vit E como fator de confusão de risco para problemas de coluna.

Foi também observada uma associação entre níveis séricos médios inferiores de Vit E no grupo com problemas de coluna, em função da associação existente entre problemas de coluna e osteoporose, isto é, nessa população de idosos 86,8% dos indivíduos com osteoporose apresentavam problemas de coluna, contra apenas 43,4% naqueles que não tinham osteoporose ($p < 0,001$) (dados não mostrados). A incidência de fraturas vertebrais por osteoporose freqüentemente levam a um colapso vertebral tardio, à cifose e a dor persistente (podendo atingir níveis intoleráveis), significando perda de qualidade de vida e com limitação das atividades diárias (Garfin *et al.*, 2001; Szejnfeld, 2000). Estima-se que dois terços dos pacientes com fraturas por osteoporose não irão procurar por atendimento médico (Cortet *et al.*, 1999; Tamayo-Orozco *et al.*, 1997).

Observou-se uma maior proporção de idosos com angina com níveis baixos de Vit E ($p = 0,011$) sugerindo que a Vit E poderia funcionar possivelmente como um fator de proteção para angina como demonstram alguns trabalhos listados na literatura do efeito protetor do tocoferol para DCV (Antoniades *et al.*, 2003; Azzi *et al.*, 2003; Brigelius-Flohe *et al.*, 2002; Hathcock *et al.*, 2005; Kaul *et al.*, 2001; Lee *et al.*, 2005; Losonczy *et al.*, 1996; Munteanu *et al.*, 2004; Ricciarelli *et al.*, 2001; Rimm *et al.*, 1993; Salonen *et al.*, 2000; Stampfer *et al.*, 1993; Stephens *et al.*, 1996; Zingg & Azzi, 2004). A Vit E previne o dano oxidativo celular pela inativação de radicais livres e espécies reativas de oxigênio (Munteanu *et al.*, 2004), sendo o principal antioxidante das membranas celulares e das LDL (Fürst, 1996) e, de acordo com a hipótese oxidativa da aterosclerose, a inibição da oxidação da LDL seria um dos mecanismos pelos quais a Vit E interfere na aterogênese (Esterbauer *et al.*, 1991; Wu *et al.*, 1999). A Vit E também pode diminuir a velocidade de agregação plaquetária, reduzir os sintomas da angina e a incidência de ataque cardíaco (Ferns & Lamb, 2004; Márques *et al.*, 2003; Veja-López, 2003).

No entanto, os episódios de angina foram auto-referidos pelos entrevistados. Os mesmos poderiam estar em dieta com restrição lipídica por indicação médica, diminuindo assim o estoque de Vit E visto que a concentração plasmática do α -tocoferol é dependente da capacidade de transporte das LDL, a prática de reduzir o colesterol e os triglicérides, limitando a ingestão de gorduras da dieta ou com o uso de estatinas, pode também limitar o transporte de Vit E (Frei, 1991), levando a um possível fator de confusão.

Através de estudos observacionais se conclui que indivíduos que consomem antioxidantes através da dieta têm um menor risco de infarto do miocárdio ou acidente vascular encefálico. No entanto, apesar do entusiasmo inicial para suplementação como preventivo, os estudos clínicos controlados, aleatorizados, duplo-cegos, placebo-controle e meta-análises, o consumo de vitaminas como suplementos da dieta não tem mostrado efeitos benéficos na diminuição do risco cardiovascular ou os resultados são inconsistentes (Asplund, 2002; Brown & Crowley, 2005; De Gaetano, 2001; Hu, 2003; Kushi *et al.*, 1996; Lonn *et al.*, 2005; *US Preventive Services Task Force*, 2003; Vivekananthan *et al.*, 2003; Yusuf, 2000) sendo que alguns estudos demonstram associação deletéria do tocoferol, como o aumento de eventos vasculares hemorrágicos ou alterações negativas no perfil de lipídeos (Esterbauer *et al.*, 1991; Vivekananthan *et al.*, 2003), indicando que, sob determinadas condições, o α -tocoferol poderia agir como um pró-oxidante (Upston *et al.*, 1999a).

A eficiência dos antioxidantes está relacionada à produção de radicais livres, à potência e concentração, expressão gênica e fatores desconhecidos. Além disso, a capacidade total de antioxidantes é afetada pela dieta, fumo, atividade física, hormônios, idade, estresse, meio ambiente e estilo de vida. Há a necessidade de expandir o conhecimento na relação entre a dieta e os antioxidantes em indivíduos saudáveis e as mudanças ocorridas durante o desenvolvimento do stress oxidativo em condições pré-patológicas (Serafini, 2006). Todos esses argumentos implicam que a eficiência da Vit E contra a aterosclerose pode ser limitada por outros fatores (Neuzil *et al.*, 2001).

Na verdade, os pesquisadores ainda não conseguiram explicações comprovadas justificando os diferentes resultados dos estudos randomizados para os estudos de observação. Acredita-se que a curta duração da maioria dos estudos de intervenção (cinco anos ou menos) associada à grande quantidade de medicamentos ingerida pelos participantes portadores de DCV pode obscurecer os verdadeiros efeitos da Vit E. O acompanhamento mais longo dos participantes de alguns estudos randomizados associado a estudos de intervenção em pessoas saudáveis poderia esclarecer, nos próximos anos, a conexão entre a Vit E e as DCV (Willett, 2001).

Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia, não há estudos randomizados, controlados e com número suficiente de pacientes que demonstrem a prevenção de eventos clínicos relacionados à aterosclerose com suplementações com antioxidantes como, por exemplo, as vitaminas E, C ou beta-caroteno. Não há evidência de que suplementos de vitaminas antioxidantes previnam manifestações clínicas da aterosclerose, portanto esses não são recomendados. Alimentação rica em frutas e vegetais diversificados fornece doses apropriadas de substâncias antioxidantes, que certamente contribuirão para a manutenção da saúde (IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, 2007).

A avaliação dos níveis sanguíneos em apenas um determinado momento pode não fornecer subsídio para afirmar que o indivíduo mantém a ingestão de alimentos ricos nas vitaminas por período suficiente para reduzir o risco de DCNT. Apesar de não ter sido encontrada associação significativas entre níveis séricos das vitaminas A e E, é recomendável que sejam feitos outros estudos sobre o tema, incluindo uma população maior e avaliando o consumo alimentar e os níveis séricos destas vitaminas por período de tempo superior, pois como foi observado uma única avaliação, em se tratando de vitaminas lipossolúveis, provavelmente é insuficiente para confirmar tal associação.

Apesar de alguns estudos randomizados com β -caroteno e Vit E não terem evidenciado efeito preventivo nas DCV, Willett (2001) acredita que existam duas hipóteses para esses vieses: agentes antioxidantes isolados não conseguiriam o mesmo efeito das frutas e vegetais, que contêm na realidade um “pacote de antioxidantes” e, além disso, talvez seja possível que intervenções randomizadas sejam curtas demais para a atuação dos antioxidantes, especialmente nos que já são portadores de doenças cardíacas. No entanto, cada vez mais se confirma que dietas ricas em substâncias antioxidantes podem prevenir ou limitar a gravidade das DCV, ainda que haja controvérsias no uso de antioxidantes isolados (Willett, 2001).

Vale ressaltar que as condições de saúde de um idoso dependem do estilo de vida que ele adotou bem antes de passar dos 60 anos. Modificações nos hábitos alimentares e a prática de exercícios físicos podem ter grande influência sobre a qualidade e expectativa de vida reduzindo ou retardando mudanças e doenças que surgem nesta fase da vida (Chernoff, 2001). O estilo de vida saudável pode mudar esta trajetória natural e conseqüentemente, o ritmo do envelhecimento do organismo.

6.4. Controle interno e externo da população estudada

Ao analisar a distribuição da população que realizou a dosagem de vitaminas A e E em relação à que não analisou, não foi encontrado diferença significativa quanto à idade. Foi observada diferença significativa quanto ao sexo na população submetida à análise de vitaminas A e E; no entanto, essa diferença foi de apenas 5,6% a mais de mulheres em relação aos homens, não tendo relevância que justifique nenhum viés de seleção. Estes dados nos levam a concluir que a população que realizou a dosagem de vitaminas A e E é semelhante à população idosa total da cidade de Bambuí.

Quanto ao controle externo, essa população apresentou-se semelhante à população brasileira quanto às variáveis sócio-demográficas sexo (IBGE, 2002a), idade (IBGE, 2007b) e escolaridade (IBGE, 2002a) e ao estado nutricional (Acuña & Cruz, 2004; Coitinho *et al.*, 1991; Tavares & Anjos, 1999). A prevalência das variáveis clínicas também foi semelhante às encontradas pela PNAD 2003 e em outros inquéritos de investigação auto-referidos realizados no Brasil (Barros *et al.*, 2006; Brasil, 2002-2003; Firmo *et al.*, 2003; Frazão & Naveira, 2006; Lima-Costa *et al.*, 2007). Em relação a outros países, houve semelhança quanto ao sexo (IBGE, 2002a) e estado nutricional (Acuña & Cruz, 2004).

6.5. Fatores relacionados à contradição entre os níveis de vitaminas determinados pela CLAE e os valores estimados pelo QSFA

Ao contrário do observado em nosso estudo, Lopes *et al.* (2005) em Bambuí, observaram que alguns nutrientes apresentaram-se abaixo da adequação para praticamente toda a população, como fibras e Vit E (100% para ambas); zinco e Vit A (99,8% para ambos); cálcio (98%); carboidratos (97,5%); vitaminas B6 (94,9%) e C (93,8%).

Segundo Lopes *et al.* (2005) o alto consumo de frações lipídicas em Bambuí constitui problema importante de saúde pública, associado à baixa ingestão de fibras, zinco e vitaminas antioxidantes pode contribuir para a maior ocorrência de doenças cardiovasculares, cânceres e

outras enfermidades nessa população (Castro *et al.*, 2004; Fung *et al.*, 2001; Javed *et al.*, 2003; Willett, 1998).

Uma possível explicação para essas contradições foram os diferentes métodos empregados para aferir os níveis dessas vitaminas. Lopes *et al.* (2005) utilizou o QSFA para aferir os níveis desses micronutrientes. A baixa adequação no consumo de alguns nutrientes, principalmente micronutrientes, segundo esse autor, poderia estar relacionada às limitações de tabelas de composição de alimentos, como sua pouca validade e confiabilidade, além da ausência de informações relativas às preparações de alimentos. O método utilizado no inquérito alimentar também deve ser calibrado e/ou validado para cada população, a fim de evitar a ocorrência de erros de estimação (Lopes *et al.*, 2005). Outro problema deste método é um possível viés de memória tão frequentemente observado durante a aplicação destes questionários. Daí a necessidade de se associar quando se emprega esta metodologia, outras formas de aferir o consumo, como o Registro Alimentar.

Em relação à dosagem realizada pela CLAE deve-se considerar a interferência dos depósitos hepáticos, que podem interferir nos níveis séricos transitórios dessas vitaminas, visto que estas estão sob controle homeostático refletindo alterações apenas quando estão muito baixas ou muito altas (Mahan & Stump, 2000; Silveira, 1996). Um outro fator que pode ter interferência seria ingestão de polivitamínicos previamente à coleta sanguínea. Vliet *et al.* (2001) encontrou um pico máximo de Vit A, no plasma, após 6 horas de administração de 15 mg de suplemento oral de Vit A. Portanto, faz-se necessário uma análise de níveis séricos de vitaminas e a realização de um recordatório 24h alimentar e terapêutico a fim de avaliar uma possível interferência da ingestão desses micronutrientes nesses níveis séricos.

Possíveis limitações destes métodos que fazem os estudos ainda serem contraditórios.

7. CONCLUSÃO

-
- A distribuição da vitamina A e E na população idosa de Bambuí foi normal com médias iguais a $0,82 \pm 0,32$ mg/L e $13,56 \pm 6,92$ mg/L, respectivamente.
 - A deficiência de vitamina A e E foi observada em 0,2 e 0,6%, respectivamente, no entanto, frente à essa baixa prevalência, foi observada uma tendência de maior frequência do grupo sem escolaridade.
 - Os níveis altos de vitamina A e E e tóxicos de vitamina E observados foram, respectivamente, 44,2, 8,3 e 0,8%, predominando no grupo populacional com nível superior de escolaridade.
 - Os níveis de vitamina A aumentaram significativamente com o aumento da adiposidade; o mesmo não ocorreu com vitamina E.
 - Hipertensos tiveram níveis mais elevados de vitamina A do que normotensos. Mas como a frequência de hipertensão arterial foi maior nos obesos e estes apresentaram níveis elevados de vitamina A, este evento se constituiu em um fator de confusão para a associação hipertensão e vitamina A.
 - Hipertensos tiveram níveis mais elevados de vitamina E do que normotensos, sendo que nestes o nível sérico médio (14,15 mg/L) foi significativamente maior do que o observado nos normotensos (12,79 mg/L). Mas como a frequência de hipertensão arterial foi maior nos obesos, este evento se constituiu em um fator de confusão para a associação hipertensão e vitamina E.
 - O mesmo se observa em relação a problemas de coluna e o excesso dessa vitamina.
 - A associação entre problemas de coluna e deficiência de vitamina E ocorreu em função do fator de confusão com a osteoporose.
 - Através deste estudo foi possível perceber que não há associação direta entre estes micronutrientes e estes agravos à saúde, com exceção da angina, onde a

vitamina E associou-se possivelmente como um fator de proteção antioxidante. No entanto, deve-se considerar a possibilidade de uma possível associação a um menor consumo de gorduras, provavelmente por indicação médica.

8. BIBLIOGRAFIA

Acuña K, Cruz T. Avaliação do Estado Nutricional de Adultos e Idosos e Situação Nutricional da População Brasileira. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.48, n.3, jun, 2004.

Agostini SB. Nutrição e envelhecimento-como garantir a qualidade de vida daqueles que envelhecem? **Nutrição em Pauta**, São Paulo, v.8, p.13-18, set/out, 2000.

Almeida FF, Barreto SM, Couto BRGM, Starling CEF. Fatores preditores da mortalidade e de complicações per-operatórias graves em cirurgia de revascularização do miocárdio. **Arq Bras Cardiol**, v.80, p.51-60, 2003.

Ambrósio CLB, Siqueira Campos FAC, Faro ZP. Carotenóides como alternativa contra a hipovitaminose A. **Rev Nutr**, Campinas, v.19, n.2, mar/apr, 2006.

American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. **Vitamins. In: Pediatric Nutrition Handbook**. USA: AAP Press., 5ª ed., p.339-365, 2004.

American Heart Association. AHA Scientific Statement. Dietary guidelines. Revision 2000. **A statement for health care professionals from the nutrition committee of the American Heart Association**, v.102, p.2284-2299, 2000.

Anderson D. Antioxidant defences against reactive oxygen species causing genetic and other damage. **Mutation Research**, Amsterdam, v.350, n.1, p.103-108, 1996.

Antoniades C, Tousoulis, D, Tentolouris C, Toutouzas P, Stefanadis C. Oxidative stress, antioxidant vitamins and atherosclerosis. **From basic research to clinical practice. Herz**, v.28(7), p.628-638, 2003.

Arab L, Steck S. Lycopene and cardiovascular disease. **Am J Clin Nutr**, v.71 (6), p.1691-1695, 2000.

Asplund K. Antioxidant vitamins in the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. **J Intern Med**, v.251, p.372-392, 2002.

Azzi A, Gysin R, Kempna P, Ricciarelli R, Villacorta L, Visarius T, Zingg, JM. The role of alpha-tocopherol in preventing disease: from epidemiology to molecular events. **Mol. Aspect Med**, v.24 (6), p.325-336, 2003.

Azzi A, Ricciarelli R, Zingg JM. Non-antioxidant molecular functions of α -tocopherol (vitamin E). **FEBS Letters**, v.519, p.8-10, 2002.

Bagi Z, Cseko C, Toth E, Koller. A vascular signaling by free radicals. Oxidative stress-induced dysregulation of arteriolar wall stress and blood pressure in hyperhomocysteinemia in prevented by chronic vitamin C treatment. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v.285, p.2277-2283, 2003.

Barreiros ALBS, David JM, David JP. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Quím Nova**, São Paulo, v.29, n.1, jan/feb, 2006.

Barreto SM, Passos VMA, Firmo JOA, Guerra HL, Vidical PG, Lima-Costa MFF. Hypertension and clustering of cardiovascular risk factors in a community in Southeast Brazil

- The Bambuí Health and Ageing Study. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.6(7), p.576-581, 2001.

Barros MBA *et al.* Desigualdades sociais na prevalência de doenças crônicas no Brasil, PNAD-2003. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v.11, n.4, out/dez, 2006.

Bartali BRD, Frongillo EA, Guralnik JM, Stipanuk MH, Allore HG, Cherubini A, Bandinelli S, Ferrucci L, Gill TM. Serum Micronutrient Concentrations and Decline in Physical Function Among Older Persons. **JAMA**, v.299(3), p.308-315, 2008.

Batista ES, Costa AGV, Pinheiro-Sant'ana HM. Adição da vitamina E aos alimentos: implicações para os alimentos e para a saúde humana. **Rev Nutr**, Campinas, v.20, n.5, set/out, 2007.

Beaglehole R, Saracci R, Panico S. Cardiovascular diseases: causes, surveillance and prevention. **Int J Epidemiol**, v.30, p.1-4, 2001.

Beck AM, Ovesen L, Osler M. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and the "Determine Your Nutritional Health" Checklist (NSI Checklist) as predictor of morbidity and mortality in an elderly Danish population. **Br J Nutr**, v.81, p.31-36, 1999.

Beiture PE, Duarte G, Morais EM, Quintana SM, Vannucchi H. Deficiência da vitamina A e associações clínicas: revisão. **Arch Latinoam de Nutr**, v.53, p.1-17, 2003a.

Beiture PE, Duarte G, Quintana SM, Figueiró-Filho EA, Vannucchi H. Hipovitaminose A: cofator clínico deletério para o homem. **Medicina**, Ribeirão Preto, v.36, p.5-15, 2003b.

Bender DA. Vitamin E: tocopherols and tocotrienols. In: **Nutritional Biochemistry of the vitamins**. Cambridge: Cambridge University Press, cap.4, p.87-105, 1992.

Bendich A, Langseth L. Safety of vitamin A. **Am J Clin Nutr**, v.49, p.358-371, 1989.

Bianchi MLP, Antunes LMG. Radicais Livres e os principais Antioxidantes da Dieta. **Rev Nutr**, Campinas, v.12 (2), p.123-130, mai/ago, 1999.

Bianchini R, Penteado MVC. Vitamina E. In: **Vitaminas: aspectos nutricionais, bioquímicos, clínicos e analíticos**. Barueri: Manole, p.23-164, 2003.

Biesalski HK. Free radical theory of aging. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v.5, p.5-10, 2002.

Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and metaanalysis. **JAMA**, v.297(8), p.842-857, 2007.

Bonomo E, Caiaffa WT, César CC, Lopes ACS, Lima-Costa MF. Consumo alimentar da população adulta segundo perfil sócio-econômico e demográfico: Projeto Bambuí. **Cad Saúde Pública**, v.19, p.1461-1471, 2003.

Brasil. Decreto n.1.948 de 4 de julho de 1996. Regulamenta a Lei n.8.842, de 4 de janeiro, que dispõe sobre a política nacional do idoso, e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, v.128, p.12277-12279, Seção 1, 1996.

Brasil. Inquérito Domiciliar sobre Comportamentos de Risco e Morbidade Referida de Doenças e Agravos não Transmissíveis. **Brasil, 15 capitais e Distrito Federal 2002–2003**. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/inquerito/docs/isquemicas_coracao.pdf>. Acesso em 22 jun. 2008.

Brasil. Lei n.8.842 de 4 de Janeiro de 1994. Dispõe sobre a política nacional do idoso, cria o Conselho Nacional do Idoso e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, v.132, n.3, p.77, Seção 1, 1994.

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Inquérito Domiciliar sobre Comportamentos de Risco e Morbidade Referida de Doenças e Agravos Não-Transmissíveis: Brasil, 15 Capitais e Distrito Federal, 2002-2003**. Rio de Janeiro, 2004a.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Vitamina A Mais: Programa Nacional de Suplementação de Vitamina A: Condutas Gerais/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2004b.

Brigelius-Flohe R, Kelly FJ, Salonen JT, Neuzil J, Zingg JM, Azzi A. The European perspective on vitamin E: current knowledge and future research. **Am J Clin Nutr**, v.76(4), p.703–716, 2002.

Brown BG, Crowley J. Is there any hope for vitamin E? **JAMA**, v.293(11), p.1387-1390, 2005.

Brown KM, Morrice PC, Duthie GG. Erythrocyte vitamin E and plasma ascorbate concentrations in relation to erythrocyte peroxidation in smokers and non-smokers: dose-response of vitamin E supplementation. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.65, p.496-502, 1997.

Buettner GR. The pecking order of free radicals and antioxidants: lipid peroxidation α -tocopherol, and ascorbate. **Arch Biochem Biophys**, v.300, p.535-543, 1993.

Burri BJ. Beta-carotene and human health: a review of current research. **Nutr Res**, v.17, p.547-580, 1997.

Burton GW, Ingold KU. β -carotene: An unusual type of lipid antioxidant. **Science**, v.224, p.569-573, 1984.

Cabrera MAS, Jacob Filho W. Obesidade em idosos; prevalência, distribuição e associação com hábitos e co-morbidades. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, 2001.

Campos MTF, Monteiro JBR, Ornelas APRC. Fatores que afetam o consumo alimentar e a nutrição do idoso. **Rev Nutr**, v.13(3), p.157-165, 2000.

- Campos MTF. **Efeitos da suplementação alimentar em idosos**. Viçosa, 1996. 119p. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) - Universidade Federal de Viçosa, 1996.
- Carlsson GE. Masticatory efficiency: the effect of age, the loss of teeth and prosthetic rehabilitation. **Int Dent J**, v.34(2), p.93-97, jun, 1984.
- Castro L, Freeman BA. Reactive oxygen species in human health and disease. **Nutrition**, v.17, p.161-165, 2001.
- Castro LCV, Franceschini SCC, Priore SE, Pelúzio MCG. Nutrição e doenças cardiovasculares: os marcadores de risco em adultos. **Rev Nutr**, v.17, p.369-377, 2004.
- Center for Food Safety and Applied Nutrition, Food and Drug Administration, US Department of Health and Human Services. **Assessment of the vitamin A nutritional status of the US population based on data collected in the Health and Nutrition Examination Surveys**. Washington, DC: FDA, (FDA 223-84-2059.), 1985.
- Cerqueira FM, Gennari MA, Augusto O. Antioxidantes dietéticos: controvérsias e perspectivas. **Quim. Nova**, v.30, n.2, p.441-449, 2007.
- Cerutti PA. Oxy-radicals and cancer. **Lancet**, London, v.344, n.8926, p.862-863, 1994.
- Chagas MHC, Flores H, Campos FACS, Santana RA, Lins ECB. Teratogenia da vitamina A. **Rev Bras Saúde Matern Infant**, v.3, p.247-52, 2003.
- Chernoff R. Nutrition and health promotion in older adults. **J Gerontol a Biol Med Sci**, v.2, n.2, p.47-53, 2001.
- Clark JH, Russel GJ, Fitzgerald JF, Nagamori KE. Serum beta-carotene, retinol, and alpha-tocopherol levels during mineral oil therapy for constipation. **American Journal of Diseases of Children**, Chicago, v.141, n.11, p.1210-1212, 1987.
- Clark SF. The biochemistry of antioxidants revisited. **Nutr Clin Prac**, v.17, p.5-17, 2002.
- Cohen MV. Free radicals in ischemic and reperfusion myocardial injury: is this time for clinical trials? **Ann Intern Med**, v.111, p. 918-931, 1989.
- Coitinho DC, Leão MM, Recine E, Sichieri R. Condições nutricionais da população brasileira: Adultos e idosos. **Pesquisa nacional sobre saúde e nutrição**. Brasília: INAN, Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição, 1991.
- Collins CH, Braga GL *et al.* **Introdução a Métodos Cromatográficos**. Campinas: UNICAMP. 279 p, 1995.
- Contreras GO, Mier GM, Zúñiga RA, Ceccatelli AP. Antioxidantes y aterosclerosis. **Revista de Endocrinología y Nutrición**, v.12(4), p.199-206, 2004.
- Cook CG, Andrews JM, Jones KL *et al.* The effects of small intestinal infusion on appetite and pyloric motility are modified by age. **Am J Physiol**, v.273, p.755-761, 1997.

Cortet B, Cotten A, Boutry R, Flipo RM, Duquesnoy B, Chastanet P, Delcambre B. Percutaneous vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures: an open prospective study. **J Rheumatol**, v.26(10), p.2222-2228, 1999.

Coutsoudis A, Broughton M, Coovadia HM. Vitamin A supplementation reduces measles morbidity in young African children: a randomized, placebo-controlled double blind trial. **Am J Clin Nutr**, v.54, p.890-895, 1991.

Coutsoudis A, Kiepiela P, Coovadia HM. Vitamin A supplementation enhances specific IgG antibody levels and total lymphocyte numbers while improving morbidity in measles. **Pediatr Infect Dis J**, v.11, p.203-209, 1992.

Cunha DF, Cunha SF, Unamuno MR, Vannucchi H. Serum levels assessment of itamin A, E, C, B2 and carotenoids in malnourished and non-malnourished hospitalized elderly patients. **Clin Nutr**, v.20(2), p.167-170, 2001.

De Gaetano G. Low dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk a randomized trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Preventive Project. **Lancet**, p.357-389, 2001.

Degani ALG, Cass QB, Vieira PC. Cromatografia um breve ensaio. **Química Nova na Escola**. Cromatografia, n.7, mai, 1998.

Devaraj S, Li D, Jialal I. The effects of alpha tocopherol supplementation on monocyte function: Decreased lipid oxidation, interleukin 1 - secretion, and monocyte adhesion to endothelium. **J Clin Invest**, v.98, p.756-763, 1996.

Dimitrov NV, Meyer C, Wery DE, Chenoweth W, Michelakis A, Malone W *et al.* Bioavailability of betacarotene in humans. **Am J Clin Nutr**, v.48(2), p.298-304, 1988.

Diniz AS. Combate à deficiência de vitamina A: linhas de ação e perspectivas. **Rev Bras Saúde Materno Infantil**, v.1(1), p.31-36, 2001.

Diplock AT, Charleux JL, Crozier-Willi G, Kok FJ, Rice-Evans C, Roberfroid M *et al.* Functional food science and defence against reactive oxidative species. **Bri J Nutr**, v.80(1), p.77-112, 1998.

Dunkerson JA. **O atendimento ao paciente odontogerátrico**. p.1-9, 1990. Disponível em: <www.odontologia.com.br/artigos.asp?id=202&idesp=1&ler=s>. Acesso em 15 jul 2008.

Duthie GG, Bellizzi MC. Effects of antioxidants on vascular health. **Br Med Bull**, v.55(3), p.568-577, 1999.

Engstrom EM, Anjos LA. Déficit estatural nas crianças brasileiras: relação com condições sócio-ambientais e estado nutricional materno. **Cad Saúde Pública**, v.15(3), p.559-67, 1999.

Esterbauer H, Rotheneder MD, Striegel G, Waeg G. Role of vitamin E in preventing the oxidation of low-density protein. **Am J Clin Nutr**; v.53, p.314-321, 1991.

Estrebauer H, Zollner H, Shaur RJ. Membrane Lipid Peroxidation. **CRC Press: Boca Raton**, 1990.

Fernandes TFS, Diniz AS, Cabral PC, Oliveira RS, Lola MMF, Silva SMM, Kolsteren P. Vitamin A deficiency among preschool children attending public day care centres of Recife: biochemical and dietetic indicators. **Rev Nutr**, v.18(4), p.471-480, July/Aug, 2005.

Ferns GAA, Lamb DJ. What does the lipoprotein oxidation phenomenon mean? **Biochem Soc Trans**, v.32, p.160-163, 2004.

Ferraz IS, Daneluzzi JC, Vannucchi H, Jordão Jr. AA, Ricco RG, Del Ciampo LA, Martinelli Jr. CE, Engelberg AAA, Bonilha LRCM, Custódio VIC. Prevalência da carência de ferro e sua associação com a deficiência de vitamina A em pré-escolares. **J Pediatr**, Rio J, v.81, p.169-174, 2005.

Feskanich D, Singh V, Willett WC, Colditz GA. Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women. **JAMA**, v.287, p.47-54, 2002.

Filho JMC, Ramos LR. Epidemiologia do envelhecimento no Nordeste do Brasil: resultados de inquérito domiciliar. **Rev Saúde Pública**, v.33(5), p.445-453, 1999.

Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. **Nature**, v.408, p.239-247, 2000.

Firmo JOA, Barreto SM, Lima-Costa MF. The Bambuí Health and Aging Study (BHAS): factors associated with the treatment of hypertension in older adults in the community. **Cad Saúde Pública**, v.19, p.817-827, 2003.

Firmo JOA, Uchoa E, Lima-Costa MF. Projeto Bambuí: fatores associados ao conhecimento da condição de hipertenso entre idosos. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.20(2), p.512-521, mar/abr, 2004.

Frazão P, Naveira M. Prevalência de osteoporose: uma revisão crítica. **Rev. bras. Epidemiol**, São Paulo, v.9, n.2, jun, 2006.

Frei B. Ascorbic acid protects lipids in human plasma and low-density lipoprotein against oxidative damage. **Am J Clin Nutr**, v.154, p.1113-1118, 1991.

Freudenheim JL, Johnson NE, Smith EL. Relationships between usual nutrient intake and bone-mineral content of women 35–65 years of age: Longitudinal and cross-sectional analysis. **Am J Clin Nutr**, v.44, p.863-876, 1986.

Fuchs FD, Moreira LB, Moraes RS, Bredemeier M, Cardozo SC. Prevalência da hipertensão arterial sistêmica e fatores associados na região urbana de Porto Alegre. Estudo com base populacional. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.63(6), p.473-479, 1995.

Fung TT, Rimm EB, Spiegelman D, Rifai N, Tofler GH, Willett WC *et al.* Association between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk. **Am J Clin Nutr**, v.73, p.61-67, 2001.

- Fürst P. The role of antioxidants in nutritional support. **Proc Nutr Soc**, v.55, p.945-961, 1996.
- Gale CR, Ashurst HE, Powers HJ, Martyn CN. Antioxidant vitamin status and carotid atherosclerosis in the elderly. **Am J Clin Nutr**, v.74(3), p.402-408, 2001.
- Galeazzi MAM, Domene SMA, Sichieri R. Estudo multicêntrico sobre consumo alimentar. **Cadernos de Debate**, 47 Suppl, 1997.
- Garfin SR, Yuan HA, Reiley MA. New technologies in spine: kyphoplasty and vertebroplasty for the treatment of painful osteoporotic compression fractures. **Spine**, v.26(14), p.1511-1515, 2001a.
- Gey KF. Vitamins E plus C and interacting conutrients required for optimal health. **Biofactors**, Oxford, v.7, n.1/ 2, p.113-174, 1998.
- GHANA VAST Study Team. Vitamin A supplementation in northern Ghana: effects on clinic attendances, hospital admissions and child mortality. **Lancet**, v.342, p.7-12, 1993.
- Goyns MH. The biology of aging. **Mech Aging Dev**, v.123, p.727, 2002.
- Graat JM, Schouten EG, Kok FJ. Effect of daily vitamin E and multivitamin mineral supplementation on acute respiratory tract infections in elderly persons: a randomized controlled trial. **Journal of the American Medical Association**, v.288, p.715-721, 2002.
- Guinazi M. **Tocoferóis e tocotrienóis em hortaliças, ovos e óleos vegetais utilizados em restaurantes comerciais** (Dissertação). Viçosa: Universidade Federal de Viçosa, 2004.
- Halliwell B, Aeschbach R, Lölinger J, Aruoma OI. The characterization on antioxidants. **Food and Chemical Toxicology**, Oxford, v.33, n.7, p.601-617, 1995.
- Halliwell B, Gutteridge JMC, Cross CE. Free radicals, antioxidants, and human disease where are we now? **J Lab Clin Med**, v.119, p.598-620, 1992.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*, 5ª ed., **Clarendon Press**, Oxford, 1999.
- Halliwell B. Antioxidants in human health and disease. **Annu Rev Nutr**, v.16, p.33-50, 1996.
- Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? **Lancet**, v.344, p.721-724, 1994.
- Halliwell B. Oxidative stress, nutrition and health. **Free Radical Res**, v.25, p.57-74, 1996.
- Halliwell B. Oxygen and nitrogen are pro-carcinogens. Damage to DNA by reactive oxygen, chlorine and nitrogen species: measurement, mechanism and the effects of nutrition. **Mutat Res**, v.443(1-2), p.37-52, 1999.
- Halliwell B. The antioxidant paradox. **Lancet**, v.355, p.1179-1180, 2000.

Harrison D, Griendling K, Landmesser U *et al.* Role of oxidative stress in atherosclerosis. **Am J Cardiol**, v.91(3A), p.7-11, 2003.

Hathcock JN *et al.* Evaluation of vitamin A toxicity. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.52, p.183-202, 1990.

Hathcock JN, Azzi A, Blumberg J, Bray T, Dickinson A, Frei B, Jialal I, Johnston CS, Kelly FJ, Kraemer K. Vitamins E and C are safe across a broad range of intakes. **Am J Clin Nutr**, v.81(4), p.736-745, 2005.

Hathcock JN. Vitamins and minerals: efficacy and safety. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.66, p.427-437, 1997.

Hauache OM *et al.* Vitamina E, Soro. In: Hauache OM *et al.* **Manual de Exames Fleury. Centro de Medicina Diagnóstica**. São Paulo, 725p., p.496, 2003.

Hayden KM, Welsh-Bohmer KA, Wengreen HJ, Zandi PP, Lyketsos CG, Breitner JC. Risk of mortality with vitamin E supplements: the Cache County study. **Am J Med**, v.120(2), p.180-184, 2007.

Hayflick L. **Como e porque envelhecemos**. Rio de Janeiro: Campus, 366p, 1996.

Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. **Lancet**, v.360, p.23-33, 2002.

Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Huttunen JK, Hartman AM, Haapakoski J, Malila N, Rautalahti M, Ripatti S, Maenpaa H, Teerenhovi L, Koss L, Virolainen M, Edwards BK. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in controlled trial. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v.90, n.6, p.440-446, 1998.

Hennekens CH, Buring JE, Manson JE *et al.* Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. **N Engl J Med**, v.334, p.1145-1149, 1996.

Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Roussel AM, Arnaud J, Richard MJ, Malvy D, Paul-Dauphin A, Briancon S, Favier A. Background and rationale behind the SU.VI. MAX study, a prevention trial using nutritional doses of a combination of antioxidant vitamins and minerals to reduce cardiovascular diseases and cancers. **International Journal for Vitamins and Nutrition Research**, Bern, v.68, n.1, p.3-20, 1998.

Heudi O *et al.* Simultaneous quantification of vitamins A, D3 and E in fortified infant formulae by liquid chromatography-mass spectrometry. **Journal of Chromatography**, v.1022, p.115-123, 2004.

Holbrook NJ, Ikeyama S. Age-related decline in cellular response to oxidative stress: links to growth factor signaling pathways with common defects. **Biochem Pharmacol**, v.64, p.999-1005, 2002.

Holt G, Khaw KT, Reid DM, Compston JE, Bhalla A, Woolf AD, Crabtree NJ, Dalzell N, Wardley-Smith B, Lunt M, Reeve J. Prevalence of osteoporotic bone mineral density at the hip in Britain differs substantially from the US over 50 years of age: implications for clinical densitometry. **British Journal of Radiology**, v.75, p.736-742, 2002.

Horwitt MK. Critique of the requirement for vitamin E. **Am J Clin Nutr**, v.73, n.6, p.1003-1005, 2001.

Houtkooper LB, Ritenbaugh C, Aickin M, Lohman TG, Going SB, Weber JL, Greaves KA, Boyden TW, Pamenter RW, Hall MC. Nutrients, body composition and exercise are related to change in bone mineral density in premenopausal women. **J Nutr**, v.125, p.1229-1237, 1995.

Hu FB. Plant-based foods and prevention of cardiovascular disease: an overview. **Am J Clin Nutr**, 78 Suppl, p.544-551, 2003.

Hubert HB, Feinleib M, Mcnamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. **Circulation**, v.67, p.968-977, 1983.

Husain, SR, Cillard J, Cillard P. Hydroxy radical scavenging activity of flavonoids. **Phytochemistry**, v.26, p.2489-2492, 1987.

Institute of Medicine (IOM). **Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc**. Washington, DC: National Academy Press, p.65-126, 2001.

Institute of Medicine. **Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids**. Washington (DC): National Academy Press, 2000.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo demográfico de 1991**. Rio de Janeiro: IBGE, 1992.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo demográfico de 2000**. Rio de Janeiro: IBGE, 2002b.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo demográfico de 2007**. Rio de Janeiro: IBGE, 2007a.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Perfil dos idosos responsáveis pelos domicílios no Brasil 2000**. Rio de Janeiro: IBGE, 2002a.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa de orçamentos familiares - POF 2002-2003**. Rio de Janeiro, 2004a.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Projeção da População do Brasil**, 2004b. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=207&id_pagina=1>. Acesso em 09 de set 2008.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Síntese de Indicadores Sociais 2006. Série Estudos & Pesquisas**. Rio de Janeiro, 2006.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Síntese de Indicadores Sociais. Uma análise das condições de vida da população brasileira 2007. Série Estudos & Pesquisas.** Rio de Janeiro, 2007b.

IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v.88, abr, 2007.

Jacob R.A. The integrated antioxidant system. **Nutrition Research**, New York, v.15, n.5, p.755-766, 1995.

Javed Y, Wasim J, Shahab A. Helicobacter pylori infection and micronutrient deficiencies. **World J Gastroenterol**, v.9, p.2137-2139, 2003.

Jelliffe DB. The assessment of nutrition states of the community, **World Health Organization**, Geneva, 1996.

JNC. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High BP. **Archives of Internal Medicine**, v.153, p.154-183, 1993.

Johnson EJ. The role of carotenoids in human health. **Nutr Clin Care**, v.5(2), p.56-65, 2002.

Kannel WB, Wilson PW. Comparison of risk profiles for cardiovascular events: implications for prevention. **Arc Intern Med**, v.42, p.39-66, 1997.

Kaplan NM. Obesity in hypertension: effects on prognosis and treatment. **J Hypertension**, 16 Suppl, p.35-37, 1998.

Kaul, N., Devaraj, S., Jialal, I., 2001. Alpha-tocopherol and atherosclerosis. **Exp Biol Med**, Maywood, v.226(1), p.5-12, 1998.

Kilsztajn S, Rossbach A C, Bozzini M, Carmo M S N, **Serviços de Saúde, Gastos e Envelhecimento da População Brasileira.** XIII Encontro da Associação Brasileira de Estudos Populacionais, Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil, nov, 2002.

Krasinski SD, Russell RM, Otradovec CL, Sadowski JA, Hartz SC, Jacob RA, McGandy RB. Relationship of vitamin A and vitamin E intake to fasting plasma retinol, retinol-binding protein, retinyl ester, carotene, alpha-tocopherol, and cholesterol among elderly people and young adults: Increased plasma retinyl esters among vitamin A-supplement users. **Am J Clin Nutr**, v.49, p.112-120, 1989.

Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ et al. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. **N Engl J Med**, v.334, p.1156-1162, 1996.

Lee BL *et al.* High-performance liquid chromatographic method for routine determination of vitamins A and E and β -carotene in plasma. **Journal of Chromatography**, v.581, p.41-47, 1992.

Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. **JAMA**, v.294(1), p.56-65, 2005.

Lessa I *et al.* Simultaneidade de fatores de risco cardiovascular modificáveis na população adulta de Salvador-Brasil. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v.16, p.131-137, 2004.

Li E, Norris AW. Structure/function of cytosolic vitamin A-binding proteins. **Annu Rev Nutr**, v.16, p.205, 1996.

Lima-Costa MF, Guerra HL, Barreto SM, Guimarães RM. Diagnóstico da situação de saúde da população idosa brasileira: um estudo da mortalidade e das internações hospitalares públicas. **Inf Epidemiol SUS**, v.9, p.23-41, 2000a.

Lima-Costa MF, Loyola Filho AI, Matos DL. Tendências nas condições de saúde e uso de serviços de saúde entre idosos brasileiros: um estudo baseado na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (1998, 2003). **Cad Saúde Pública**, v.23, n.10, p.2467-2478, out, 2007.

Lima-Costa MFF, Uchoa E, Guerra HL, Firmo JOA, Vidigal PG, Barreto SM. The Bambuí Health and Ageing Study (BHAS): methodological approach and preliminary results of a population-based cohort study of the elderly in Brasil. **Rev Saúde Pública**, v.34(2), p.126-135, 2000b.

Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderl. **Primary Care**, v.21(1), p.55-67, 1994.

Lloyd JK. The Importance of vitamin E in Human Nutrition. **Acta Paediatr Scand**, v.179, p.6-11, 1990.

Lonn E, Bosch J, Yusuf S, Sheridan P, Pogue J, Arnold JM, Ross C, Arnold A, Sleight P, Probst.eld J *et al.* Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. **JAMA**, v.293(11), p.1338-1347, 2005.

Lopaczynski W, Zeisel SH. Antioxidants, programmed cell death, and cancer. **Nutr Res**, v.21, p.295-307, 2004.

Lopes ACS, Caiaffa WT, Sichieri R, Mingoti AS, Lima-Costa MF. Consumo de nutrientes em adultos e idosos em estudo de base populacional: Projeto Bambuí. **Cad Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.21(4), p.1201-1209, jul/ago, 2005.

Lopes RE, Ramos KS, Bressani CC, Arruda IK, Souza AI. Anemia and hipovitaminosis in postpartum women seen at the Women's Care Center of the Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira - IMIP: a pilot study. **Rev Bras Saude Mater Infant**, 6 suppl, p.63-68, mai, 2006.

Lopez AD. Assessing the burden of mortality from cardiovascular diseases. **World Health Stat Q**, v.46, p.91-96, 1993.

Losonczy KG, Harris TB, Havlik RJ. Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of all-cause and coronary heart disease mortality in older persons: the Established Population for Epidemiologic Studies of the Elderly. **Am J Clin Nutr**, v.64, p.190-196, 1996.

Lucasin Jr R, Lima WL. Osteoporose: exercício como prevenção e tratamento. **Arscvrandi: A Revista da Clínica Médica**, p.28-36, 1994.

Machado-Coelho GLL. **Fatores geo-ambientais, sócio-demográficos e nutricionais associados à leishmaniose tegumentar americana: estudo epidemiológico no Vale do Rio Doce**. Tese apresentada ao Departamento de Parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, 1999.

Mahan LK, Stump SE. What is a vitamin? In: **KRAUSE'S. Food Nutrition, & Diet Therapy**. W.B. 10^a ed., Saunders Company, p.68-109, 2000.

Márquez M, Yépez C, Sutil-Naranjo R, Rincón M. Vitaminas E y A. Aspectos básicos y su importancia en la Aterosclerosis. **Ediciones CDCH**. Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela, p. 35-45, 2003.

Martin A, Foxall T, Blumberg JB, Meydani M. Vitamin E inhibits low density lipoprotein-induced adhesion of monocytes to human aortic endothelial cells in vitro. **Arterioscl Thomb Vasc Biol**, v.17, p.429-36, 1997.

Marucci MFN. Equilíbrio nutricional na terceira idade. In: **Congresso Nacional, Alimentos e Equilíbrio Nutricional: Perspectivas para o século XXI**, SBAN, São Paulo, v.3, p.35-36, 1993.

May, W. **Micronutrient Laboratory Equipment Manual**. UNICEF, New York, 1996.

McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. **Am J Med**, v.108, p.652-659, 2000.

McGee DL. Body mass index and mortality: a meta analysis based on person level data from twenty-six observational studies. **Ann Epidemiol**, v.15, p.87-97, 2005.

McLaren DS *et al.* Fat soluble vitamins. In: Garrow JS, James WPT, eds. **Human nutrition and dietetics**. Edinburgh, Churchill Livingstone, p.208-238, 1993.

McLaren DS, Frigg M. Sight and Life Guidebook on Vitamin A Deficiency Disorders (VADD). 2^a ed. **Basel: Task Force Sight and Life**, 2001.

Meirelles RS *et al.* Vitamina A. In: Meirelles RS *et al.* **Manual de Exames Hermes Pardini 2006/2007. Instituto Hermes Pardini Patologia Clínica**. Ed. Lastro, p.229, 2006.

Melhus H, Michaelsson K, Kindmark A, Bergstrom R, Holmberg L, Mallmin H, Wolk A, Ljunghall S. Excessive dietary intake of vitamin A is associated with reduced bone mineral density and increased risk for hip fracture. **Ann Intern Med**, v.129, p.770-778, 1998.

Meydani M. Effect of functional food ingredients: vitamina E modulation of cardiovascular disease and immune status in the elderly. **Am J Clin Nutr**, v.71, n.6, p.1665-1668, 2000.

Michaelsson K, Lithell H, Vessby B, Melhus H. Serum retinol levels and risk of fracture. **N Engl J Med**, v.348, p.287-294, 2003a.

Michaelsson K, Melhus H, Bellocco R, Wolk A. Dietary calcium and vitamin D intake in relation to osteoporotic fracture risk. **Bone**, v.32, p.694-703, 2003b.

Miller III ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Metaanalysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. **Ann. Intern. Med.**, v.142(1), p.37-46, 2005.

Mitchell CO & Lipschitz DA. Detection of protein-calorie malnutrition in the elderly. **Am J Clin Nutr**, v.35, p.398-406, 1982.

Monsen ER. Dietary reference intakes for the antioxidant nutrients: vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. **J Am Diet Assoc**, v.100, n.6, p.637-640, 2000.

Monteiro CA. Velhos e novos males da saúde no Brasil: a evolução do país e de suas doenças. **HUCITEC/NUPENS**, São Paulo, p.17-30, 2000.

Montilla RNG, Aldrighi JM, Marucci MFN. Relação cálcio/proteína da dieta de mulheres no climatério. **AMB Rev Assoc Méd Bras**, v.50, p.52-54, 2004.

Moreno P, Salvadó V. Determination of eight water and fat-soluble vitamins in multi-vitamin pharmaceutical formulations by high-performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography**, v.870, p.207-215, 2005.

Morley JE, Silver AJ. Review: anorexia in the elderly. **Neurobiol Aging**, v.9, p.9-16, 1988.

Munteanu A, Zingg JM, Azzi A. Anti-atherosclerotic effects of vitamin E: myth or reality? **J Cell Mol Med**, v.8(1), p.59-76, 2004.

Muntwyler J et al. Vitamin supplement use in a low-risk population of US male physicians and subsequent cardiovascular mortality. **Arch Intern Med**, v.162, p.1472-1476, 2002.

Murphy SP, Subar AF, Block G. Vitamin E intakes and sources in the United States. **Am J Clin Nutr**, v.52(2), p.361-367, 1990.

Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. **Lancet**, v.349, p.1498-1504, 1997a.

Murray CJL, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. **Lancet**, v.349, p.1269-1276, 1997b.

Nagao M. The effects of aging on mastication. **Nutrition Reviews**, New York, v.50, n.12, p.434-437, 1992.

Najas MS, Andrezza R, Souza ALM, Sachs A, Guedes LRS, Ramos LR, Tudisco ES. Padrão alimentar de idosos de diferentes estratos sócio-econômicos residentes em localidade urbana da Região Sudeste, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.28, n.3, p.187-191, 1994.

Nascimento AL, Diniz AS, Arruda IKG. Deficiência de vitamina A em idosos do Programa de Saúde da Família de Camaragibe, PE, Brasil. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición**, v.57, n.3, 2007.

National High Blood Pressure Education Program Working Group. National High Blood Pressure Education Program Working Group in the Elderly. **Hypertension**, v.23, p.275-285, 1994.

Neuzil J, Weber C, Kontush A. The role of vitamin E in atherogenesis: linking the chemical, biological and clinical aspects of the disease. **Atherosclerosis**, v.157, p.257-283, 2001.

Nieves JW, Komar L, Cosman F, Lindsay R. Calcitonin potentiates the effect of estrogen and calcitonin on bone mass: review and analysis. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v.67, p.18-24, 1998.

Niki E, Nogushi N, Tsuchihashi H; Gotoh N. Interaction among vitamin C, vitamin E, and β -carotene. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v.62, n.6, p.1322-1326, 1995.

Nilson A, Piza J. Food fortification: a toll for fighting hidden hunger. **Food Nutr Bull**. v.19(1), p.49-60, 1998.

Nogués R. Factores que afectan la ingesta de nutrientes en el anciano y que condicionan su correcta nutrición. **Nutrición Clínica**, v.15, n.2, p.39-44, 1995.

Núcleo de Estudos em Saúde Pública e Envelhecimento (NESPE). **Projeto Bambuí: Um estudo de base populacional sobre o envelhecimento**. Disponível em: <http://www.cpqrr.fiocruz.br:81/nespe/NESPE_Portuguese/bambui_p.php>. Acesso em 21 jun 2008.

O'Keefe JH, Nelson J, Harris WB. Life-style change for coronary artery disease. **Postgrad Med**, v.99, n.2, p.89-106, 1996.

Odin AP. Vitamins as antimutagens: advantages and some possible mechanisms of antimutagenic action. **Mutation Research**, Amsterdam, v.386, n.1, p.39-67, 1997.

Olson JA. Adverse effects of large doses of vitamin A and retinoids. **Semin Oncol**, v.10, p.290-293, 1983.

Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. (CARET) **N Engl J Med**, v.334, p.1150-1155, 1996.

Osganian SK, Stampfer MJ, Rimm E, Spiegelman D, Manson JE, Willett WC. Dietary carotenoids and risk of coronary artery disease in women. **Am J Clin Nutr**, v.77(6), p.1390-1399, 2003.

Otero U, Rozenfeld S, Gadelha A, Carvalho M. Mortalidade por desnutrição em idosos, região sudeste do Brasil, 1980-1997. **Rev Saúde Pública**, v.36(2), p.141-148, 2002.

Palafox NA, Gamble MV, Dancheck B, Ricks MO, Briand K, Semba RD. Vitamin A deficiency, iron deficiency, and anemia among preschool children in the Republic of the Marshall Islands. **Nutrition**, v.19, p.405-408, 2003.

- Perissinotto E, Pisent C, Sergi G, Grigoletto F, Enzi G. Anthropometric measurements in the elderly: Age and gender differences. **Br J Nutr**, v.87, p.177-186, 2002.
- Persson B, Tunell R, Ekengren K. Chronic vitamin A intoxication during the first half year of life. **Acta Paediatr Scand**, v.54, p.49-60, 1965.
- Pesquisa Nacional por Amostras de Domicílio (PNAD). **IBGE. 2003.** <http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=370&id_pagina=1>. Acesso em 21 jun 2008.
- Pietta P. Flavonoids as antioxidants. **J Nat Prod**, v.63, p.1035-1042, 2000.
- Pompella A. Biochemistry and histochemistry of oxidant stress and lipid peroxidation. **International Journal of Vitamin and Nutrition Research**, Bern, v.67, n.5, p.289-297, 1997.
- Poulsen HE, Prieme H, Loft S. Role of oxidative DNA damage in cancer initiation and promotion. **European Journal of Cancer Prevention**, Oxford, v.7, n.1, p.9-16, 1998.
- Quian H, Sheng M. Simultaneous determination of fat-soluble vitamins A, D and E and provitamin D2 in animal feeds by one-step extraction and high-performance liquid chromatography analysis. **J Chromatography A**, v.825, p.127-133, 1998.
- Radominski, SC. Obesidade e doenças músculo-esqueléticas. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.38, n.5, p. 275-278, set/out, 1998.
- Ramakrishnan U, Hill ID. Assessment and control of vitamin A deficiency disorders. **J Nutr**, v.132, p.2947-2953, 2002.
- Ramalho RA, Flores H, Saunders C. Hipovitaminose A no Brasil: um problema de saúde pública. **Rev Panam Salud Publica**, v.12(2), p.117-122, 2002.
- Ramalho RA, Saunders C, Daniesl A, Natalizi DA, Cardoso LO, Accioly E. Serum retinol levels in school children 7 to 17 years old in Rio de Janeiro, Brazil. **Rev Nutr**, out/dec, v.17(4), p.461-468, 2004.
- Rapola J *et al.* Randomised trial of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. **Lancet**, v.349, p.1715-1720, 1997.
- Reddy KS, Yusuf S. Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries. **Circulation**, v.97, p.596-601, 1998.
- Ricciarelli R, Zingg JM, Azzi A. Vitamin E: protective role of a Janus molecule. **FASEB J**, v.15(13), p.2314-2325, 2001.
- Riemersma RA *et al.* Risk of angina pectoris and plasma concentrations of vitamins A, C, and E and carotene. **Lancet**, v.337, p.1-5, 1991.

-
- Riley, P.A. Free radicals in biology: oxidative stress and the effects of ionizing radiation. **International Journal of Radiation Biology**, London, v.65, n.1, p.27-33, 1994.
- Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A *et al.* Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. **N Engl J Med**, v.328, p.1450-1456, 1993.
- Rodrigues RSM. **Carotenóides com atividade pró-vitáminica A de hortaliças folhosas e suas alterações com o cozimento** (Dissertação de mestrado). São Paulo: Faculdade de Ciências, 1988.
- Rodríguez GP. Funciones de la vitamina E en la nutrición humana. **Rev Cubana Aliment Nutr**, v.11(1), p.46-57, 1997.
- Rodriguez-Amaya DB. Assessment of the provitamin A contents of foods: the Brazilian experience. **J Food Comp Anal**, v.9(3), p.196-230, 1996.
- Rodriguez-Amaya DB. Carotenoids and food preparation: the retention of provitamin A carotenoids in prepared, processed, and stored foods. **John Snow Inc/OMNI Project**, 88p, 1997
- Roe DA. Therapeutic significance of drug-nutrient interactions in the elderly. **Pharmacological Reviews**, Baltimore, v.36, n.2, p.109, 1984b.
- Rohde CM, Manatt M, Clagett-Dame M, DeLuca HF. Vitamin A antagonizes the action of vitamin D in rats. **J Nutr**, v.129, p.2246-2250, 1999.
- Roncada MJ. A missão do professor de primeiro grau na prevenção da hipovitaminose A. **Rev Bras Saude Esc**, v.2(3/4), p.57-62, 1992.
- Roncada MJ. Vitaminas Lipossolúveis. In: Dutra-de-Oliveira JE, Marchini JS. Ciências Nutricionais. São Paulo: **Sarvier**, p.167-189, 1998.
- Rosales FJ, Jang JT, Piñero DJ, Erikson KM, Beard JL, Ross AC. Iron deficiency in young rats alters the distribution of vitamin A between plasma and liver and between hepatic retinol and retinyl esters. **J Nutr**, v.129, p.1223-1228, 1999.
- Ross AC. Vitamin A and retinoids. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, eds. **Modern Nutrition in Health and Disease**, 9ª ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, p.305-328, 1999.
- Roy P, Kulkarni AP. Oxidation of ascorbic acid by lipoxygenase: effect of selected chemicals. **Food Chemical Toxicology**, Oxford, v.34, n.6, p.563-570, 1996.
- Rudd P. Clinicians and patients with hypertension: unsettled issues about compliance. **J Am Heart Assoc**, v.130, p.572-579, 1995.
- Russel RM. Changes in gastrointestinal function attributed to aging. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v.55, n.6, p.1203-1207, 1992.

Ryan AS, Roche AF, Wellens R, Guo S. Relationship of blood pressure to fatness and fat patterning in mexican american adults from the hispanic health and nutrition examination survey (HHANES,1982-1984). **Coll Antropol**, v.18, p.89-99, 1994.

Sacks GS, Dearman K, Replogle WH, Cora VL, Meeks M, Canada T. Use of subjective global assessment to identify nutrition-associated complications and death in geriatric long-term care facility residents. **Am Col Nutr**, v.19, p.570-577, 2000.

Salonen JT, Nyyssonen K, Salonen R, Lakka HM, Kaikkonen J, Porkkala-Sarataho E, Voutilainen S, Lakka TA, Rissanen T, Leskinen L *et al.* Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) study: a randomized trial of the effect of vitamins E and C on 3-year progression of carotid atherosclerosis. **J Intern Med**, v.248(5), p.377-386, 2000.

Sampaio LR. Avaliação nutricional e envelhecimento. **Rev Nutr**, Campinas, v.17(4), p.507-514, out/dez, 2004.

Sano M, Ernesto C, Thomas RG. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. **N Engl J Med**, v.336, p.1216-1222, 1997.

Seeman E. Physiology of aging. Invited review: Pathogenesis of osteoporosis **J Appl Physiol**, v.95, p.2142-2151, 2003.

Seifried HE, Anderson D E, Fisher FEI, Milner JA. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v.18, p.567-579, 2007.

Semba RD. The role of vitamin A and related retinoids in immune function. **Nutr Rev**, v.56(1), p.38-48, 1998.

Serafini M. Dietary vitamin E and T cell-mediated function in the elderly: effectiveness and mechanism of action. **Int J Neurosc**, v.18(4-5), p.401-410, 2000.

Serafini M. The role of antioxidants in disease prevention. Nutrition and coexisting disease. **Medicine**, v.34, n.12, p.533-535, 2006.

Setiadia DH. Vitamin E models. Shortened side chain models of a, b, g and d tocopherol and tocotrienol: a density functional study. **J Mol Struct**, v.637, p.11-26, 2003.

Shiratori T. Uptake, storage and excretion of chylomicra-bound 3H alpha-tocopherol by the skin of the rat. **Life Sciences**, v.14, p.929-935, 1974.

Shuman JM. Nutrição no envelhecimento. In: Mahan LK, Stump SE. **Alimentos, nutrição e dietoterapia**. 9ª ed. São Paulo: Roca, Cap.14, p.293-312, 1998.

Sies H, Stahl W. Vitamins E and C, β -carotene and other carotenoids as antioxidants. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v.62, n.6, p.1315-1321, 1995.

Sies H. Strategies of antioxidant defence. Review. **European Journal of Biochemistry**, Berlin, v.215, n.2, p.213- 219, 1993.

Silva SR, Mercadante AZ. Composição de carotenóides de maracujá-amarelo (*Passiflora edulis flavicarpa*) in natura. **Cienc Tecnol Aliment**, v.22, p.254-258, 2002.

Silveira AS, Figueiredo JF, Jordão-Jr A, De Unamuno Mdo R, Rodrigues M, Vannucchi H. Malnutrition and hypovitaminosis A in AIDS patients. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.32(2), p.119-124, 1999.

Silveira SA. **Avaliação antropométrica e dos níveis plasmáticos de vitamina A em indivíduos infectados pelo HIV-1 em pacientes com SIDA** (Dissertação de Mestrado). Ribeirão Preto: Departamento de Clínica Médica - Moléstias Infecciosas e Tropicais da USP, 1996.

Simpson KL. Relative value of carotenoids as precursors of vitamin A. **Proc Nutr Soc**, v.42(1), p.7-17, 1983.

Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN. **Registro de informações do estado nutricional das famílias no SISVAN - módulo de gestão municipal**. Dados dez/2007. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sisvan/cnv/acom_BR.def>. Acesso em 22 jun 2008.

Snyder LR, Kirkland JJ *et al*. Practical HPLC Method Development. New York, NY: **Jhon Wiley & Sons, Inc.**, 1997.

Sohal RS, Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction, and aging. **Science**, v.273, p.59-63, 1996.

Sokol RJ. Vitamin E deficiency and neurologic disease. **Annual Review of Nutrition**, v.8, p.351-373, 1988.

Sommer A, Davidson FR. Assessment and Control of Vitamin A Deficiency: The Anney Accords. **J Nutrition**, v.132(95), p.2845-2850, 2002.

Sommer A, West Jr KP. Vitamin A deficiency: health, survival and vision. **Oxford University Press**, New York, 1996.

Sommer A. Treatment of corneal xerophthalmia with topical retinoic acid. **Am J Ophthalmol**, v.95, p.349-352, 1993.

Sommer A. Xerophthalmia and vitamin A status. **Progr Retinol Eye Res**, v.17, p.9-31, 1998.

Stahl W, Sies H. Antioxidant defence: vitamins E and C and carotenoids. **Diabetes**, New York, Suppl 2, v.46, p.14-18, 1997.

Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. **N Engl J Med**, v.328, n.20, p.1444-1449, 1993.

Stephens NG, Parsons S, Schofield PM *et al.* Randomized controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). **Lancet**, v.347, p.781-786, 1996.

Subar AF, Krebs-Smith SM, Cook A, Kahle LL. Dietary sources of nutrients among US children, 1989-1991. **Pediatrics**, v.102(4), p.913-923, 1998.

Szejnfeld VL. Osteoporose: diagnóstico e tratamento. **Sarvier**, São Paulo, p. 63-73, 2000.

Tamayo-Orozco J, Arzac-Palumbo P, Peon-Vidales H, Mota-Bolfeta R, Fuentes F. Vertebral fractures associated with osteoporosis: patient management. **Am J Med**, v.103(2A), p.44-48, 1997.

Tavani A, Gallus S, Negri E, Parpinel M, La Vecchia C. Dietary intake of carotenoids and retinol and the risk of acute myocardial infarction in Italy. **Free Radic Res**, v.6, p.659-664, 2006.

Tavares EL, Anjos LA. Perfil antropométrico da população idosa brasileira. Resultados da Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição. **Cad Saúde Pública**, v.15(4), p.759-768, 1999.

Tenenhouse A, Joseph L, Kreiger N, Poliquin S, Murray TM, Blondeau L, Berger C, Hanley DA, Prior JC; CaMos Research Group. Canadian Multicentre Osteoporosis Study. Estimation of the prevalence of low bone density in Canadian women and men using a population-specific DXA reference standard: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). **Osteoporos Int**, v.11(10), p.897-904, 2000.

The Alpha-Tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. **N Engl J Med**, v.330, p.1029-1035, 1994.

The Nutrition Screening Initiative. Incorporating Nutrition Screening and Interventions into Medical Practice. A Monograph for Physicians. Washington DC: American Academy of Family Physicians. The American Dietetic Association. **National Council on Aging Inc**, 1994.

Thérond P, Bonnefont-Rousselot D, Davit-Spraul A, Conti M, Legrand A. Biomarkers of oxidative stress: an analytical approach. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v.3, p.373-384, 2000.

Thinker A. The social implications of an aging population. **Mech Aging Dev**, v.123(7), p.729-735, 2002.

Thurnham DI, McCabe GP, Northrop-Clewes CA, Nestel P. Effects of subclinical infection on plasma retinol concentrations and assessment of prevalence of vitamin A deficiency: meta-analysis. **Lancet**, v.362, p.2052-2058, 2003.

Traber MG *et al.* Impaired ability of patients with familial isolated vitamin E deficiency to incorporate a-tocopherol into lipoproteins secreted by the liver. **Journal of Clinical Investigation**, v.85, p.397-407, 1990.

Traber MG. Vitamin E: too much or not enough? **Am J Clin Nutr**, v.73(6), p.987-998, 2001.
Trindade IS, Heineck G, Machado JR, Ayzemberg H, Formighieri M, Crestane M. Prevalência da hipertensão arterial sistêmica na população urbana de Passo Fundo (RS). **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.71(2), p.127-130, 1998.

Trópia, MAS. **Fatores Predisponentes para Deficiência de Vitamina A em Escolares da área rural de Novo Cruzeiro, Minas Gerais**. (Tese de Doutorado). Belo Horizonte: Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, 2002.

Trovato A, Nuhlicek DN, Midtling JE. Drug-nutrient interactions. **American Family Physician**, Kansas City MO, v.44, n.5, p.1651-1658, 1991.

Tucker LK. Micronutrient status and aging. **Nutr Rev**, v.53 Suppl, p.9-15, 1995.

Turley CP, Brewster MA. HPLC Method for the Simultaneous Measurement of Vitamins A and E. In: Pesce AJ, Kaplan LA. **Methods in Clinical Chemistry**. The C V Mosby Company, St. Louis, Missouri, USA, p.587-590, 1987.

Ulrich CM, Georgio CC, Snow-Harter CM, Gillis DE. Bone mineral density in mother-daughter pairs: Relations to lifetime exercise, lifetime milk consumption, and calcium supplements. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v.63, p.72-79, 1996.

Upston JM, Karjalainen A, Bygrave FL, Stocker R. Efflux of hepatic ascorbate: a potential contributor to the maintenance of plasma vitamin C. **Biochem J**, v.342, p.49-56, 1999b.

Upston JM, Terentis AC, Stocker R. Tocopherol-mediated peroxidation of lipoproteins: implications for vitamin E as a potential antiatherogenic supplement. **FASEB J**, v.13, p.977-994, 1999a.

US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service. **Ten-State Nutrition Survey, US 1968-1970**. Washington, DC: DHEW, (DHEW Publication # [HSM] 72-8130, 8132, 8133 and 8134), 1973.

US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service. **Dietary intake findings: US 1971-1974**. (Vital health statistics series 11 #202 [DHEW Publication #77-1647], 1979.

US Preventive Services Task Force. Routine vitamin supplementation to prevent cancer and cardiovascular disease: Recommendations and rationale. **Ann Intern Med**, v.139(1), p.51-55, 2003.

Vannucchi H, Cunha DF, Bernardes MM, Unamuno MR. Serum levels of vitamin A, E, C and B2, carotenoid and zinc in hospitalized elderly patients. **Rev Saude Publica**, v.28(2), p.121-126, 1994.

Vega-López S, Devaraj S, Jialal I. Oxidative stress and antioxidant supplementation in the management of diabetic cardiovascular disease. **J Invest Med**, v.52(1), p.24-32, 2004.

Veras RP. País jovem com cabelos brancos: a saúde do idoso no Brasil. **Relume Dumará**, Rio de Janeiro, p.9-224, 1994.

Vijayaraghavan K, Radhalah G, Prakasam BS. Effect of massive dose vitamin A on morbidity and mortality in indian children. **Lancet**, v.2, p.1342-1345, 1990.

Visioli F, Keaney Jr. JF, Halliwell B. Antioxidants and cardiovascular disease; panaceas or tonics for tired sheep? **Cardiovasc Res**, v.47(3), p.409, 2000.

Vivekananthan DP *et al.* Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomized trials. **Lancet**, v.361, p.2017-2023, 2003.

Vliet, TV *et al.* Retinoic Acid Metabolites in Plasma Are Higher after Intake of Lisver Paste Compared with a Vitamin A Supplement in Women. **J Nutr**, v.131, p.3197-3203, 2001.

Waldeck AR, Stocker R. Radical-initiated lipid peroxidation in low density lipoprotein: insights obtained from kinetic modeling. **Chem Res Toxicol**, v.9, p.954-964, 1996.

Weijl NI, Cleton FJ, Osanto S. Free radicals and antioxidants in chemotherapy-induced toxicity. **Cancer Treatment Reviews**, London, v.23, n.4, p.209-240, 1997.

Weinet BT, Timiras LS. Physiology of aging. Invited Review: Theories of aging. **J Appl Physiol**, v.95, p.1706-1716, 2003.

World Health Organization. Indicators for assessing Vitamin A Deficiency and their application in monitoring and evaluating intervention programmes. **Micronutrient series, WHO/NUT/96.10**, Geneva, 1996

World Health Organization. **Obesity: Prevention and Managing: The Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity**, Geneva, 3-5 June, 1997.

World Health Organization. **Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry**. WHO Technical Report Series 854, Geneva, 1995.

World Health Organization. **The World Health Report**, Geneva, 1998.

World Health Organization. **Vitamin and mineral requirements in human nutrition**. FAO/WHO expert consultation, Bangkok, Thailand, 21-30 Sept, 1998. WHO, Geneva, 2004.

Willet WC, Stampfer MJ. What vitamins should I be taking, doctor? **N Engl J M**, v.345(25), p.1819-1824, 2001.

Willett WC. Eat, drink and be healthy. **Simon & Schuster**, New York, 299p, 2001.

Willett WC. Nutritional epidemiology. **Oxford University Press**, New York, 1998.

Wilson MMG, Morley JE. Physiology of aging: Invited Review: aging and energy balance. **J. Appl Physiol**, v.95, p.1728-1736, 2003.

World Cancer Research Fund and the American Institute for Cancer research. Food, Nutrition and the prevention of cancer: A global perspective. **American Institute for Cancer Research**, Washington, 1997.

Wu D, Koga T, Martín KR, Meydani M. Effect of vitamin E on human aortic endothelial cell production of chemokines and adhesion to monocytes. **Atherosclerosis**, v.147, p.297-307, 1999.

Yamamura CM, Sullivan KM, van der haar F, Auerbach SB, Iohp KK. Risk factors for vitamin A deficiency among preschool children in Pohnpei, Federated States of Micronésia. **J Trop Pediatr**, v.50, p.16-19, 2004.

Yearick ES, Wang ML, Pias SJ. Nutritional status of the elderly: dietary and biochemical findings. **J Gerontol**, v.35, p.663-671, 1980.

Yu TW, Anderson D. Reactive oxygen species-induced DNA damage and its modification: a chemical investigation. **Mutation Research**, Amsterdam, v.379, n.2, p.201-210, 1997.

Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. **N Engl J Med**, v.342, n.3, p.154-160, 2000.

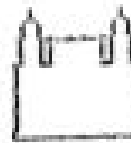
Zancul MS. Fortificação de alimentos com ferro e vitamina A. **Medicina**, Ribeirão Preto, v.37, p.45-50, 2004.

Zingg JM, Azzi A. Non-antioxidant activities of vitamin E. **Curr Med Chem**, v.11(9), p.1113-1133, 2004.

Zureik M, Galan P, Bertrais S, Mennen L, Czernichow S, Blacher J, Ducimetiere P, Hercberg S. Effects of long-term daily low-dose supplementation with antioxidant vitamins and minerals on structure and function of large arteries. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v.24(8), p.1485-1491, 2004.

9. ANEXO

Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA



CONFIDENCIAL

FIOCRUZ

Av. Brasil, 4305 - Marquês
Ca. Postal 975 - CEP 20004
Tel. (021) 290-8787 FAX:
Rio de Janeiro - RJ - BRASIL

Rio de Janeiro, 04 de novembro de 1996.

Ilustríssima Senhora
Doutora MARIA FERNANDA FURTADO DE LIMA E COSTA
DD. Chefe do Laboratório de Epidemiologia e Antropologia Médica
Centro de Pesquisas René Rachou - FIOCRUZ
Att. Prof. Dr. Naftale Katz - DD. Diretor

Senhora Pesquisadora,

Tenho a satisfação de informar a Vossa Senhoria que esta Comissão aprovou, em sua reunião de 04/11/96, o projeto de pesquisa "Projeto Bambuí: Sistemas de informações em Saúde, Diagnóstico de Saúde e Estudo Prospectivo em Idosos, com ênfase em Doenças Cardiovasculares e Aspectos Psico-Sociais".

Formulando votos de completo sucesso em sua investigação.

Atenciosamente,

Mário Antônio Sayre
MÁRIO ANTONIO SAYRE
Presidente da Comissão
de Ética de FIOCRUZ

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)