

Série de Publicações ILSI Brasil

FUNÇÕES PLENAMENTE  
RECONHECIDAS DE NUTRIENTES  
  
VITAMINA A

Andréa Ramalho

*Departamento de Nutrição Social e Aplicada do Instituto de Nutrição Josué de Castro da  
Universidade Federal do Rio de Janeiro*

---

**ILSI**



International  
Life Sciences  
INSTITUTE®

---

FORÇA-TAREFA ALIMENTOS FORTIFICADOS E SUPLEMENTOS  
COMITÊ DE NUTRIÇÃO  
ILSI BRASIL  
MARÇO 2010

---

© 2010 ILSI Brasil International Life Sciences Institute do Brasil



**ILSI BRASIL**

**INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE DO BRASIL**

Rua Hungria, 664 - conj.113

01455-904 - São Paulo - SP - Brasil

Tel./Fax: 55 (11) 3035 5585 e-mail: ilsibr@ilsil.org.br

© 2010 ILSI Brasil International Life Sciences Institute do Brasil

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)**

Ramalho, Andréa

Vitamina A / Andréa Ramalho. -- São Paulo :  
ILSI Brasil-International Life Sciences  
Institute do Brasil, 2010. -- (Série de  
publicações ILSI Brasil : funções plenamente  
reconhecidas de nutrientes ; v. 4)

**Bibliografia**

1. Ingestão de nutrientes
2. Nutrição
3. Nutrição - Necessidades
4. Saúde - Promoção
5. Vitaminas na nutrição humana I. Título.  
II. Série.

10-02251

CDD-613.2

Índices para catálogo sistemático:

1. Alimentos : Nutrientes : Nutrição aplicada :  
Promoção da saúde 613.2

**ISBN: 978-85-86126-25-3**

## 1. INTRODUÇÃO

A vitamina A foi a primeira vitamina lipossolúvel a ser reconhecida, o que ocorreu em 1913. É constituída por moléculas contendo 20 carbonos em sua estrutura. O termo vitamina A compreende o retinol e todos os carotenoides dietéticos que têm atividade biológica de transretinol. A vitamina A natural ocorre na forma de ésteres de retinil de cadeia longa. As formas metabolicamente ativas incluem os correspondentes aldeído (retinal) e ácido (ácido retinoico). O termo retinoides refere-se ao retinol, seus metabólitos e análogos sintéticos que têm estrutura similar (IOM, 2001).

Os carotenoides são designados como formas pró-vitamínicas, por sua capacidade de bioconversão a retinol. São constituídos por átomos de carbono, dispostos em um sistema extensivo de ligações duplas conjugadas, estando presentes nas formas dos isômeros *cis* e *trans* (mais comuns e mais estáveis). Existem mais de 600 formas de carotenoides na natureza e diversos possuem atividade de pró-vitamina A, porém, somente três ( $\beta$ -caroteno,  $\beta$ -criptoxantina e  $\beta$ -criptoxantina) encontram-se com dados disponíveis na composição dos alimentos (IOM, 2001).

A atividade de transretinol varia de acordo com o tipo de carotenoide e depende, primeiramente, da forma em que são ingeridos: medicamentosa (suplementos) ou dietética (alimentos). Esta última depende, ainda, da biodisponibilidade dos carotenoides nas fontes alimentares. Por fim, há ainda a taxa de bioconversão, que também é variável de acordo com o tipo de carotenoide. Recentemente, a atividade de retinol equivalente (ARE) foi revista, dando origem a uma relação conforme demonstrada no tabela 1 (IOM, 2001).

**Tabela 1** - Relação de bioconversão de carotenoides em retinol, segundo a ARE

FORMA CONSUMIDA	BIOCONVERSÃO
Retinol (1mg)	Retinol (1mg)
$\beta$ -caroteno (suplemento) – 2 mg	Retinol (1mg)
$\beta$ -caroteno (dietético) – 12 mg	Retinol (1mg)
$\beta$ -criptoxantina e $\alpha$ -caroteno (dietéticos) – 24 mg	Retinol (1mg)

Fonte: IOM, 2001

Como visto na tabela acima, o  $\beta$ -caroteno é reconhecido como o mais potente precursor de retinol (Russel *et al*, 1998; Burri *et al*, 2001; Rodriguez-Amaya, 2002). O  $\beta$ -caroteno pode ser convertido em retinol pela enzima 15,15'-dioxigenase. Essa transformação ocorre, principalmente, nas células absorptivas do intestino (IOM, 2001). A vitamina A pré-formada é encontrada em fontes de origem animal (fígado, gema de ovo e produtos lácteos), enquanto os carotenoides são encontrados, primariamente, em fontes de origem vegetal como óleos, frutas e vegetais (Sommer *et al*, 1995; IOM, 2001; IVACG, 2002).

## 2. METABOLISMO DA VITAMINA A

### 2.1 Metabolismo Hepático da Vitamina A

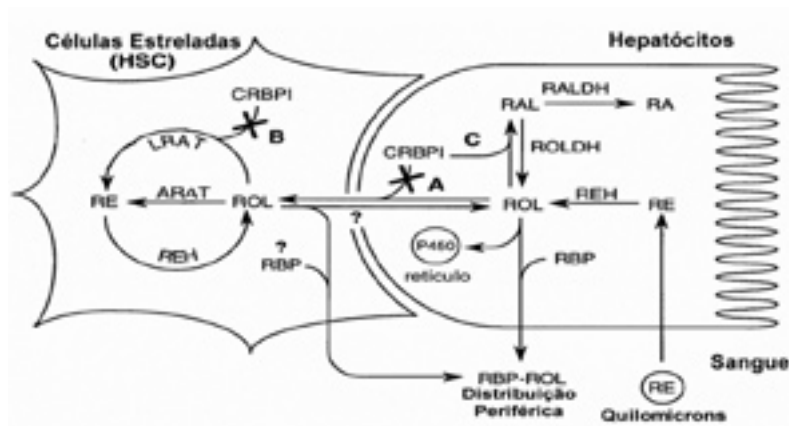
O fígado é o principal órgão responsável pelo armazenamento, metabolismo e distribuição da

vitamina A para os tecidos periféricos (Dawson *et al*, 2000). É sugerido ainda que o fígado, além de funcionar como sítio de depósito de vitamina A, pode utilizar retinol para seu funcionamento normal, como proliferação e diferenciação de suas células (Roenigk *et al*, 1989).

Este órgão é composto por vários tipos de células, dos quais dois tipos – células parenquimatosas (ou hepatócitos) e células estreladas (ou células de Ito) – estão diretamente envolvidos no metabolismo de vitamina A (Blomhoff *et al*, 1994).

As células de Ito, que em condições normais contêm cerca de 90% do retinol hepático, são responsáveis pela captação, armazenamento e liberação de retinol. Nestas células, o retinol ligado a CRBPI é esterificado pela enzima LRAT e os ésteres de retinil resultantes são armazenados em gotículas de lipídios. Quando o retinol está presente em concentrações elevadas e a CRBPI está saturada, a enzima ARAT pode esterificar o excesso (Blomhoff *et al*, 1994). Logo, a esterificação hepática do retinol depende da quantidade de retinol presente e da ligação com a CRBPI (Blomhoff *et al*, 1994; Ghyselinck *et al*, 1999). Cerca de 98% do retinol contido nas células de Ito está presente nas gotículas de lipídeos características destas células, na forma de ésteres de retinil (Blomhoff *et al*, 1994).

A mobilização do retinol a partir das células de Ito ocorre após a hidrólise dos ésteres de retinil e o retinol ligado a RBP é liberado. No entanto, embora as células parenquimatosas e as células estreladas perisinusoidais possam liberar este complexo para a circulação sanguínea, a liberação pelas células estreladas parecem ser a via predominante (Blomhoff *et al*, 1994; Dawson *et al*, 2000).



Adaptado de Ghyselinck *et al* (1999)

**Figura 1:** Transporte intra-hepático de vitamina A

## 2.2 Metabolismo Extrahepático da Vitamina A

No sangue, o complexo RBP-retinol combina-se à TTR, uma proteína também sintetizada pelo fígado, formando a holo-RBP. O retinol é então removido da corrente sanguínea e utilizado pelas células-alvo (Sommer *et al*, 1995), onde serve como precursor de seus metabólitos bioativos (Quadro *et al*, 2003). Estes são gerados no meio intracelular por duas reações enzimáticas: inicialmente, o retinol é convertido a retinal ou retinaldeído e depois, irreversivelmente, a ácido retinoico (Quadro *et al*, 2003).

Desse modo, a vitamina A está presente em muitos tecidos animais, representada por derivados com funções biológicas distintas. O retinal é ativo no ciclo visual, como cromóforo do pigmento visual rodopsina (Ross *et al*, 2003). O ácido retinoico na forma *trans* e seu estereoisômero 9-*cis*-ácido retinoico são os retinoides biologicamente mais ativos e são ligantes para classes específicas de receptores nucleares (Ross *et al*, 2003). O ácido retinoico é um importante sinalizador e regulador da proliferação e diferenciação de muitos tipos celulares, como as células epiteliais da pele e as células do sistema hematopoético (Semba *et al*, 1998).

Cerca de 75% do ácido retinoico presente no fígado é proveniente dos tecidos periféricos e capaz de regular a esterificação e armazenamento do retinol, por meio da regulação da LRAT, bem como sua própria disponibilidade, por meio da indução da expressão da CYP26 (Wolf *et al*, 2001; Ross *et al*, 2003; Ross e Zolfaghari, 2004).

A partir de estudos cinéticos, foi estabelecido que o retinol ligado à RBP se recicla até 12 vezes no trajeto entre o fígado, plasma e tecidos extra-hepáticos antes de sua utilização irreversível, processo chamado de reciclagem do retinol (Blomhoff *et al*, 1994). Green (1985), em modelo compartimental para estudo da cinética da vitamina A em ratos, observou que 55% do retinol ligado à RBP plasmática é proveniente do fígado, enquanto 45% é derivado de tecidos extra-hepáticos.

### 3. PRINCIPAIS FUNÇÕES DA VITAMINA A

#### 3.1 Função Visual

A vitamina A tem um papel fundamental na manutenção da integridade dos processos visuais, visto que um estado inadequado desta constitui a principal causa de cegueira evitável na infância (Saunders *et al*, 2007).

Na retina há dois tipos de células fotorreceptoras: *cones* – responsáveis pelo sentido da cor e pela visão na luz brilhante e *bastonetes* – responsáveis pela acuidade visual à baixa luminosidade. Nos bastonetes, temos o pigmento retiniano – *rodopsina*, que é uma proteína conjugada. A reação fotoquímica da visão tem início quando o estímulo luminoso atinge a retina, a rodopsina é cindida em seu componente proteico – a opsina, e no componente não-proteico – o retinal. Na presença da luz, ocorrem alterações na configuração do retinal, que consiste na conversão de 11-*cis*-retinal a *all-trans*-retinal, acompanhadas por uma mudança global da molécula de rodopsina. Tais alterações funcionam como estímulo molecular para um impulso nas terminações do nervo óptico, que é transmitido ao cérebro, propiciando a visão com pouca luz (Sommer, 1995; Saunders *et al*, 2007).

Nos casos de DVA, a síntese de rodopsina pode estar prejudicada, devido à falta da substância precursora, podendo ocorrer então a XN, que caracteriza o primeiro estágio da síndrome xerofáltica, uma vez que a rodopsina requer altas concentrações de 11-*cis*-retinal para exercer a adaptação da visão com pouca luminosidade (Sommer, 1995; Saunders *et al*, 2007).

O comprometimento da retina pode se dar tanto em decorrência das alterações bioquímicas/funcionais (XN), quanto estruturais (XF). As alterações estruturais são designadas pelo termo xerofthalmia, que é empregado para designar o espectro de sintomas e sinais oculares atribuídos à DVA, cujas manifestações são evolutivas e podem resultar em cegueira nutricional, muitas vezes irreversível. A xerofthalmia inclui: cegueira noturna (XN); xerose da conjuntiva (X1A); mancha de Bitot (X1B); xerose corneal (X2); queratomalácia (X3A e X3B); cicatriz corneal (XS) e *fundus xerofthalmicus* (XF) (Sommer, 1995; McLaren & Frigg, 1999).

### 3.2 Saúde Reprodutiva

A DVA se caracteriza como um importante problema de saúde e nutrição, em função do seu impacto negativo para a saúde reprodutiva e o desenvolvimento infantil, contribuindo para o incremento dos índices de morbi-mortalidade no binômio mãe-filho.

As evidências científicas apontam que o retinal está envolvido no processo visual, o ácido retinoico e seus metabólitos modulam a expressão gênica, diferenciação e modulação celular durante a formação morfológica, e o retinol é essencial na reprodução (Maden, 2006). Além das alterações no metabolismo do RNA, a DVA na gestação pode associar-se com as perdas reprodutivas e casos de abortos espontâneos habituais, além de contribuir para a baixa reserva hepática do recém-nascido (Maden, 2006).

A vitamina A está envolvida na síntese de hormônios esteroides, a suplementação de vitamina A traz benefícios para a função feto-placentária, pois o aumento dos níveis de progesterona, um dos responsáveis pelos ajustes corporais gestacionais, favorece o desenvolvimento fetal. A DVA pode promover a reabsorção do embrião, interrompendo o processo reprodutivo pela inter-relação metabólica da vitamina com a síntese dos hormônios progesterona e estrogênio (Gomes *et al*, 2005).

Outro importante papel de nutrição da vitamina A é sua participação no sistema imune. Acredita-se que a vitamina A atue na redução da morbi-mortalidade, prevenindo os agravos infecciosos de maior severidade. Na literatura científica, encontram-se achados relevantes que exemplificam tal atuação. É descrita a associação entre a presença da XN gestacional e o maior risco de mortalidade materna por infecção respiratória e outras infecções (gastroenterite, sepsis, tuberculose, hepatite, meningite e febre tifoide) em mulheres residentes do Nepal. A mortalidade materna entre os casos de XN foi significativamente maior, a curto (zero a seis semanas) e longo prazo pós-parto (>52 semanas), do que a das mulheres sem o sintoma ocular.

Outro exemplo da atuação da vitamina A no sistema imune é a constatação da atuação do nutriente na profilaxia da infecção puerperal. A administração de vitamina A no último mês de gestação e na primeira semana pós-parto pode reduzir o risco de morbidade puerperal em até 78%. A DVA também está relacionada à maior incidência de parto prematuro, síndromes hipertensivas da gestação (SHG), além de representar um possível fator de risco para transmissão vertical do vírus HIV (McLaren e Frigg, 1999; Polo *et al*, 2007).

Outra função da vitamina A com impacto na saúde reprodutiva é a sua ação antioxidante,

particularmente sob a forma de carotenoides, os quais anteriormente eram reconhecidos apenas por sua atividade pró-vitamínica (Ramalho *et al*, 2004; Gomes *et al*, 2005) e que atualmente são considerados como importantes antioxidantes. Os radicais livres estão associados às enfermidades causadas pelo estresse oxidativo e, nesse particular, relacionadas à prevenção de doenças crônicas não transmissíveis e ao envelhecimento. Nesse escopo, diante das funções da vitamina A citadas anteriormente, considera-se a DVA como um dos fatores agravantes dos problemas obstétricos que podem levar a morbi-mortalidade das mulheres em idade fértil, refletindo no comprometimento da saúde infantil.

### 3.3 Crescimento e Desenvolvimento

A vitamina A é um micronutriente essencial ao ser humano, sobretudo nos momentos de intenso crescimento e desenvolvimento (Maden, 2006). A ingestão tanto deficiente quanto excessiva de vitamina A, está associada aos defeitos congênitos, incluindo o coração, cérebro, crânio, sistema nervoso central, sistemas vascular, urogenital e respiratório, esqueleto, membros, olhos, ouvidos, dependendo de qual sistema está em fase de diferenciação no momento da exposição. Atualmente, sabe-se que muitos dos efeitos são mediados pela expressão gênica regulada por retinoides (IOM, 2001).

Na fase embrionária a vitamina A, sob a forma de ácido retinoico, está presente no desenvolvimento da espinha dorsal e do esqueleto vertebral, atuando também no desenvolvimento dos membros e dos aparelhos cardíaco, visual e auditivo (Maden, 2006).

A atuação da vitamina A no crescimento embrionário é crucial no desenvolvimento do feto durante as primeiras 2-3 semanas de gestação, em que tanto a deficiência severa quanto a marginal de ingestão materna pode interferir nas funções da vitamina A. O mecanismo através do qual esta vitamina desempenha papel neste desenvolvimento provavelmente envolve os receptores nucleares de retinoides, unidos ao ácido *all-trans* retinoico, ácido 9-*cis* retinoico ou ambos. Essa interação regula os genes responsáveis pela transcrição do ácido retinoico (Zile, 2004).

O ácido retinoico e seus receptores (RARs/RXRs) são essenciais para a formação normal dos membros, tanto inferiores quanto superiores (Galdones *et al*, 2006). Possui, também, papel importante no metabolismo ósseo *in vivo* através da ativação de osteoclasto e da reabsorção óssea, para a modulação da expressão de endopeptidases como a colagenase-3 durante o processo de formação óssea, pois as regula, possuindo, desta forma, um papel relevante na indução de cartilagem metatarsal embrionária e em condrócitos (Uchiyama & Yamaguchi, 2005).

A DVA afeta diversos sistemas orgânicos, podendo prejudicar o desenvolvimento normal do pulmão e o reparo celular após uma injúria. O processo carencial resulta em alterações no trato respiratório, prejudicando a proliferação das células basais e levando a necrose do epitélio de revestimento, resultando em metaplasia escamosa. Essas alterações ocorrem em decorrência da substituição do epitélio traqueal colunar por células escamosas com perda de células ciliadas e células produtoras de muco. Esta é uma das primeiras alterações fisiopatológicas que ocorrem na DVA, precedendo outras alterações desta carência nutricional no trato gênito-urinário, olhos e pele (Gomes *et al*, 2005).

A vitamina A atua também na produção de proteínas surfactantes, especialmente no período final da gestação, quando ocorre a maturação do tecido pulmonar. Nesse período, os estoques de vitamina A desse tecido são rapidamente depletados, devido à necessidade de elevados níveis de retinol para a diferenciação celular e produção de proteínas surfactantes. Estas são responsáveis por reduzir a tensão superficial do líquido alveolar, permitindo melhor expansão dos alvéolos durante a inspiração (Bohles, 1997; Gomes *et al.*, 2005).

Estudos apontam uma relação entre estado nutricional de vitamina A e função pulmonar em recém-nascidos, especialmente os prematuros, visto seu papel importante no desenvolvimento pulmonar fetal (Zachman, 1989; Tamela *et al.*, 1999; Bessler *et al.*, 2007; Salle *et al.*, 2007). Ademais, as proteínas surfactantes são reguladas por metabólitos de ácido retinoico, principalmente no final da gestação, quando ocorre a maturação pulmonar, os estoques de retinol são rapidamente depletados, demonstrando elevadas necessidades de retinol para diferenciação celular e produção de surfactante (Young, 2007).

Para uma cardiogênese normal, a regulação da sinalização do ácido retinoico é um componente importante e tanto o excesso quanto a deficiência deste nutriente durante a fase embrionária pode ser prejudicial na formação do coração. O receptor de retinol alfa (RXR $\alpha$ ) é importante para o crescimento normal do miocárdio e formação das artérias coronarianas. A morfogênese do coração depende de sinais emitidos pela vitamina A mediados RXR $\alpha$  e a mutação desse receptor resulta em um mal desenvolvimento do miocárdio (Keegan *et al.*, 2005; Merki *et al.*, 2005)

Metabólitos da vitamina A têm sido identificados no tecido cerebral de adultos, sugerindo que o ácido all-*trans*-retinoico pode ser sintetizado em discretas regiões do cérebro. A distribuição das proteínas receptoras de retinol do sistema nervoso de adultos é diferente daquela vista durante o desenvolvimento e sugere-se que a sinalização dos retinoides provavelmente desempenhe uma função fisiológica no córtex adulto, amígdalas, hipotálamo, hipocampo além de associação a regiões do cérebro (Lane e Bailey, 2005).

A vitamina A liga-se a regiões de genes que regulam o crescimento e a diferenciação dos neurônios e sua deficiência pode provocar desenvolvimento anormal dos tecidos embrionários, causando malformações congênitas. Aparentemente, a vitamina A interage com o ácido fólico na determinação dos defeitos do tubo neural, sendo um fator importante na regulação do receptor nucleares no embrião (Maden, 2006).

Em relação à formação dos rins, os estudos em nefrologia têm demonstrado evidências de que a vitamina A e seus metabólitos, incluindo o ácido all-*trans*-retinoico, influenciam profundamente a organogênese renal, sendo os retinoides conhecidos como potentes reguladores dos néfrons. Essa regulação embrionária do rim é realizada através da expressão de genes específicos, de maneira dose-dependente, com modulação da morfogênese renal. Outros estudos mostram ainda que a apoptose induzida pela vitamina A é crucial na conexão dos ureteres para a bexiga (Batourina *et al.*, 2005).

Diante desses aspectos, a qualidade da dieta materna sobre o desenvolvimento é inquestionável, e existem evidências associando a DVA à ocorrência de lábio leporino. O efeito teratogênico desta microdeficiência inclui defeitos na crista neural, anormalidades cardíacas e no sistema nervoso



central, restrito crescimento intrauterino, baixo peso ao nascer e mortalidade neonatal precoce (IOM, 2001).

### 3.4 Vitamina A e Sistema Antioxidante

O retinol e os carotenoides são varredores de radicais livres altamente eficientes, protegendo o organismo contra o estresse oxidativo, que é caracterizado pela produção excessiva de radicais livres capazes de lesar as estruturas dos sistemas biológicos (Ramalho *et al*, 2003).

O retinol possui atividade antioxidante, combinando-se com radicais peroxil, antes que estes possam propagar a peroxidação no componente lipídico celular e gerar hidroperóxidos. (Tesoriere *et al*, 1997). Os metabólitos do retinol também têm sido investigados na literatura, entretanto, as suas concentrações extremamente baixas, em relação ao retinol, fazem com que apresentem comparativamente menor capacidade antioxidante e de atuação contra o estresse oxidativo. Além disso, a mensuração da capacidade antioxidante dos retinoides, em sistema de peroxidação *in vitro*, demonstrou que o retinol é o mais eficiente, sendo seguido pelo retinal, o palmitato de retinol e o ácido retinoico, com relação as suas atividades antioxidantes (Palace *et al*, 1999).

Os carotenoides possuem atividade antioxidante, incluindo a habilidade de neutralizar radicais peroxil e o oxigênio *singlet* (Ramalho *et al*, 2003). O oxigênio *singlet*, um estado excitado de uma forma parcialmente reduzida do oxigênio, é instável e altamente reativo. Os carotenoides podem atuar na neutralização deste radical livre através da transferência de energia excitável, do oxigênio *singlet* para o carotenoide, com subsequente dissipação de energia na forma de calor (com regeneração do carotenoide) ou através de reação química, do carotenoide com o oxigênio *singlet*, ocasionando a destruição irreversível do antioxidante (Palace *et al*, 1999; Barreiros e David, 2006).

Estudo verificando a capacidade antioxidante comparativa entre retinol e carotenoides na neutralização de radicais peroxil foi realizado utilizando sistemas lipossomais *in vitro*, demonstrando que os carotenoides com pelo menos 11 ligações duplas em sua estrutura química ( $\beta$ -caroteno, criptoxantina, luteína, licopeno e zeaxantina) são 5 vezes mais eficientes do que os retinoides (retinol, palmitato de retinol e ácido retinoico) na proteção contra o estresse oxidativo. As moléculas longas e repletas de duplas ligações fazem dos carotenoides excelentes substratos para os radicais livres. Carotenoides como o  $\beta$ -caroteno podem reagir múltiplas vezes com radicais peroxila para formar moléculas estáveis. Eles possuem a propriedade única de dissipar a energia adquirida dos radicais livres na forma de calor. A energia liberada pelos radicais livres converte os carotenoides da forma *cis* à *trans* (Barreiros & David, 2006).

O  $\beta$ -caroteno tem ação principalmente na inativação do oxigênio *singlet*, envolvido no ataque oxidativo aos ácidos nucleicos, aminoácidos e ácidos graxos poli-insaturados. Além disso, o  $\beta$ -caroteno também pode reagir com o radical peroxil, envolvido na peroxidação lipídica, tornando-o inativo (Ramalho *et al* 2003; Barreiros e David, 2006).

Estudos demonstram que uma única molécula de retinol ou  $\beta$ -caroteno é capaz de inativar vários

radicais oxigênio *singlet* antes de ser destruída, e em muitos outros processos metabólicos igualmente importantes (Ramalho *et al*, 2003). Além disto, a concentração adequada de vitamina A oferece proteção contra os efeitos tóxicos dos espécies reativas de oxigênio.

### 3.5 Vitamina A e Imunidade

A vitamina A é intimamente ligada ao sistema imunológico, sendo considerada, entre todos os micronutrientes, como o mais intimamente associado às doenças infecciosas (Ramalho *et al*, 2004).

A vitamina A desempenha papel-chave na manutenção da integridade das mucosas, diferenciação, crescimento e função de neutrófilos, células *Natural Killer* (NK), monócitos, células de Langerhans e linfócitos T e B, modulação da resposta de células fagocitárias, estímulo à fagocitose, expressão de mucina, queratina e citocinas, produção de imunoglobulinas, participação na hematopoiese e no processo de apoptose; ainda participa da ativação da citotoxicidade mediada por células e o aumento na resposta de timócitos a mitógenos específicos (Jason *et al*, 2002; Beitune *et al*, 2003).

O ácido retinoico proporciona liberação seletiva de interleucina-1 por monócitos do sangue periférico de seres humanos. Adicionalmente, o ácido retinoico aumenta a porcentagem de células linfoides que expressam marcadores de superfície de linfócitos-T auxiliares, enquanto o  $\beta$ -caroteno aumenta a porcentagem de células linfoides com expressão de marcadores de células NK, o que sugere uma atuação diferenciada dos vários retinoides na imunidade celular específica (Gross *et al*, 1993).

Além disso, o ácido retinoico regula a expressão genética de gama interferon (IFN- $\gamma$ ), estando sua deficiência associada ao aumento da produção de IFN- $\gamma$  seguido de diminuição na produção de interleucina-5 e 10, diminuição do número de células CD4+, além da alteração na função das células T e B (Jason *et al*, 2002).

Durante os processos inflamatórios, a vitamina A é rápida e significativamente reduzida em aproximadamente 72 horas. Tal fato ocorre devido ao desvio da síntese proteica, priorizando a produção de proteínas de fase aguda em detrimento da redução do *pool* de proteínas viscerais circulantes (entre elas, a RBP), consumo elevado de antioxidantes, exacerbação do estresse oxidativo causado pela inflamação e infecção, e aumento da excreção urinária durante a fase aguda da infecção, o que causa depleção dos estoques desta vitamina. Sua concentração fisiológica é associada à resistência orgânica contra infecções (Silva *et al*, 2005).

### 3.6 Vitamina A e Adiposidade Corporal

O ácido retinoico foi reconhecido como um potente inibidor da diferenciação de adipócitos há 25 anos (Kuri-Harcuch, 1982), quando foi revelado que doses elevadas de ácido retinoico, quando adicionadas à diferenciação de pré-adipócitos na fase inicial do processo de acúmulo de lipídios, inibiam a indução de marcadores moleculares de diferenciação dos adipócitos.

Também foi demonstrado que o ácido retinoico inibi a adipogênese de cultura de pré-adipócitos marrons (Puigserver *et al*, 1996). Além de inibir a conversão de adipócitos, o ácido retinoico tem

demonstrado promover a apoptose de pré-adipócitos de ratos em cultura primária (Kim *et al*, 2000).

Contrariamente aos efeitos de doses elevadas de ácido retinoico, baixas doses estimulam a adipogênese de culturas de pré-adipócitos (Safonova *et al*, 1994). Os mecanismos moleculares pelos quais baixas concentrações de ácido retinoico estimulam a adipogênese ainda não foram determinados. Mas uma das hipóteses existentes é a de que baixas doses de ácido retinoico podem ser importantes para proporcionar quantidades suficientes de ácido retinoico 9-cis, a fim de garantir a ativação da fração do heterodímero RXR PPAR $\gamma$ : RXR. Na verdade, ligantes sintéticos específicos RXR têm sido utilizados para promover adipogênese, especialmente em conjugação com ligantes PPAR (Tontonoz *et al*, 1994).

Parece que o efeito dos retinoides na adipogênese é resultado de um complexo equilíbrio entre o metabolismo de ácido retinoico e a disponibilidade relativa de RAR e RXR em pré-adipócitos (Villarroya *et al*, 1999), que em si é fortemente influenciado pelo ácido retinoico (Kamei *et al*, 1993; Bonet *et al*, 1997; Alvarez *et al*, 2004).

Os depósitos adiposos em animais adultos são constituídos basicamente de adipócitos maduros, mas contêm uma série de pequenos pré-adipócitos que podem se proliferar e diferenciar sob condições adequadas (Bonet *et al*, 2003).

A massa de tecido adiposo reflete o número e o volume médio de células adiposas. O volume do adipócito é determinado pelo equilíbrio entre lipogênese e lipólise (e termogênese, no caso de adipócitos marrons). O número de adipócitos, por outro lado, é determinado pela relação das taxas celulares de aquisição, replicação/diferenciação de pré-adipócitos e perda celular por apoptose (Bonet *et al*, 2003).

Nos ratos machos adultos, o tratamento com administração de ácido retinoico (100 mg de ácido retonoico *all-trans*/kg de peso corporal, durante os 4 dias anteriores à morte) desencadeou uma redução de 12% do peso corporal (Puigserver *et al*, 1993, Bonet *et al*, 2000) e uma forte redução de gordura corporal e de TAB em 46%, quando comparado aos animais-controle (Ribot *et al*, 2001).

**Tabela 2.** Funções aceitas e não aceitas pelo Comitê de Cientistas Líderes e pelo Conselho do UK Joint Health Claim Initiative.

Efeito	Necessário	Contribuição	Função estrutural	Função normal	Recomendado pelo Comitê	Recomendado pelo Conselho
<b>Funções aceitas</b>						
Visão normal	X			X	Sim	Sim
Pele e membrana de mucosas	X		X	X	Sim	Sim
Hematopoiese	X			X	Sim	Sim
Diferenciação celular	X			X	Sim	Sim
<b>Funções não aceitas</b>						
Olhos	X			X	Não	Não
Desenvolvimento embrionário		X	X		Não	Não
Crescimento	X		X		Não	Não

## 4. INDICADORES DO ESTADO NUTRICIONAL DE VITAMINA A

Os indicadores classicamente empregados para expressar a DVA são os biológicos – bioquímico, funcional, histológico, clínico – e ecológicos (WHO, 1996; McLaren e Frigg; 1999).

### 4.1 Bioquímico - diagnóstico precoce da DVA

Os indicadores bioquímicos são de grande importância, e amplamente empregados em estudos epidemiológicos e permitem o diagnóstico precoce da DVA, ou seja, em nível subclínico.

#### *Avaliação da reserva hepática de vitamina A*

O indicador bioquímico pré-patológico, por excelência, é o retinol hepático que expressa o nível das reservas hepáticas de retinol, pois no fígado é encontrada uma porcentagem constante (entre 50 e 90%) da reserva corporal de vitamina A. Embora seja aceito como o indicador mais fidedigno do estado de vitamina A, seu uso apresenta dificuldades de natureza ética por requerer amostras de tecido hepático em indivíduos vivos. Porém, a obtenção de amostras por ocasião de necropsias em indivíduos falecidos por diferentes causas é mais viável e eticamente possível. Como não há evidências científicas de que a DVA seja causa primária ou secundária de morte, elimina-se o principal obstáculo à sua utilização como indicador precoce da DVA (Flores e Araújo, 1984; WHO, 1996; Ramalho *et al*, 2006).

Com base nesses princípios, Olson (1979) deu início a estudos utilizando a necropsia para avaliar o tecido hepático com vistas a determinar os níveis de vitamina A em indivíduos falecidos, priorizando crianças e neonatos, integrantes dos grupos clássicos de risco para a carência desta vitamina, em função do aumento dos requerimentos corporais nestas fases. Com base na proposta de Olson (1979), a reserva hepática de retinol pode ser classificada como inadequada quando os valores forem entre 5 e 20 mg/g, crítica, para valores  $\geq 0,6$  e  $< 5$  mg/g ou ausente, referentes a valores  $< 0,6$  mg/g.

#### *Níveis séricos de vitamina A*

A dosagem de *retinol sérico* é a mais empregada para avaliar o estado nutricional de vitamina A e identificar populações em risco de DVA (WHO, 1996; West, 2002). As prevalências observadas com a aplicação desse método, geralmente, são empregadas no cálculo das estimativas mundiais, revelando a magnitude da DVA em diferentes países. Além disso, tal dosagem tem sido empregada na validação de outros indicadores do estado nutricional de vitamina A, tais como os indicadores funcional e dietético (Christian *et al*, 1998; Accioly & Souza-Queiróz, 2001; Saunders *et al*, 2005).

Do ponto de vista bioquímico, a determinação dos níveis séricos de vitamina A não apresenta dificuldades, inclusive quando se trata de avaliação ao nível pré-patológico ou subclínico. Porém, os níveis séricos de retinol não refletem diretamente a reserva hepática devido à existência desse controle homeostático, que mantém as concentrações plasmáticas adequadas mesmo quando as

reservas já se encontram insuficientes. Tais adaptações servem para manter relativamente constantes os níveis sanguíneos até que as reservas orgânicas se depletem a um ponto em que a adaptação já não possa ser compensada. Assim, não é possível, através deste indicador convencional, diagnosticar a DVA em seus estágios mais precoces.

A partir de análise do *National Health and Nutrition Examinations Survey*, 1988-1994, realizado nos Estados Unidos (Ballew *et al*, 2001), foi verificado que os níveis séricos de retinol  $<1,05\mu\text{mol/L}$  foram mais prevalentes em crianças de 4 a 13 anos e que esses casos foram considerados como estado nutricional de vitamina A subótimo, pois houve aumento dos níveis séricos de retinol após a suplementação com vitamina A. Reforçando tal afirmativa, observa-se em populações bem nutridas que os níveis de reserva hepática adequada de vitamina A estão associados aos níveis séricos de retinol maiores que 30 mg/dl ( $1,05\mu\text{mol/L}$ ). Outra evidência é a associação entre o risco persistente de XN e de morbi-mortalidade observada em gestantes e crianças com níveis séricos  $<1,05\mu\text{mol/L}$  (Sommer, 1995; WHO, 1996; Christian *et al*, 1998; West, 2002; Sommer e Davidson, 2002).

Este ponto de corte, retinol sérico  $<1,05\mu\text{mol/L}$ , está sendo utilizado, cada vez mais, para definir a DVA em gestantes, puérperas, recém-nascidos, pré-escolares, escolares e adolescentes. Tal ponto de corte já foi invalidado com outros indicadores bioquímicos, como teste terapêutico de resposta sérica de 30 dias - *Serum 30-Day Dose Response* (S30DR) – e resposta relativa à dose – *Relative Dose Response* (RDR), além de apresentar associação com as alterações funcionais da visão. Contudo, essa questão não está totalmente elucidada e alguns pesquisadores continuam a adotar níveis séricos de retinol  $<0,70\mu\text{mol/L}$  para a definição da DVA, sendo classificados de acordo com as recomendações da WHO (1996), como visto na tabela 3.

**Tabela 3:** Classificação de níveis séricos de retinol.

Classificação	Nível de Retinol Sérico	
	$\mu\text{g/dL}$	$\mu\text{mol/L}$
Normal	$> 30,0$	$\geq 1,05$
Aceitável	20,0 a 29,9	0,70 a 1,04
Baixo	10,0 a 19,9	0,35 a 0,69
Deficiente	$< 10,0$	$< 0,35$

Fonte: WHO, 1996.

Para a identificação da DVA como problema de saúde pública, a WHO (1996) considera as seguintes prevalências descritas na tabela 4, tendo como base o ponto de corte  $\leq 0,70\mu\text{mol/L}$ .

**Tabela 4:** Prevalência de níveis séricos de vitamina  $\leq 0,70\mu\text{mol/L}$  para identificação da DVA como problema de saúde pública

Prevalência	
Leve	$\geq 2\% - \leq 10\%$
Moderada	$>10\% - < 20\%$
Grave	$\geq 20\%$

Fonte: WHO, 1996.

## 4.2 Avaliação indireta da reserva hepática de vitamina A

Outras medidas e métodos empregados para avaliação bioquímica são: a concentração de RBP no sangue (Underwood, 1990); a resposta relativa à dose – RDR (*relative dose response*); a RDR modificada – MRDR (Underwood, 1990); a resposta sérica de trinta dias a uma dose de vitamina A (+S30DR) (Flores *et al.*, 1984); e a avaliação das reservas corporais por meio da diluição isotópica.

A concentração de RBP no sangue (Underwood, 1990), que, por ocorrer um complexo 1:1:1 com retinol e transtirretina, apresenta excelente correlação com o retinol sérico. Contudo, sua interpretação na avaliação do estado nutricional de vitamina A, merece cuidado, pois, os níveis séricos de RBP podem estar diminuídos em casos de infecções, desnutrição proteica e energética.

A RDR é aceita como “*padrão ouro*” para avaliar a reserva hepática de vitamina A, sendo adequada inclusive para o diagnóstico da deficiência de vitamina A subclínica (Flores *et al.*, 1984; Underwood, 1990). Para sua realização é dosado o nível de retinol sérico do indivíduo em jejum e a seguir é administrada oralmente uma dose de vitamina A (éster de retinil 450 a 1000 mg). Cinco horas após a dose, o nível de retinol sérico é medido novamente. Tal método parte do princípio de que, no caso de ingestão inadequada crônica de vitamina A, as reservas hepáticas serão esgotadas progressivamente, contudo a síntese da RBP é mantida, resultando em acúmulo no fígado de um pool de RBP pré-formada. E com a administração da dose da vitamina A, os níveis de retinol sofrerão um aumento significativo após 5 horas.

Na RDR modificada é administrado um metabólito da vitamina A (dehidroretinol – A2) e requer apenas uma dosagem dos níveis séricos de retinol após 5 horas de administração da dose.

A resposta sérica de 30 dias a uma dose de vitamina A (+S30DR) é uma prova diagnóstica semelhante à RDR, porém a resposta sérica de retinol a uma dose maciça de vitamina A é medida entre 30 e 45 dias após a primeira dosagem (Flores *et al.*, 1984). Na tabela 5 são apresentadas as prevalências esperadas para a definição da DVA como problema de saúde pública.

**Tabela 5:** Critérios para identificação da DVA como problema de saúde pública, segundo os indicadores RDR, MRDR, +S30DR

Indicador (pontos de corte)	Leve	Moderada	Severa
RDR ( $\geq 20\%$ )	<20%	$\geq 20\% - <30\%$	$\geq 30\%$
MRDR ( $\geq 0,06$ )	<20%	$\geq 20\% - <30\%$	$\geq 30\%$
+S30DR ( $\geq 20\%$ )	<20%	$\geq 20\% - <30\%$	$\geq 30\%$

Fonte: WHO, 1996.

Outra alternativa para a estimativa das reservas corporais totais de vitamina A é através da diluição isotópica, que pelas limitações metodológicas, tais como alto custo e equipamentos sofisticados, tem sido pouco empregada em estudos de campo na avaliação do estado nutricional de vitamina A.

### 4.3 Concentrações de vitamina A no leite materno

Um indicador relativamente novo é o teor de vitamina A no leite humano. Esse indicador tem vantagens metodológicas, tais como: ser pouco invasivo, de fácil aceitação e para a obtenção de amostras. É o único indicador capaz de avaliar o estado nutricional de vitamina A do binômio mãe-filho simultaneamente, sendo considerado como um indicador bioquímico precoce da DVA no grupo materno infantil. Tal indicador é recomendado pela WHO (1996) para a identificação de grupos ou populações de alto risco de deficiência, e para avaliação da eficácia das medidas de intervenção e monitoramento das mudanças do estado nutricional de vitamina A nas comunidades.

O ponto de corte adotado por este indicador para apontar o estado nutricional de vitamina A no grupo de nutrizes e lactentes é de  $1,05\mu\text{mol/L}$  ( $<30\mu\text{g/dl}$ ). Segundo este indicador, a DVA é considerada um problema de saúde pública quando 10% das nutrizes do país apresentam concentrações inadequadas de retinol em seu leite; quando esse percentual encontra-se entre 10 e 25% é considerado um problema de saúde pública moderado e, quando este percentual excede 25%, um problema grave (WHO, 1996).

### 4.4 Funcional – diagnosticando as alterações funcionais da visão

A cegueira noturna (XN) constitui-se na primeira manifestação ocular que expressa a diminuição da capacidade orgânica em regenerar a rodopsina, visto a essencialidade da vitamina A à visão em baixa luminosidade, refletindo o papel fisiológico da vitamina A no ciclo visual.

Desde 1996, a WHO (1996) e a comunidade científica vêm recomendando, para diagnosticar a XN, sobretudo no grupo materno-infantil, uma entrevista padronizada (tabela 6), que se caracteriza pela facilidade metodológica, uma vez que para a sua aplicação não se requer o uso de equipamentos caros e conhecimento oftalmológico especializado, além de apresentar boa associação com os indicadores bioquímicos, ser de baixo custo e permitir a investigação em estudos populacionais, ou seja, de caráter pouco invasivo. Tal proposta se aplica a estudos populacionais.

**Tabela 6:** Entrevista para investigação da cegueira noturna em pré-escolares

1. *Tem algum problema para enxergar durante o dia?*
2. *Tem dificuldade para enxergar com pouca luz ou à noite?*
3. *Se a resposta 2 for SIM, esse problema é o mesmo de outras crianças da comunidade?*
4. *Seu filho tem cegueira noturna?*

Aplicando-se a entrevista padronizada (Tabela 6), considera-se como casos de XN quando a resposta para a pergunta 1 for *não* e a resposta para as perguntas 2 e/ou 3, 4 for *sim*. Saunders e colaboradores validaram a entrevista adaptada proposta na tabela 7, segundo o indicador bioquímico retinol sérico materno, para diagnosticar XN gestacional em puérperas. Este representa o primeiro estudo com utilização deste indicador para gestantes na América Latina e no Brasil.

**Tabela 7:** Entrevista adaptada para investigação da cegueira noturna

1. *Dificuldade para enxergar durante o dia?*
2. *Dificuldade para enxergar com pouca luz ou à noite?*
3. *Tem cegueira noturna?*

Fontes: WHO, 1996; Saunders *et al*, 2005

Em 2002, a XN gestacional passa a ser considerada como *marcador da gestação de alto risco*, pois permite a identificação de gestantes que necessitam de maior atenção no pré-natal, dada a maior vulnerabilidade para o desenvolvimento de complicações gestacionais e resultado obstétrico indesejável. Uma prevalência  $\geq 5\%$  de XN gestacional passa a ser sugerida para se classificar a DVA como um problema de saúde pública.

#### **4.5 Indicador Histológico – avaliando a morfologia das células da conjuntiva**

Na avaliação histológica, avalia-se a presença de alterações da conjuntiva ocular, por meio das técnicas Citologia de Impressão da Conjuntiva – CIC e Impressão Citológica com Transferência – ICT, que consistem em um métodos pouco invasivo para avaliação da superfície ocular, incluindo o epitélio da conjuntiva e da córnea, mediante o contato com papel de filtro de ésteres de celulose.

As alterações da conjuntiva ocular podem ocorrer entre quatro e seis semanas antes do aparecimento dos sinais de *xerofthalmia* (Mason, 2001). Embora a interpretação dos resultados do CIC tenha mostrado um grau elevado de reprodutibilidade intra e interobservador, e seja um método diagnóstico recomendado pela OMS (1996), a alteração ocular observada por meio dessa técnica diagnóstica não tem mostrado associação com os outros indicadores da DVA em pré-escolares, escolares e adolescentes. Uma possível explicação para tal achado é a dificuldade em padronizar os critérios adotados para a interpretação dos resultados.

A WHO (1996) recomenda que estudos de validação sejam realizados antes de se indicar a impressão citológica como indicador de DVA, especialmente para escolares, gestantes e nutrízes. A prevalência de impressão conjuntival anormal em crianças de 24-71 meses de idade para identificação de problema de saúde pública ainda apresenta pontos de corte provisórios, considerando-se prevalência  $<20\%$  como problema leve; prevalência  $\geq 20\%$  e  $<40\%$  como problema moderado e prevalência  $\geq 40\%$  como problema grave (WHO, 1996).



#### 4.6 Clínico – identificando as alterações funcionais e morfológicas da DVA

Na avaliação clínica da DVA, identifica-se a fase mais avançada da depleção das reservas de vitamina A, suficiente para afetar a função visual. Com isso, um exame clínico acurado poderá evidenciar as alterações oculares funcionais e morfológicas (Sommer, 1995; Mason, 2001). Por ser considerado um indicador tardio, o indicador clínico requer grande número amostral para diminuir o efeito das baixas porcentagens de prevalência quando comparado a outros indicadores da DVA, porém, tem seu reconhecimento universal na avaliação do estado nutricional de vitamina A.

O termo *xeroftalmia* é empregado para designar o espectro de sintomas e sinais oculares atribuídos à DVA, cujas manifestações são evolutivas e podem resultar em cegueira nutricional, muitas vezes irreversível. A *xeroftalmia* inclui: cegueira noturna (XN); xerose da conjuntiva (X1A); mancha de *bitot* (X1B); xerose corneal (X2); queratomalácia (X3A e X3B); cicatriz corneal (XS) e *fundus xeroftalmicus* (XF) (Sommer, 1995; Sommer e Davidson, 2002; Sunders *et al*, 2005).

A classificação da xeroftalmia e dos níveis de prevalência dos sinais clínicos de carência, acima dos quais se considera como de magnitude em Saúde Pública, se encontram expressas na tabela 8.

**Tabela 8:** Classificação da xeroftalmia e prevalência mínima para identificação da DVA como problema de saúde pública

Indicador		Prevalência Mínima
XN	Cegueira Noturna	5% (gestantes) >1% (crianças de 24-71 meses)
X1A	Xerose da Conjuntiva	Não usado
X1B	Mancha de Bitot	0,5%
X2	Xerose da Córnea	0,01%
X3A	Ulceração da córnea/ceratomalácia <1/3 de superfície corneal	0,01%
X3B	Ulceração da córnea/ceratomalácia >1/3 de superfície corneal	0,01%
XS	Escara corneal	0,05%
XF	Fundo xeroftálmico	Não usado

Fonte: IVACG, 2002; WHO, 1996.

#### 4.7 Indicador Ecológico: avaliação do risco de DVA

Os indicadores *ecológicos* são adequados para indicar o risco de DVA e devem ser associados aos indicadores *biológicos* citados anteriormente, desta forma, podem contribuir para identificação de

populações ou áreas com problema de saúde pública. São exemplos de indicadores *ecológicos*: indicadores populacionais do estado nutricional e dietético (tipo de aleitamento materno, estado nutricional de menores de cinco anos, baixo peso ao nascer, disponibilidade de alimentos, hábitos alimentares de grupos vulneráveis, frequência de consumo de alimentos semiquantitativa e qualitativa); indicadores relacionados com enfermidades em pré-escolares (taxa de prevalência de enfermidades, taxa de cobertura de imunização, taxa de casos fatais de sarampo); indicadores socioeconômicos, como grau de escolaridade materna, renda, abastecimento de água, saneamento da moradia, entre outros (WHO, 1996; McLaren e Frigg, 1999).

A informação dietética é muito útil na avaliação do risco da DVA. Existem vários métodos de avaliação do consumo alimentar. Desta forma, é importante ter os objetivos bem definidos, o que se pretende avaliar, além de conhecer a importância de cada método, facilitando assim a escolha mais adequada.

Atenção deve ser dada na escolha da Tabela de Composição Química de Alimentos para a avaliação da ingestão de vitamina A. A seleção da tabela deve ser feita de forma criteriosa e deve-se preferir as que apresentem claramente os critérios de obtenção do teor de vitamina A total e que leve em consideração a atividade biológica e a eficiência de conversão das diferentes formas de vitamina A, ou seja, um micrograma de retinol equivalente corresponde a: doze microgramas de  $\beta$ -caroteno e vinte e quatro microgramas de outros carotenoides (IVACG, 2004).

Numa análise feita recentemente, constatou-se que as tabelas que adotam os critérios acima são: a Tabela publicada pelo Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá – INCAP (2006), que, além, de considerar a atividade biológica do retinol,  $\beta$ -caroteno e outros carotenoides, bem como, a eficiência de conversão de cada composto com atividade vitamínica A, apresenta a composição de alimentos disponíveis na América Latina. A tabela do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA, 1999) também apresenta informações sobre retinol e carotenoides, com as proporções atuais recomendadas pelo IVACG, entretanto, como se trata de uma tabela internacional, deve ser utilizada com cautela, observando principalmente os alimentos industrializados que são mais fortificados e enriquecidos do que os alimentos nacionais.

## 5. TOXICIDADE

Alguns questionamentos emergem ao tratar do possível efeito teratogênico da hipervitaminose A. Há evidências de que ela em excesso durante as primeiras semanas de gestação é teratogênica em humanos, porém, o tipo do defeito depende da quantidade de vitamina A e do estágio gestacional em que a vitamina A é administrada.

Acredita-se que os efeitos teratogênicos da vitamina A ocorrem pela presença dos metabólitos ácido transretinoico, ácido 13-cis retinoico e dos seus oxiderivados. Têm sido estudados os casos de mulheres que receberam doses elevadas desses derivados no decorrer das seis primeiras semanas de gestação. A partir desta idade gestacional não há dados que justifiquem a associação entre a suplementação com vitamina A e teratogenia fetal (WHO, 2001)

Os riscos do aporte excessivo à mãe referem-se essencialmente aos suplementos que aumentam a concentração de ácido retinoico (trans, 13-cis, 4-oxo-trans, 4-oxo-13-cis) no soro da mãe, e não

aos que aumentam a concentração de retinol ou ésteres de retinil.

Porém, parece altamente improvável que o consumo de suplemento de vitamina A nas doses habituais tenha efeito teratogênico (WHO, 2001). Raros casos de hipervitaminose A em decorrência da ingestão alimentar são descritos na literatura. Pode-se citar o exemplo de exploradores populares que apresentam intoxicação com vitamina A após a ingestão de fígado do urso polar e da foca barbuda, pois trata-se de animais com reservas muito elevadas de vitamina A (McLaren e Frigg, 1999).

## 6. CONSUMO NO BRASIL

No que se refere ao consumo de vitamina A no Brasil, os estudos apontam inadequação alimentar preocupante. Coelho e colaboradores (1995) identificaram inadequação de consumo de vitamina A entre 12% das gestantes avaliadas, segundo o método frequência de consumo semiquantitativo, atendidas em maternidade pública do município do Rio de Janeiro. Em Minas Gerais, Fernandes e colaboradores (2005) identificaram que aproximadamente 22% das crianças menores de 5 anos avaliadas apresentaram consumo insuficiente desta vitamina.

Recente estudo realizado em uma amostra representativa e probabilística da população rural e urbana do Brasil (2.420 indivíduos) demonstrou que 50% dos indivíduos com idade igual ou superior a quarenta anos apresentaram consumo inadequado de vitamina A. Não foram evidenciadas diferenças estatisticamente significativas nas prevalências de inadequação em relação as diferentes regiões estudadas, áreas metropolitanas e interior do país e os diferentes estratos socioeconômicos estudados (Pinheiro *et al*, 2007).

Uma recente análise crítica de estudos disponíveis na literatura sobre a deficiência da vitamina A no Brasil mostrou prevalências de DVA preocupantes em todas as regiões do Brasil (Tabela 9).

**Tabela 9:** Prevalência de DVA no Brasil entre os anos de 1995 e 2007.

Prevalência da deficiência de vitamina A em gestantes e puérperas, em diferentes regiões do Brasil				
Ano	Localidade	Tipo de Estudo	Grupo Populacional/ Faixa Etária	Prevalência (%)
1998	Rio de Janeiro, RJ	transversal	puérperas	23,2 (a)
1999	SP (exceto Capital)	transversal	puérperas	10,2 (a) 1,3 (b)
2000	Rio de Janeiro, RJ	transversal	gestantes	12,8 (a)
2004	São Paulo, SP	longitudinal	gestantes sem HIV puérperas sem HIV	16,7 (c) 25,0 (c)
2004; 2005	Rio de Janeiro, RJ	transversal	puérperas	24,4 (a)
2006	Rio de Janeiro, RJ	transversal	puérperas	22,0 (a)
2006	Recife, PE	transversal	puérperas	25,0 (a)

(a)retinol sérico <1,05µmol/L; (b)retinol sérico <0,70µmol/L; (c)retinol sérico <20,0µg/dL (equivalente a <0,70µmol/L).

Prevalência da deficiência de vitamina A em recém-nascidos, pré-escolares, escolares e adolescentes, em diferentes regiões do Brasil				
Ano	Localidade	Tipo de Estudo	Grupo Populacional/ Faixa Etária	Prevalência (%)
1995	SP - outras regiões	caso-controle	recém-nascido com rcu recém-nascido adequado	33,1 (b) 14,9 (b)
1995	SP - outras regiões	transversal	3-7 anos	17,6 (c)
1995	Bahia - semiárido	transversal	6-72 meses	44,7 (b)
1996	Bahia - semiárido	transversal	pré-escolar	15,3 (c)
1998	Rio de Janeiro - RJ	transversal	recém-nascido	55,7 (a)
2000	Manaus - AM	transversal	pré-escolar	15,5 (e)
2000	Boa Vista - RR	transversal	pré-escolar	32,4 (e)
2000	Porto Velho - RO	transversal	pré-escolar	32,4 (e)
2001	SP - outras regiões	transversal	recém-nascido	23,0 (b)
2001	Rio de Janeiro - RJ	transversal	pré-escolar	34,6 (a)
2001	MG - outras regiões	transversal	pré-escolar	15,0 (b)
2002	Brasília - DF	transversal	pré-escolar	60,6(e)
2004; 2005	Rio de Janeiro - RJ	transversal	recém-nascido	45,5 (a)
2004	São Paulo - SP	longitudinal	recém-nascido	25,0 (b)
2005	SP - outras regiões	transversal	24-71 meses	75,4 (d)
2005	MG - outras regiões	transversal	6-14 anos	29,0 (e)
2005	Recife - PE	transversal	6-59 meses	22,0 (a) 7,0 (b)
2006	Rio de Janeiro - RJ	transversal	recém-nascido	54,2 (a)
2007	Rio de Janeiro - RJ	transversal	7-17 anos 7- 10 anos 10- 17 anos	10,0 (f) 6,8 (f) 12,6 (f)
2007	Brasília - DF	transversal	5- 18 anos	34,0 (b)
2007	Teresina - PI	transversal	36-83 meses	15,4 (b)

RCIU: restrição do de crescimento intrauterino; (a)retinol sérico <1,05µmol/L; (b)retinol sérico <0,70µmol/L; (c) retinol sérico <0,35µmol/L; (d)teste de resposta sérica >20,0% (equivalente a <0,7µmol/L); (e)retinol sérico < 20,0µg/dL (equivalente a <0,7µmol/L); (f)retinol sérico <30,0µg/dL (equivalente a <1,05µmol/L).

## 7. TRATAMENTO DA DEFICIÊNCIA DE VITAMINA A

### 7.1 Diversificação alimentar no combate e prevenção à deficiência de vitamina A

A epidemiologia da DVA tem sido geralmente bem estudada não apenas nos aspectos biológicos, como também nos seus fatores determinantes. Com exceção das situações de extrema pobreza, a renda e escolaridade parecem não ter relação na determinação desta doença carencial, reforçando a tese de que a ingestão inadequada de alimentos fonte de vitamina A seja o principal fator etiológico em nível epidemiológico da carência desta vitamina e que sua exclusão ou baixo consumo estão mais relacionados a questões culturais e hábitos alimentares do que a fatores econômicos (Ramalho *et al*, 2006). Tal constatação aponta para o aumento do consumo de alimentos fonte de vitamina A como a principal estratégia a longo prazo no combate à DVA em nível mundial.

### 7.2 Suplementação de vitamina A e seu impacto na saúde materno-infantil

A *suplementação periódica com vitamina A* é a estratégia mais adotada na prevenção e controle da DVA nos países em desenvolvimento e atualmente recomendada pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPS, 2001). É uma estratégia considerada de impacto a curto prazo.

O MS instituiu, através da Portaria 729 de 13 de maio de 2005, o Vitamina A Mais – Programa Nacional de Suplementação de Vitamina A, que tem por objetivo reduzir e controlar a DVA em lactentes e pré-escolares de 6 a 59 meses de idade e mulheres no pós-parto imediato, residentes em regiões consideradas de risco (região Nordeste, o Estado de Minas Gerais - região Norte, Vale do Jequitinhonha e Vale do Mucurici - e o Vale do Ribeira em São Paulo).

A suplementação é prevista para ocorrer a cada quatro/seis meses, nas doses de 100.000UI e 200.000UI, para lactentes de 6 a 11 meses e pré-escolares de 12 a 59 meses, respectivamente. Para as puérperas no pós-parto imediato, antes da alta hospitalar, ainda na maternidade, deverá receber uma megadose de 200.000 UI de vitamina A, garantindo, assim, reposição dos níveis de retinol da puérpera e níveis adequados de vitamina A no leite materno até que o lactente atinja os 6 meses de idade.

No diagnóstico da xeroftalmia, a suplementação de vitamina A também é indicada para outros grupos etários e a dose vai variar conforme a idade (WHO, 1998). No momento do diagnóstico das lesões oculares, deve-se administrar para lactentes com idade inferior a 6 meses 50.000UI; de 6 a 12 meses, a dose é de 100.000UI; para os indivíduos maiores de 12 meses, a dose é de 200.000UI. No dia seguinte e duas semanas após a administração das doses iniciais, doses idênticas devem ser administradas, conforme o esquema proposto para a faixa etária. Vale ressaltar que as mulheres em idade fértil ou grávidas em qualquer idade gestacional não podem receber doses superiores a 10.000UI/dia ou 25.000UI/semana na forma de suplemento (WHO, 1998).

O IVACG (Sommer e Davidson, 2002) sugere que tal esquema de suplementação deva ser ampliado para outros grupos de risco, como lactentes de zero a 5 meses e crianças com idade superior a 59 meses. Para as regiões nas quais a XN gestacional é um problema de saúde pública (prevalência  $\geq 5\%$ ), a suplementação materna é recomendada com dose diária de 10.000UI ou semanal de 25.000UI de vitamina A por quatro a oito semanas (IVACG, 2002).

## 8. FORTIFICAÇÃO DE ALIMENTOS

A fortificação de alimentos consumidos rotineiramente pela população é uma estratégia segura, de baixo custo, eficaz e que atende a grande parcela da população, aumentando o suprimento de vitamina A e, a curto e em médio prazo, é capaz de reduzir a prevalência e severidade da DVA. Cabe a cada país determinar, em função da proporção e da gravidade do problema, de seus hábitos alimentares, qual ou quais os alimentos que devam ser fortificados. Dados da literatura apontam que a fortificação de alimentos como medida de intervenção pode produzir resultados equivalentes às cápsulas de vitamina A administradas em crianças com deficiência subclínica de vitamina A, com menor relação custo/benefício por indivíduo. Contudo, vale ressaltar que é necessária uma política regulatória própria para a sua implementação (Sommer e Davidson, 2002).

A aplicação tradicional de uma estratégia de fortificação consiste na adição de micronutrientes a um alimento que: deve ser consumido basicamente por toda população; deve existir uma pequena variação em seu consumo “*per capita*” diário; não deve modificar as características sensoriais dos veículos; deve ser economicamente factível através de um processo industrial e existir segurança quanto ao risco de ingestão excessiva. Os programas de fortificação de alimentos geralmente têm uma vantagem adicional, que é chegar a toda população e não apenas aos grupos de maior risco, e isso a um custo pequeno.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Accioly E, Souza S. Deficiência de vitamina A en embarazadas atendidas em una maternidad publica em Rio de Janeiro – Brasil. *Rev Chil Nutr* 2000;27(3):352-7.
- 2- Alvarez R, Vega MJ, Kammerer S, Rossin A, Germain P, Gronemeyer H, Lera AR. 9-cis-Retinoic acid analogues with bulky hydrophobic rings: new RXR-selective agonists. *Bioorg Med Chem Letters* 2004;14:6117-22.
- 3- Ballew C, Bowman B, Sowell AL et al. Serum retinol distributions in residents of the United States: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clinical Nutrition* 2001;73:586-93.
- 4- Barreiros ALBS, David JM. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. *Quim Nova* 2006;29 (1):113-23.
- 5- Batourina E, Tsai S, Lambert S, Sprenkle P, Viana R, Dutta S et al. Apoptosis induced by vitamin A signaling is crucial for connecting the ureters to the bladder. *Nat Genet* 2005;37(10):1082-9.
- 6- Beitune P, Duarte G, Morais ENM, Quintana SM, Vannucch H. Deficiência da vitamina A e associações clínicas: revisão. *ALAN* 2003;53(4):214-9.
- 7- Bessler H, Wyshesky G, Osovsky M, Prober V, Sirota L A comparison of the effect of vitamin A on cytokine secretion by mononuclear cells of preterm newborns and adults. *Neonatology* 2007;91(3):196-202.

- 8- Blomhoff R, Green MH, Berg T, Norun KR. Transport and storage of vitamin A. *Science* 1994;250:404.
- 9- Bohles H. Antioxidants in Prematurely and maturely Born infants. *International J Vitamin and Nutr Resorch* 1997;67(5):321-8.
- 10- Bonet ML, Ribot J et al. Vitamin A and the regulation of fat reserves. *Cel and Mol Lif Scien* 2003; 60:1311-21.
- 11- Brasil. Portaria n. 729, de 13 de maio de 2005. *Institui o Programa Nacional de Suplementação de Vitamina A*. Disponível em: [http://dtr2004.saude.gov.br/nutricao/documentos/vita/portaria\\_729\\_vita.pdf](http://dtr2004.saude.gov.br/nutricao/documentos/vita/portaria_729_vita.pdf). Acesso em 23 jan 2007.
- 12- Burri BJ, Neidlinger TR, Clifford AJ. Serum carotenoid depletion follows first-order kinetics in healthy adult women fed naturally low carotenoid diets. *J Nutr* 2001;131:2096-100.
- 13- Christian P, West JRKP, Khatry SK et al. Night blindness of pregnancy in rural Nepal – nutritional and health risks. *Int Journal of Epidemiology* 1998;27:231-7.
- 14- Coelho CSP. *Inquérito dietético na avaliação do estado nutricional de vitamina A em gestantes*. Dissertação de Mestrado em Nutrição. Instituto de Nutrição. Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1995.
- 15- Dawson HD, Yamamoto Y, Zolfaghari R, Rosales FJ, Dietz J, Shimada T et al. Regulation of hepatic vitamin A storage in a rat model of controlled vitamin A status during aging. *J Nutr* 2000;130(5):1280-6.
- 16- Fernandes TFS, Diniz AS, Cabral PC, Oliveira RS, Lola MMS, Silva SMM, Kolsteren P. Hipovitaminose A em pré-escolares de creches públicas do Recife: indicadores bioquímico e dietético. *Rev Nutr Campinas* 2005;18(4):471-80.
- 17- Flores H, Araújo CR. Liver levels of retinol in unselected necropsy specimens: a prevalence survey of vitamin A deficiency in Recife, Brazil. *Am Journal of Clinical Nutrition* 1984;40:146-52.
- 18- Flores H, Campos FACS, Araújo CRC. Assessment of marginal vitamin A deficiency in Brazilian children using the relative dose response procedure. *Am J Clinical Nutrition* 1984;40:1281-9.
- 19- Galdones E, Lohnes D, Hales BF. Role of retinoic acid receptors alpha1 and gamma in the response of murine limbs to retinol in vitro. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006;76(1):39-45.
- 20- Ghyselinck NB, Båvik C, Sapin P, Mark M, Bonnier M, Hindelang C et al. Cellular retinol-binding protein I is essential for vitamin A homeostasis. *The EMBO Journal* 1999;18:4903-14.
- 21- Gomes MM, Lima APP, Silva LS, Lento DF, Souza G, Saunders C et al. Vitamina A e Broncodisplasia Pulmonar. *Ver Ciências Médicas* 2005;4(5):441-8.
- 22- Green MH. A multicompartmental model of vitamin A kinetics in rats with marginal liver vitamin A stores. *J Lipid Research* 1985;26:806-18.

- 23- Gross V, Villiger BM, Zhang B, Lotz M. Retinoic acid inhibits interleukin-1-induced cytokine synthesis in human monocytes. *Journal of Leukocyte Biology* 1993;54(2):125-32.
- 24- INCAP (Instituto de Nutrición Centro America y Panamá). *Tabla de composición de alimentos para uso en America Latina*, 2006. Disponível em: [www.incap.org.gt](http://www.incap.org.gt).
- 25- IOM (Institute of Medicine). *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. 2001.
- 26- IVACG (International Vitamin A Consultative Group). *IVACG Statement*. Maternal Night Blindness: A new indicator of vitamin A deficiency. USA: IVACG, 2002.
- 27- IVACG (International Vitamin A Consultative Group). *Conversion factors for vitamin A and carotenoids*. USA: IVACG, 2004.
- 28- Jason J, Archibald LK, Nwanyanwu O, Sowell AL, Buchanan I, Larned J. Vitamin A Levels and Immunity in Humans. Clinical and Diagnostic Laboratory. *Immunology* 2002;9(3):616-21.
- 29- Kamei Y, Kawada T, Kazuki RF, Sugimoto E. Retinoic acid receptor g2 gene expression is up-regulated by retinoic acid in 3T3LI preadipocytes. *Biochem J* 1993;293:807-12.
- 30- Keegan BR, Feldman JL, Begemann G, Ingham PW. *Science* 2005;307:247-9.
- 31- Kim MS, Yoon CY, Jang PG, Park YJ, Shin CS, Park HS et al. The mitogenic and antiapoptotic action of ghrelin in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Endocrinology* 2004;18:2291-310.
- 32- Kuri-Harcuch W. Differentiation of 3T3-F442A Cells into Adipocytes is Inhibited by Retinoic Acid. *Bioexperts* 1982;23:164-9.
- 33- Lane MA, Bailey SJ. Role of retinoid signalling in the adult brain. *Prog Neurobiol* 2005;75(4):275-93.
- 34- Maden M, Hind M. Retinoic acid in alveolar development, maintenance and regeneration. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2004;29:799-808.
- 35- Mason JB, Lotfi M, Dalmiya N, Sethuraman K, Deitchler M. *The Micronutrient Report*. Current progress and trends in the control of vitamin A, iodine, and iron deficiencies. Ottawa: The Micronutrient Initiative/UNICEF, 2001.
- 36- McLaren DS, Frigg M. *Manual de ver y vivir sobre los transtornos por deficiencia de vitamina A (VADD)*. Washington: OPS, 1999.
- 37- Merki E, Zamora M, Raya A, Kawakami Y, Wang J, Zhang X et al. Epicardial retinoid X receptor alpha is required for myocardial growth and coronary artery formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;20:18455-60.
- 38- Olson JA. Liver vitamin A reserves of neonates, preschool children and adults dying of various causes in Salvador, Brazil. *Arch Latinoam Nutr* 1979;29(4):521-45.
- 39- Organización Panamericana de la Salud (OPS). *Visión Integrada de la suplementación con vitamina A en las Américas*. 2-4 de mayo del 2001, Managua, Nicaragua. Informe de la Reunión Regional. Washington: OPS; 2001.



- 40- Palace VP, Khaper N, Qin Q, Singal PK. Antioxidant Potentials of Vitamin A and Carotenoids and their Relevance to Heart Disease. *Free Radical Biol Med* 1999;26(5/6):746-61.
- 41- Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA, Genaro P, Ferraz MB. *Estudo Brazos Nutricional*. Universidade Federal de São Paulo / Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2007.
- 42- Polo R, Gomez-Candela C, Miralles C. Recomendaciones de SPNS/GEAM/SENBA/ SENPE/ AEDN/SEDCA/GESIDA sobre nutrición en el paciente con infección por VIH. *Nutr Hosp* 2007;22(2):229-43.
- 43- Puigserver P, Vasquez F, Bonet ML et al. In vivo and in vivo induction of brown adipocyte uncoupling protein (thermogenin) by retinoic acid. *Bioch Journal* 1996;317:827-33.
- 44- Quadro L, Hamberger L, Colantuoni V, Gottesman ME, Blaner WS. Understanding the physiological role of retinol-binding protein in vitamin A metabolism using transgenic and knockout mouse models. *Mol Aspects Medicine* 2003;24:421-30.
- 45- Ramalho RA, Accioly E, Silva LM. Doenças Cardiovasculares: Efeito Antioxidante das Vitaminas A, C e E. *Rev Metabol Nutr* 2003;17(1):6-9.
- 46- Ramalho RA, Saunders C, Natalizi DA, Cardoso LO, Accioly E. Níveis séricos de retinol em escolares de 7 a 17 anos no Município do Rio de Janeiro. *Rev Nutrição* 2004;17(4):461-8.
- 47- Ramalho RA, Paes C, Flores H, Lento DF, Accioly E. Hepatic Retinol Levels in Individuals Deceased from Several Causes. *Nut & Food Science* 2006;36:240-47.
- 48- Ramalho RA, Padilha P, Saunders C. Análise crítica de estudos brasileiros sobre deficiência de vitamina A no grupo materno-infantil. *Rev Paul Pediatr* 2008;26(4):392-409.
- 49- Ribot J, Felipe F, Bonet ML et al. Changes of adiposity in response to vitamin A status correlate with changes of PPAR gamma 2 expression. *Obesity Research* 2001;9:500-9.
- 50- Rodriguez-Amaya DB. Food carotenoids: analysis, composition and alterations during storage and processing of foods. *Forum of Nutrition* 2003;56:35-7.
- 51- Roenigk HH, Auerbach R, Mailbach HI, Weinstein GD. Methatrexate Guidelines, revised. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:145-55.
- 52- Ross AC. Vitamina A e retinoides. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC. *Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença*. 9.ed. São Paulo: Manole, 2003;pp.325-50.
- 53- Ross AC, Zolfaghari R. Regulation of hepatic retinol metabolism: perspectives from studies on vitamin A status. *J Nutrition* 2004;1:125-31.
- 54- Russel MR. The Vitamin A spectrum: from deficiency to toxicity. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000;71:878-884.
- 55- Safonova I, Davimont C, Amri E, Grimaldi P, Aihaud G, Reichert U, Shroot B. Retinoids are positive effectors of adipose differentiation. *Mol Cell Endocrinology* 1994;104:201-11.
- 56- Salle BL, Delvin E, Claris O, Hascoet JM, Levy E. Is it justifiable to administrate vitamin A, E and D for 6 months in the premature infants? *Arch Pediatr* 2007;14(12):1408-12.

- 57- Saunders C, Ramalho RA, Pereira APLT et al. Association between gestational night blindness and serum retinol in mother/newborn pairs in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *Nutrition* 2005;21(4):456-61.
- 58- Saunders C, Ramalho A, Padilha PC, Barbosa CC, Leal MC. Investigação da cegueira noturna no grupo materno-infantil - Uma revisão histórica. *Revista de Nutrição* 2007;20(1):95-105.
- 59- Semba, RD. The role of vitamin A and related retinoids in immune function. *Nutr Rev* 1998;56(1Pt 2):S38-48.
- 60- Silva R, Lopes E, Sarni RO, Taddei JA. Níveis plasmáticos de vitamina A em crianças carentes com pneumonia na fase aguda e após recuperação. *J Pediatría* 2005;81(1):145-9.
- 61- Sommer A. *La carencia de vitamina A y sus consecuencias*. Guía práctica para la detección y el tratamiento. Ginebra: OMS, 1995.
- 62- Sommer A, Davidson FR. Assessment and control of vitamin A deficiency: the annecy accords. *J Nutrition* 2002;132:2845S-50S.
- 63- Tammela O, Aitola M, Ikonen S. Cord blood concentration of vitamin A in preterm infants. *Early Hum Dev* 1999;56:39-47.
- 64- Tesoriere L, Darpa D, Livrea M. Antioxidant reactions of all-trans retinol in phospholipid bilayers: effect of oxygen partial pressure, radical fluxes, and retinol concentration. *Arquiv Biochem Biophysics* 1997;343(1):13-8.
- 65- Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR $\gamma$ 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell* 1994;79:1147-56.
- 66- Uchiyama S, Yamaguchi M. Beta Cryptoxanthin stimulates cell differentiation and mineralization in osteoblastic MC3T3 E1 cells. *J Cell Biochem* 2005;95:1224-34.
- 67- Underwood B. Methods for assessment of vitamin A status. *J Nutrition* 1990;120:1459-63.
- 68- USDA (United States Department of Agriculture). *Tabela do Departamento de Agricultura dos EUA* (USDA Food Search for windows, version 1.0, database version SR19). Disponível em: <http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl>
- 69- Villarroya F, Giralt M, Giralt R. Retinoids and adipose tissues: metabolism, cell differentiation and gene expression. *Int J Obesity* 1999;23:1-6.
- 70- West, JRKP. Extent of vitamin A deficiency among preschool children and women of reproductive age. *J Nutrition* 2002;132:2857S-66S.
- 71- WHO (World Health Organization). Indicators for assessing vitamin A deficiency and their application in monitoring and evaluating intervention programmes. *WHO/NUT/96.10*. Geneva: WHO, 1996.
- 72- Wolf G. Retinoic acid homeostasis: retinoic acid regulates liver retinol esterification as well as its own catabolic oxidation in liver. *Nutr Rev* 2001;59(12):391-4.

73- World Health Organization. *Safe vitamin A dosage during pregnancy and lactation: Recommendations and report of a consultation*. WHO NUT/98.4. Genève; WHO, 1998.

74- World Health Organization/UNICEF. *Global breastfeeding data: sources, prevalence, trends and association with global programs*. Geneva, 2001.

75- Young Mo, Kankavi O, Masci PP, Mellick GD, Whitehouse MW, Boyle GM et al. Surfactant Protein Expression in Human Skin: Evidence and Implications. *J Investig Dermatology* 2007;127:381-6.

76- Zachman RD. Retinol (vitamin A) and the neonate: special problems of the human premature infant. *Am J Clin Nutr* 1989;50:413-24.

77- Ziole MH. Cardiovascular Morphogenesis Specification in the Vertebrate Embryo: Insights from the Avian Embryo. *Exp Biol Med* 2004;229:598-606.



## **ILSI BRASIL**

INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE DO BRASIL

Rua Hungria, 664 - conj. 113 - 01455-904 - São Paulo - SP - Brasil

Tel./Fax: 55 (11) 3035-5585 - e-mail: [ilsibr@ilsi.org.br](mailto:ilsibr@ilsi.org.br)

ISBN 978-85-86126-25-3

