

Deficiência da vitamina A e associações clínicas: Revisão

Patrícia El Beitune, Geraldo Duarte, Edson Nunes de Moraes, Silvana Maria Quintana, Hélio Vannucchi

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo (HC-FMRPUSP). Brasil

RESUMO. Importante foco de atenção em saúde pública tem sido a avaliação de determinados micronutrientes no ser humano, em especial aqueles que se encontram associados à vulnerabilidade orgânica conseqüente ao desequilíbrio ou à deficiência desses micronutrientes. Entre os micronutrientes, a hipovitaminose A tem sido objeto de realce devido a significativa prevalência em populações de países em desenvolvimento. A vitamina A é particularmente importante para a adequada resposta orgânica ao controle das infecções. Este artigo realiza uma revisão de literatura abordando a Vitamina A, enfocando seu metabolismo e as repercussões deletérias decorrentes de sua deficiência sobre o organismo, suas manifestações no ciclo grávido-puerperal, e sua interação com a imunodeficiência humana e situações clínicas específicas.

Palavras-chaves: Deficiência de vitamina A, gestação, HIV.

SUMMARY. Vitamin A deficiency and clinical associations: A Review. An important focus of attention in Public Health has been micronutrient deficiency in human being because of the enhanced vulnerability of individuals to the effects of micronutrient deficiency or imbalance. Among all micronutrients deficiencies, vitamin A has been one of the most important public health problems, affecting a large percentage of people in developing countries. Vitamin A is particularly important for its role in the process of organism defense against infections. This article reviews comprehensively vitamin A metabolism, it highlights hypovitaminosis A relationship with pregnancy and human immunodeficiency, showing its repercussions in several clinical conditions.

Key Words: Vitamin A deficiency, pregnancy, HIV.

INTRODUÇÃO

A história da vitamina A está intrinsicamente ligada às suas aplicações clínicas, notadamente aquelas ligadas ao controle da cegueira noturna. Segundo Franco, esta afecção foi descrita pela primeira vez no Egito cerca de 1500 a.C.(1). Naquela época, entretanto, não foi associada a nenhuma deficiência dietética. A partir da segunda metade do século XIX, surgem os primeiros relatos associando algumas alterações oculares dependentes de deficiente aporte alimentar (1).

A descoberta da vitamina A ocorreu quase simultaneamente em 1913 por dois grupos independentes de pesquisadores, McCollum & Davis (2), na Universidade de Wisconsin, e Osborne & Mendel (3), na Universidade de Yale.

A observação de Steenbock (4) em 1919 de que a vitamina A contida nos vegetais variava com o seu grau de coloração confirmava sua natureza química. Adicionalmente, Moore (5) e Euler (6) demonstraram que o pigmento das plantas era uma fonte rica de vitamina A. Este pigmento foi chamado de caroteno sendo, na verdade, um *pool* de compostos com a capacidade de se transformarem em vitamina A, entre eles o α -caroteno e o β -caroteno. Por isto os compostos carotenóides são chamados de pró-vitamina A. A estrutura química tanto da vitamina A quanto do β -caroteno foram determinadas dois anos mais tarde por Karrer (7).

Estudos observacionais, em meados dos anos 70, conduziram os pesquisadores a implicar os carotenóides como agentes protetores, notadamente contra o câncer do pulmão e, posteriormente, contra uma ampla variedade de doenças crônicas (8).

Em 1981, os carotenóides, porém não a vitamina A, foram associados com quimioprofilaxia do câncer de pulmão (9). No transcorrer dos anos, porém, os estudos não confirmaram esses dados, algumas vezes obtendo, inclusive, resultados contrários aos esperados (10,11).

A deficiência subclínica dessa vitamina aumenta a morbidade e mortalidade infantil (12). No outro espectro, em idosos, obtém-se taxas de deficiência de vitamina A em torno de 13,2% e de deficiência dos carotenóides em média de 6,8% (13). Nesses pacientes, a associação da deficiência de vitamina A é sensivelmente maior em pacientes com má-nutrição protéico-calórica(14), com correspondente índice de massa corpórea reduzida, devendo-se esse fato possivelmente a reduzida ingestão alimentar, essencialmente de frutas e vegetais (15).

O presente estudo revisa objetivamente o metabolismo da vitamina A, algumas repercussões deletérias decorrentes da deficiência dessa vitamina sobre o organismo, enfatizando a hipovitaminose A no ciclo grávido-puerperal, sua interação com a imunodeficiência humana e situações clínicas específicas.

Metabolismo

Aspectos gerais

A vitamina A, também conhecida pela designação de retinol é um álcool primário, polietilênico e lipossolúvel, apresentando grande capacidade reativa. Essa vitamina é instável aos processos oxidativos e a temperaturas acima de 34°C (16). O termo vitamina A é empregado atualmente para designar todos os derivados de beta-ionona que possuam atividade biológica de retinol, exceto os carotenóides. O termo retinóide se refere ao retinol ou aos seus derivados de ocorrência natural e análogos sintéticos, que não apresentam, necessariamente, atividade semelhante à do retinol (17). Os carotenóides, por seu turno, são um grupo composto por mais de 400 substâncias diferentes, de ocorrência natural, sintetizadas por uma grande variedade de microorganismo fotossintéticos. O seu precursor comum, o fitoeno, um hidrocarboneto de 40 carbonos, é convertido em compostos mais insaturados α , β , γ e α -carotenos. Aproximadamente 50 carotenóides possuem ação biológica de vitamina A. Destes, o de maior atividade *in vivo* é o β -caroteno, um dímero do retinol. A transformação de β -caroteno em retinol é um importante processo no metabolismo dos animais, visto que os compostos carotenóides são biologicamente ativos após sua transformação em retinol, sendo seu teor no sangue em torno de 10,4 $\mu\text{mol/L}$ (17).

O ácido retinóico, um metabólito do retinol, no qual o grupo álcool sofreu oxidação, apesar de ser mais potente que o retinol na promoção da diferenciação e crescimento do tecido epitelial na deficiência da vitamina A, não apresenta a mesma eficiência na restauração da visão ou das funções reprodutivas. Adicionalmente, observa-se que muitos dos derivados retinóides, entretanto, falham em suas funções por ligarem-se a proteínas específicas que os transportam para os tecidos, onde permanecem inativos (18).

Deficiência primária de vitamina A resulta da ingestão inadequada de vitamina 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 (18-20).

Ingestão e absorção

As fontes dietéticas de vitamina A podem ser a vitamina A preformada e a pró-vitamina A, representada pelos carotenóides. O retinol só pode ser encontrado em tecidos animais, tendo como fontes alimentares principais, o fígado, o óleo de fígado de peixes, o leite integral e derivados, os ovos e as aves. Nos países desenvolvidos, considerando-se uma dieta habitual, aproximadamente 25% da vitamina A ingerida é em forma de carotenóide, enquanto 75% é

composto de vitamina A preformada (21). É provável que nos países em desenvolvimento a maior parte desta vitamina seja disponível sob a forma de carotenóides, devido às dificuldades na obtenção de alimentos de origem animal, pelas precárias condições de vida de grande parte de suas populações (17). Tomando-se em conta a nossa população, após a ingestão de β -caroteno, essencialmente de frutas e hortaliças, a absorção do retinol é realizada similarmente à das gorduras. 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 (18).

O retinol é liberado das proteínas no estômago. O produto dessa ação são os *ésteres de retinil que, no intestino delgado, são hidrolizados de novo a forma de retinol, que é absorvido mais eficientemente do que os ésteres. Por seu turno, os carotenóides são clivados dentro das células da mucosa intestinal em moléculas de retinaldeído, que posteriormente são reduzidos a retinol* (18).

Após a absorção do retinol ocorre a conjugação do mesmo ao ácido glicurônico, seguida da entrada na circulação entero-hepática onde resultam dois produtos, a esterificação do retinol originando ésteres de retinil ou a oxidação do retinol originando o ácido retinóico. Tanto os ésteres de retinil quanto o ácido retinóico serão transportados no plasma (18).

Armazenamento

O armazenamento da vitamina A é feito sob forma de ésteres de retinil. Cerca de 50-80% da vitamina 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 vitamina A, particularmente contra os riscos de deficiência durante os períodos de baixa ingestão dessa vitamina. A administração de pequenas quantidades de vitamina E aumenta o armazenamento do retinol nos tecidos (18).

A concentração sanguínea não é um guia recomendável para um estudo individual da vitamina A, mas valores baixos de retinol sanguíneo significam que o armazenamento hepático da vitamina pode estar esgotado (17,18).

Transporte e metabolismo

A vitamina A pode ser mobilizada do fígado para distribuição aos tecidos periféricos na dependência da oferta do aporte alimentar. Sendo essa deficiente, esse processo envolve a hidrólise de ésteres de retinil, fazendo com que o fígado mantenha uma concentração constante de sua forma ativa na circulação. A ligação de retinol a um transportador específico, a RBP, que circula no plasma em um complexo com transtiretina (pré-albumina), impede a excreção do complexo retinol-RBP na urina (18).

A taxa normal de retinol no plasma é de 30 a 70 µg/dl (1,04 µmol/L a 2,43 µmol/L). Porém, em indivíduos saudáveis, o retinol plasmático é mantido dentro de uma variação estreita de 1,39 a 1,73 µmol/L (40,1 a 49,9 µg/dl) em adultos e aproximadamente metade desses valores nas crianças. Visto que a síntese hepática da RBP depende da presença tanto de zinco quanto de aminoácidos e de níveis de retinol plasmático, os níveis da RBP podem ser afetados por diferenças daqueles nutrientes bem como deficiência crônica da vitamina A grave o suficiente para depletar estoques de ésteres de retinil hepático (20). Assim, crianças com desnutrição protéico-calórica tipicamente mostram baixos níveis circulantes de retinol que pode não responder à suplementação de vitamina A, a menos que a deficiência protéica seja corrigida (19).

Eliminação

O retinol não é eliminado na urina e sob forma inalterada é excretado somente em casos de nefrite crônica. Quando altas doses de vitamina A são administradas é que certa proporção sofre excreção sob forma inalterada nas fezes (18).

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 (18) (Figura 1).

Funções

A vitamina A exerce inúmeras funções no organismo (17,21). Dentre estas funções, destacam-se por sua relevância, a visão, o crescimento, o desenvolvimento e a manutenção do tecido epitelial, da função imunológica e da reprodução. 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.

Visão

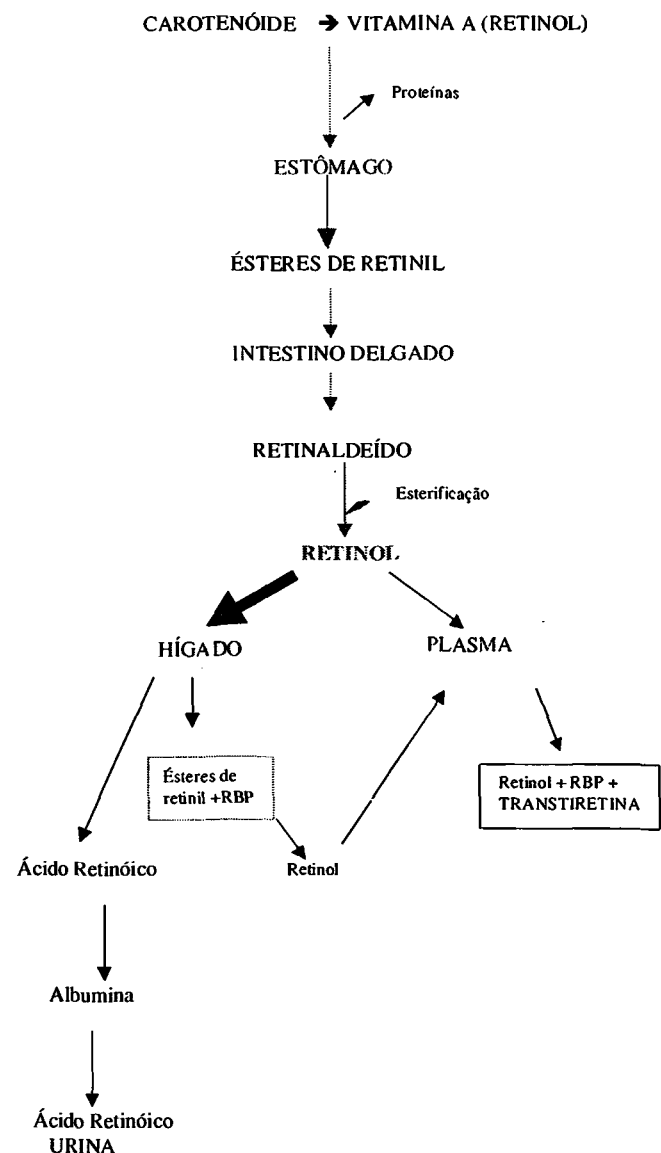
A vitamina A faz parte da púrpura visual, pois o retinol vai combinar-se com a proteína opsina para formar a rodopsina ou púrpura visual nos bastonetes da retina do olho, que tem por função, em última análise, a visão na luz fraca. Pode haver a cegueira noturna, condição conhecida por nictalopia, pois a adaptação ao escuro é uma função específica dos bastonetes e dos cones, sendo a adaptação primária realizada pelos cones, completando-se em poucos minutos. A adaptação secundária constitui função dos bastonetes e, quando não se completa em 30 minutos, caracteriza a cegueira noturna (1).

Os bastonetes e os cones retinianos contêm pigmentos visuais denominados rodopsina nos bastonetes e, iodopsina nos cones. Os cones atuam como receptores de alta intensidade luminosa para a visão colorida, enquanto os

bastonetes são especialmente sensíveis à luz de baixa intensidade. Nas deficiências de vitamina A os bastonetes são mais afetados que os cones visuais.

Sobre a depleção do retinol do fígado e do sangue (concentrações abaixo de 0,69 µmol/L de retinol no plasma), observa-se que o período em que as modificações estruturais tornam-se irreversíveis demanda em torno de 10 meses. Entretanto, a visão não retorna ao normal imediatamente à administração de adequadas quantidades de retinol. O retorno à normalidade só é possível após serem supridos os estoques dessa substância (1).

FIGURA 1
Metabolismo da vitamina A



Imunidade

As concentrações fisiológicas dos retinóides têm sido implicados à resistência orgânica contra as infecções. Contudo, há apenas duas décadas estudos sistemáticos têm sido conduzidos sobre esse tópico. Nesse contexto, há evidências de que os retinóides modulam a resposta de células fagocitárias, estimulando a fagocitose, a ativação da citotoxicidade mediada por células e o aumento na resposta de timócitos a mitógenos específicos, aparentemente por aumentarem a expressão de receptores de interleucina-2 em suas células precursoras (22,23). Esses dados são corroborados por estudos clínicos realizados em crianças com deficiência dessa vitamina (24).

O ácido retinóico proporciona liberação seletiva de interleucina-1 por monócitos do sangue periférico de seres humanos (22). Adicionalmente, o ácido retinóico aumenta a porcentagem de células linfóides que expressam marcadores de superfície de linfócitos-T auxiliares, enquanto o β -caroteno aumenta a porcentagem de células linfóides com expressão de marcadores de células "Natural Killer" (NK), o que sugere uma atuação diferenciada dos vários retinóides na imunidade celular específica (25).

A deficiência de vitamina A está associada à redução da atividade de células NK e a habilidade de células esplênicas em produzir interferon após o estímulo de mitógenos. Adicionalmente, essa deficiência associa-se a redução da produção de anticorpos contra polissacarídeos bacterianos e antígenos protéicos em estudos experimentais (26) e à piora do controle da infecção por micobacteriose e esquistossomose em seres humanos (22,27).

Tecido epitelial

A vitamina A age na diferenciação e crescimento das células epiteliais sendo imprescindível para o crescimento e desenvolvimento normais dos tecidos ósseo e dentário. Notadamente, induz e controla a diferenciação do muco secretado no trato respiratório, levando, em casos de deficiência de vitamina A à supressão das secreções normais e, conseqüentemente, irritação e infecção.

Adicionalmente, a vitamina A tem ação inibitória da queratinização, atuando no controle das lesões dermatológicas (18). Sob este aspecto, seu uso tem sido efetivado para o controle da *porfiria* e para o controle da leucoplasia oral (8).

Inibição da carcinogênese

A deficiência de vitamina A parece aumentar a suscetibilidade à carcinogênese, mesmo quando se avalia especificamente o homem, havendo marcada tendência à hiperplasia e síntese de DNA com reduzida diferenciação celular (28).

O efeito anti-oncogênico se dá às custas de indução da diferenciação em células morfológicamente normais,

supressão do fenótipo maligno com inibição da proliferação celular e pela melhoria nos mecanismos de defesa do hospedeiro, sendo constatado que o β -caroteno é protetivo contra danos produzidos pela irradiação (9,28,29).

Em pacientes portadores do HIV-1

Estudos recentes têm demonstrado associação consistente entre a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) e deficiência de vitamina A (30-33). Esta associação tem sido verificada tanto no aumento de incidência de infecção sintomática pelo HIV-1 em adultos quanto no incremento das taxas de transmissão vertical (31-47). Pacientes com deficiência de retinol têm tendência a menor sobrevivência quando comparado a pacientes sem essa condição (33). Estudo conduzido em Ribeirão Preto, Brasil, não observou associação entre os níveis plasmáticos de vitamina A e a contagem de células CD4 (15).

A vitamina A persiste sendo objeto de estudos no campo da transmissão vertical do HIV-1. Sabe-se que ela pode ser importante devido ao efeito estimulador sobre o sistema imunológico além do seu papel na manutenção da integridade da mucosa epitelial. Tanto a gestação quanto a infecção pelo HIV-1 são fatores de risco para deficiência da vitamina A. Vários fatores podem contribuir para isto, incluindo baixa ingestão e má-absorção de alimentos ricos nessa vitamina, aumento do seu metabolismo, efeitos da hemodiluição durante a gravidez, maior utilização e mesmo perda urinária anormal durante infecções oportunistas. Estudo conduzido no Brasil demonstra aumento da excreção urinária de vitamina A maior em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida em relação ao grupo portador do HIV-1 e, deste em relação ao grupo controle (48). Em conseqüência disto, a deficiência de vitamina A durante a infecção pelo HIV-1 inclui deterioração da imunidade, maior progressão para AIDS, redução da sobrevivência e maior mortalidade infantil (38,41-47).

Alguns estudos observaram que tanto o nível sérico de vitamina A quanto o número de células CD4 eram fatores preditivos independentes de transmissão vertical do HIV-1, quer afetando a integridade placentária, quer aumentando a viremia sanguínea, a viremia no leite materno ou na excreção cervical do vírus (30,37,49). Alguns trabalhos, entretanto, não confirmam estas assertivas. Sob essa perspectiva, outros estudos não encontraram correlação entre baixo nível sérico de vitamina A e o aumento da transmissão vertical (34,35,37,40).

Na tentativa de elucidar a real associação da vitamina A com a transmissão vertical do HIV-1 alguns pesquisadores realizaram suplementação de vitamina A às gestantes portadoras do HIV-1. Até o momento, os resultados não detectaram efetividade estatisticamente significativa da vitamina A na redução da transmissão vertical desse vírus (50-53).

Na gestação

Sabe-se da documentada ação da vitamina A e, notoriamente na gestação, essa vitamina é importante para a reprodução, crescimento e desenvolvimento fetal, constituição da reserva hepática fetal e para o crescimento tissular materno. Neste contexto, a concentração tissular adequada de vitamina A é sabido trazer benefícios para a função feto-placentária pelo aumento dos níveis de progesterona (18).

O diagnóstico da cegueira noturna gestacional tem ganhado destaque, inclusive por permitir a identificação das mulheres com maior risco de mortalidade a curto e longo prazo no período pós-parto, associada a processos infecciosos (54).

Outra evidência da importância da vitamina A na gestação é a associação entre os baixos níveis de b-caroteno em mulheres com pré-eclâmpsia e eclâmpsia, devido ao papel desta vitamina como antioxidante. Sugere-se que a vitamina A atue na prevenção da lesão endotelial, um dos fatores causais das síndromes hipertensivas da gravidez (55,56).

Sabe-se que tanto a ingestão deficiente quanto a ingestão excessiva de vitamina A estão associadas com defeitos congênitos (cérebro, olho, ouvido, aparelho gênito-urinário, coração e sistema vascular), dependendo de qual sistema está em fase de diferenciação no momento da exposição. As alterações dependentes e mediadas pela vitamina A sobre o metabolismo do DNA podem provocar reabsorção de embriões e morte fetal, além de contribuir para a baixa reserva hepática do recém-nascido (57).

Tem-se aventado, adicionalmente, a associação entre baixas concentrações de vitamina A no cordão umbilical e crescimento anormal do feto (58,59).

Dentre as possíveis explicações para os níveis baixos de vitamina A no cordão de recém-nascidos com retardo de crescimento intra-uterino, quando comparados com recém-nascidos considerados como de peso adequado para idade gestacional, os seguintes fatores merecem destaque: a) a oferta inadequada de vitamina A pela mãe, secundária a comprometimento da circulação útero-placentária; b) baixo poder de ligação de vitamina A pelo feto, devido às baixas concentrações das proteínas responsáveis pelo transporte de vitamina A pelo tecido placentário e pela RBP (com isso a vitamina não será captada pelo fígado fetal, resultando em baixos níveis de vitamina A plasmática); c) maior utilização de vitamina A pelo feto, relacionada com a presença de infecções intra-uterinas, pois as infecções agudas e crônicas aumentam a taxa catabólica e a excreção de vitamina A; d) armazenamento insuficiente e inadequado de vitamina A pelo fígado fetal, relacionado à presença de anormalidades estruturais e funcionais no fígado de recém-nascido com retardo do crescimento intra-uterino, sendo estas alterações possivelmente associadas com a depleção das células hepáticas armazenadoras de vitamina A (58).

Outras funções

Até o momento, são inconclusivos os efeitos benéficos inicialmente aventados sobre a degeneração macular relacionada a velhice, sobre a catarata e sobre a proteção oferecida contra determinados tumores malignos (8).

Sinais e sintomas de deficiência

A deficiência de vitamina A é sucedida por alterações em órgãos e tecidos de origem ectodérmica. As reservas tissulares no adulto normal são amplamente suficientes para atender às necessidades normais do organismo, assinalando-se que a deficiência ocorre em maior frequência em certas regiões da África, Ásia e América do Sul, principalmente em crianças de baixa idade, associada à deficiência protéica (12).

No Brasil, em regiões do Nordeste, as afecções oculares por deficiência de vitamina A atingem frequência elevada, o que tem levado as autoridades ao emprego de meios visando o fornecimento de vitamina 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 (12).

Um sintoma precoce é a hemeralopia com elevada sensibilidade à luminosidade e, após longo período de tempo sucede-se o aparecimento de alterações anatomopatológicas como a queratose conjuntival e a queratomalácia, como também a queratinização da pele e das mucosas (1).

Sinais e sintomas de deficiência incluem as lesões da pele (hiperqueratose folicular) e infecções, porém, a manifestação mais perceptível é a cegueira noturna que aparece somente quando a deficiência é grave. Além disso, frequentemente, a queratomalacia (dessecação, úlcera e xerose da córnea e conjuntivite) é precedida pela cegueira noturna, que aparece como sinal precoce. Na seqüência, evolui para deficiência grave da visão culminando com a cegueira definitiva (5,8,18).

Podem ser encontradas manifestações da deficiência também sobre o epitélio broncorespiratório, com tendência a queratinização, levando à infecção. Outras manifestações têm sido descritas sobre o aparelho geniturinário, como a frequência elevada de cálculos renais e ureterais (12).

Adicionalmente, observa-se falência de funções sistêmicas caracterizadas por desenvolvimento embriogênico anormal, espermatogênese deficiente, aborto espontâneo, reduzido número de osteoclastos (resultando em deposição excessiva de osso periosteal), anemia e imunodepressão. Entre outras manifestações observáveis tem-se a queratinização da mucosas do trato respiratório, do tubo digestivo, do trato urinário, da pele e do epitélio ocular, resultando em redução funcional destas membranas contra infecções (1,2,5,12,60).

Em animais, a deficiência de vitamina A acha-se associada com defeitos do desenvolvimento e remodelação óssea (2). Em crianças, a deficiência de vitamina A está associada com o desenvolvimento de doenças oculares como a cegueira noturna e xerofthalmia, maior severidade do sarampo, pneumonia e doenças diarréicas culminando, em última análise, em alta mortalidade(12) (Tabela1).

TABELA 1
Efeitos de hipovitaminose A

Principais efeitos de hipovitaminose A

Xerofthalmia, queratomalácia. Infecções secundárias;
Modelação óssea defeituosa, maior espessura óssea;
Aumento da pressão do líquor. Hidrocefalia.
Anormalidade de reprodução, incluindo aborto, malformações;
Doenças de pele;
Cálculos renais e ureterais;
Aumento da mortalidade;
Defeito para adaptação ao escuro – sinal mais precoce;
Falência de crescimento;
Imunodepressão;
Xerose e queratinização de membranas mucosas.
Traqueobronquite necrozante inicialmente, sucedendo-se metaplasia escamosa;
Maior risco de transmissão vertical do vírus HIV-1?

Fatores associados com o desenvolvimento da deficiência de vitamina A (18)

Dentre as principais situações que precipitam deficiência de vitamina 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 vitamina A no sangue, mesmo quando a ingestão é adequada. Adicionalmente, quando ocorre má-absorção dos lípidos há freqüente redução da absorção da vitamina A. Em pacientes cirróticos – a RBP tem sido associada a marcador de má-nutrição protéico-calórica, mesmo naquele com a forma leve da doença (Child A). Tem sido aventado que redução dos níveis de transtiretina e RBP nesses pacientes devam-se principalmente a insuficiência hepática (61). Quanto a excreção urinária de vitamina A, esta situação freqüentemente ocorre quando há nefrite crônica, febre, infecções de modo geral favorecendo a deficiência dessa vitamina (48).

Prognóstico

Os sinais e sintomas de deficiência de vitamina 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 diarréia crônica (62-64). Adicionalmente, a suplementação dessa vitamina previamente ao desenvolvimento dos sintomas por deficiência de vitamina A exerce um efeito preventivo notável resultando em reduzido número de consultas médicas por sintomas relacionados à diarréia e redução da incidência de xerofthalmia (64-67).

Necessidade humanas

As recomendações vigentes das necessidades da vitamina A foram estabelecidas em 2001, e expressas em mg/dia. Para a caracterização da necessidade diária recomendada de vitamina 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 ingestão dietética máxima observada em adultos nos EUA ficou estabelecida em 1965 mg/dia para homens e 1050 mg/dia para mulheres que estejam amamentando(68) (Tabela 2).

TABELA 2
Recomendação diária (RDA)

Idade (anos)	Recomendação diária	
	RDA(em µg /d)	RDA (UI vit A de retinol)
Recém-nascidos		
0,0 - 0,5	400	1330
Crianças		
0,5 - 1	500	1665
1 - 3	300	1000
4 - 8	400	1330
9 - 13	600	2000
Mulheres		
13 - 51+	700	2310
Homens		
11 - 51 +	900	3000

Fonte: (68)

Fontes alimentares (69)

A vitamina A pode ser encontrada em diferentes alimentos, entretanto, alguns alimentos destacam-se por sua maior concentração dessa vitamina. Vitamina A preformada (retinol) está presente, principalmente, no fígado e rim, leites integrais e seus derivados, peixes e gema de ovos. As provitaminas (carotenóides): vegetais folhosos, legumes e frutas, óleo de fígado de peixes.

Interações (18)

Colestiramina pode induzir deficiência de vitamina A.

Kanamicina, Neomicina – pode alterar a absorção das gorduras e acarretar má-absorção das vitaminas A e K, reduzindo objetivamente a biodisponibilidade em 14% (70).

Óleos minerais – possíveis deficiências de vitaminas A, D e K. Diminuem a absorção de vitamina A.

Pectina cítrica diminui a biodisponibilidade de síntese do b-caroteno (71).

Óleo de soja e vitamina D – melhoram a biodisponibilidade e a conversão do b-caroteno a retinol, propriedade essa que persiste inalterada ao calor, mesmo em temperaturas de 100°C (72).

Ferro - A suplementação de ferro aumenta os níveis plasmáticos de retinol, RBP e transtiretina (73). Adicionalmente, a vitamina A é necessária para a absorção e utilização de ferro inorgânico não-heme conservando a solubilidade do ferro na luz intestinal, reduzindo a má-absorção induzida por fitatos e polifenóis repercutindo em acréscimo dos níveis hematimétricos (74).

REFERENCIAS

1. Franco G. Tabela de composição química dos alimentos. 9ª edição. Rio de Janeiro: Atheneu; 1998, p.9-15.
2. Mccollum EV, Davis M. The necessity of certain lipins in the diet during growth. *J Biol Chem* 1913;15: 167.
3. Osborne TB, Mendel LB. Relation on Growth to Diet. *J Biol Chem* 1913;16: 423.
4. Steenbock H. Review of certain researches relating to occurrence and chemical nature. *Yale J Biol & Med* 1932; 4: 563-78.
5. Moore T. Vitamin A and Carotene. *The Biochemical Journal* 1930;24: 692-702.
6. Euler MH Von. Carotene and vitamin A. *Bull Soc Chem Biol* 1932;14: 838-660.
7. Karrer P. Chemical relation of carotenoid and vitamin A. *Arch disc biol* 1933; 18:30-39.
8. Olson JA. Carotenoids and human health. *Arch Latinoamer Nutr* 1999; 49(1): 7S-11S.
9. Shekelle RB, Lepper M, Liu S. Dietary vitamin A and risk of cancer in the Western Electric study. *Lancet* 1981; 2:1185-90.
10. 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 ins male smokers. *New Engl J Med* 1994; 330: 1029-35.
11. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *New Engl J Med* 1996; 334: 1150-5.
12. Diniz AS. Combate à deficiência de vitamina A: linhas de ação e perspectivas. *Rev Bras Saúde Materno Infantil* 2001; 1(1): 31-36.
13. Vannucchi H, Da Cunha DF, Bernardes MM, Unamuno MR. Serum levels of vitamin A, E, C and B₁₂, carotenoid and zinc in hospitalize elderly patients. *Rev Saude Publica* 1994; 28(2):121-6.
14. Cunha DF, Cunha SF, Unamuno MR, Vannucchi H. Serum levels assessment of itamin A, E, C, B₁₂ and carotenoids in malnourished and non-malnourished hospitalized elderly patients. *Clin Nutr* 2001; 20(2):167-70.
15. 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* 1999; 32(2): 119-24.
16. Coward KH. Influence of light and heat on formation of vitamin A in plant tissues. *J Biol Chem* 1927; 72: 781-99.
17. 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.
18. Mahan LK & Stump SE. What is a vitamin? In: KRAUSE'S. Food Nutrition, & Diet Therapy. W.B. 10ª edição, Saunders Company 2000; p.68-109.
19. Vannucchi H. Interaction of vitamins and minerals. *Arch Latinoamer Nutr* 1991; 41:9-18.
20. Booth SL, Johns T, Kuhnlein HV. Natural food sources of vitamin A and provitamin A. *Food Nutr Bull* 1992; 14: 6-19.
21. Li, E & Norris, AW. Structure/function of cytosolic vitamin A-binding proteins. *Annu Rev Nutr* 1996; 16: 205.
22. Garbe A, Buck J, Hammerling U. Retinoids are important cofactors in T cell activation. *J Exp Med* 1992; 176: 109-17.
23. Semba RD; Muhil AL; Ward BJ; Griffin DE; Scott AL; Natadisastra G; West KP Jr, Sommer A. Abnormal T-cell subset proportions in vitamin-A-deficient children. *Lancet* 1993; 341: 5-8.
24. Bowman TA, Goonewardene IM, Pasatiempo AM, Ross AC, Taylor CE. Vitamin A deficiency decreases Natural Killer cells activity and interferon production in rats. *J Nutr* 1990; 120: 1264-73.
25. Pasatiempo AM, Kinoshita M, Taylor CE, Ross AC. Antibody production in vitamin A-depleted rats is impaired after immunization with bacterial polisaccharide or protein antigens. *FASEB J* 1990; 4:2518-27.
26. Parent G, Rousseaux-Prevost R, Carlier Y, Capron A. Influence of vitamin A on the immune response of *Schistosoma mansoni*-infected rats. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1984; 78:380-4.
27. Olson JA. Carotenoids and human health. *Arch Latinoamer Nutr* 1999; 49: 7S-11S.
28. Silveira ER, Naves MM, Vannucchi H, Jordão-Jr AA, Dagli ML, Moreno FS. Vitamin A and all-trans and 9-cis retinoic acids inhibit cell proliferation due the progression phase of hepatocarcinogenesis in Wistar rats. *Nutr Cancer* 2001; 39(2): 244-51.
29. Umegaki S. Beta-carotene prevents x-ray induction of micronuclei in human lymphocytes. *Am J Clin Nutr* 1994; 59:409.

30. Kreiss J. Breastfeeding and vertical transmission of HIV-1. *Acta Paediatr* 1997; 421:113-7.
31. Baum MK, Shor-Posner G, Bonveni P, Cassetti I, Manter-Atienza E, Beach RS, Saiberlich JE. Influence of HIV infection on vitamin A status and requirements. *Ann NY Acad Sci* 1992; 669:165-73.
32. Beach RS, Manter-Atienza E, Shor-Posner G. Specific nutrient abnormalities in asymptomatic HIV-1 infection. *AIDS* 1992; 6:701-8.
33. Figueiredo JF, Lorenzato MM, Silveira AS, Passos AD, Rodrigues MD, Galvão LC, Vannucchi H. Survival and infectious processes in patients with AIDS: analysis based on initial serum vitamin A levels. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001; 34(5): 429-35.
34. Burger H, Kovacs A, Weiser B. Maternal serum vitamin A levels are not associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 14(4): 321-6.
35. Burns DN, Fitzgerald G, Semba R. Vitamin A deficiency and other nutritional indices during pregnancy in human immunodeficiency virus infection: prevalence, clinical correlates and outcome. Women and Infants Transmission Study Group. *Clin Infect Dis* 1999; 29:328-34.
36. Greenberg BL, Semba RD, Vink PE, Vink PE, Farley JJ, Sivapalasingam M et al. Vitamin A deficiency and maternal-infant transmission of HIV in two metropolitan areas in the United States. *AIDS* 1997; 11: 325-32.
37. Meda, N. The reduction of mother-child transmission of HIV infection in developing countries: potential intervention strategies, obstacles to implementation and perspectives. *Sante* 1997; 7(2):115-25.
38. Nimmagadda A, O'Brien WA & Goetz MB. The significance of vitamin A and carotenoid status in persons infected by the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1998; 26(3): 711-8.
39. Phuapradit W, Chaturachinda K, Taneepanichskul S, Sirivarasry J, Khupulsup K, Lerdvuthisophon N. Serum Vitamin A and β -Carotene Levels in Pregnant Women Infected With Human Immunodeficiency Virus-1. *Obstet Gynecol* 1996; 87:564-7.
40. Phuapradit W. Plasma HIV-1 RNA viral load and serum vitamin A and E levels in HIV-1 infected pregnant women. *Aust NSJ Obstet Gynaecol* 2000; 40(1): 78-80.
41. Semba RD, Graham NMH, Caiaffa WT. Increased mortality associated with vitamin A deficiency during human immunodeficiency virus type 1 infection. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2149-54.
42. Semba RD, Miotti PG, Chipangwi JD, Saah AJ, Canner JK, Dallabetta GA, Hoover DR. Maternal vitamin A deficiency and mother-to-child transmission. *Lancet* 1994; 343:1593-7.
43. Semba RD, Waleska TC, Graham NMH. Vitamin A deficiency and wasting as predictors of mortality in human immunodeficiency virus-infected injection drug users. *J Infect Dis* 1995; 171: 1196-20.
44. Semba RD, Miotti PG, Chipangwi JD. Infant mortality and maternal vitamin A deficiency during human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 966-72.
45. Semba RD, Miotti P, Chipangwi JD, Saah AJ, Canner JK, Dallabetta GA, Hoover DR. Maternal vitamin A deficiency and child growth failure during human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 14(3):219-22.
46. Semba RD, Far Zadegan H, Vlahov D. Vitamin A levels and human immunodeficiency virus load in injection drug users. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4:93-5.
47. Semba RD, Lyles CM, Margolick JB. Vitamin A supplementation and human immunodeficiency virus load in injection drug users. *J Infect Dis* 1998; 177: 611-6.
48. Jordão-Jr AA, Figueiredo JF, Silveira S, Junqueira-Franco MV, Vannucchi H. Urinary excretion of vitamin A and thiobarbituric acid reactive substance AIDS patients. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo* 1998; 53(1): 11-5.
49. Nduati RW, John GC, Richardson BA, Overbaugh J, Welch M, Ndinya-Achola J et al. Human immunodeficiency virus type 1 infected cells in breast milk: association with immunosuppression and vitamin A deficiency. *J Infect Dis* 1995; 172: 1461-8.
50. Coutoudis A, Pillay K, Spooner E. Randomized trial testing effect of vitamin A supplementation on pregnancy outcomes and early mother-to-child HIV-1 transmission in Durban, South Africa. *AIDS* 1999; 13: 1517-24.
51. Fawzi WW, Msamanga GI, Spiegelman D, Urassa EJN, Mcgrath N, Mwakagile D et al. Randomized trial of effects of vitamin supplements on pregnancy outcomes and T cell counts in HIV-1 infected women in Tanzania. *Lancet* 1998; 351: 1477-82.
52. Fawzi WW, Msamanga G, Hunter D. Randomized trial of vitamin supplements in relation to vertical transmission of HIV-1 in Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23: 246-54.
53. Kennedy CM, Coutoudis A, Kuhn L. Randomized controlled trial assessing the effect of vitamin A supplementation on maternal morbidity during pregnancy and postpartum among HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24: 37-44.
54. Christian P, West KP, Khattry SK. Night blindness during pregnancy and subsequent mortality among women in Nepal: effects of vitamin A and β -carotene supplementation. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 542-7.
55. Kahhale S. Síndromes hipertensivas. In: ZUGAIB M, TEDESCO JJA & QUAYLE J. *Obstetrícia psicossomática*. São Paulo: Atheneu; 1998. p. 191-6.
56. Ramakrishnan V, Manjrekar R, Rivera J. Micronutrients and pregnancy outcome: a review of the literature. *Nutr Res* 1999; 19: 103-59.
57. Azais-Braesco V & Pascal G. Vitamin A in pregnancy: requirements and safety limits. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:1325S-33S.
58. Rondó PHC, Abbott R & Tomkins AM. Vitamina A e retardo de crescimento intra-uterino. *J Pediatr* 1997; 73: 335-9.
59. Ramalho RA, Anjos LA & Flores H. Estado nutricional de vitamina A no binômio mãe/Recém-nascido em duas maternidades no Rio de Janeiro, Brasil. *Arch Latinoamer Nutr* 1999; 49:318-21.

60. Maden M. Vitamin A in embryonic development. *Nutr Rev* 1994; 52(suppl):S3.
61. Calamita A, Dichi I, Papini-Berto SJ, Dichi JB, Angeleli AY, Vannucchi H, Caramor-Burini RC. Plasma levels of transthyretin and retinol-binding protein in Child-A cirrhosis patients in relation to protein-calorie status and plasma amino acids, zinc, vitamin A and plasma thyroid hormones. *Arq Gastroenterol* 1997; 34(3): 139-47.
62. Coutsooudis 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* 1991; 54: 890-5.
63. Coutsooudis 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* 1992; 11: 203-9.
64. Vijayaraghavan K, Radhalah G, Prakasam BS. Effect of massive dose vitamin A on morbidity and mortality in indian children. *Lancet* 1990; 2:1342-5.
65. Djunaedi E, Sommer A, Pandji A. Impact of vitamin A supplementation on xerophthalmia: a randomized controlled community trial. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 218-22.
66. GHANA VAST Study Team. Vitamin A supplementation in northern Ghana: effects on clinic attendances, hospital admissions and child mortality. *Lancet* 1993; 342: 7-12.
67. Sommer A. Treatment of corneal xerophthalmia with topical retinoic acid. *Am J Ophthalmol* 1993; 95: 349-52.
68. Institute of Medicine. 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, 2001. Se consigne en: URL:<http://www.nap.edu>
69. Vieira Pinheiro AB, Lacerda EMA, Benzecry EH, Gomes MCS, Costa VM. Tabela para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseiras. 4ª ed, Rio de Janeiro: Atheneu, 2001.
70. Favaro RM, Silva HC, Vannucchi H. Bioavailability of vitamin A in the rat following ingestion of neomycin sulfate aluminium hydroxide. *Int J Vitam Nutr Res* 1994; 64(2):98-103.
71. Zanutto ME, Jordão-Jr AA, Meirelles MS, Favaro RM, Vannucchi H. Effect of citric pectin on beta-carotene bioavailability in rats. *Int J Vitam Nutr Res* 2002; 72(4):199-203.
72. Dutra-De-Oliveira JE, Favaro RM, Junqueira-Franco MV, Cavalho CG, Jordão-Jr AA, Vannucchi H. Effect of heat treatment on the biological value of beta-carotene added to soybean cooking oil in rats. *Int J Food Sci Nutr* 1998; 49(3):205-10.
73. Munoz EC, Rosado JL, Lopez P, Furr HC, Allen LH. Iron and zinc supplementation improves indicators of vitamin A status of Mexican preschoolers. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(3):789-94.
74. Layrisse M, Garcia-Casal MN, Solano L, Baron MA, Arguello F, Llovera D, et al. *Arch Latinoamer Nutr* 2000; 50(3):243-8.

Recibido:12-12-2002

Aceptado: 09-09-2003