

HIPOVITAMINOSE A: COFATOR CLÍNICO DELETÉRIO PARA O HOMEM

HYPOVITAMINOSIS A: COFACTOR OF DELETERIOUS CLINIC OUTCOME IN HUMAN BEING

Patrícia El Beitune¹; Geraldo Duarte²; Silvana M. Quintana³; Ernesto A. Figueiró-Filho¹ & Hélio Vannucchi⁴

¹Pós-Graduanda ²Docente. ³Médica Assistente. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia. ⁴Docente. Departamento de Clínica Médica. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP.

CORRESPONDÊNCIA: Patrícia El Beitune. Rua Alexandre Fleming 112/31 – Vila Seixas. EP14020-030 Ribeirão Preto - SP - Email pbeitune@ig.com.br

EL BEITUNE P; DUARTE G; QUINTANA SM; FIGUEIRÓ-FILHO EA & VANNUCCHI H. Hipovitaminose A: Cofator clínico deletério para o homem. **Medicina, Ribeirão Preto**, 36: 5-15, jan./mar. 2003.

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 à significativa prevalência em populações de países em desenvolvimento. Este artigo aborda a Vitamina A, enfocando seu metabolismo e as repercussões deletérias, decorrentes de sua deficiência sobre o organismo, suas manifestações no ciclo gravídopuerperal, e sua interação em situações clínicas, específicas.

UNITERMOS: Deficiência de Vitamina A. Vitamina A.

1- INTRODUÇÃO

A história da vitamina A está intrinsecamente ligada a suas aplicações clínicas, notadamente àquelas 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 estrutura química, no entanto, foi identificada em 1932, por Karrer⁽⁴⁾.

A associação entre o estado nutricional e a habilidade no controle às infecções tem sido observada há séculos, porém há apenas poucas décadas têm sido conduzidos estudos sistemáticos em relação a esse tópico. O presente artigo aborda o metabolismo da vitamina A, a associação e as repercussões da sua deficiência em várias condições clínicas, prevalentes no homem.

2- METABOLISMO

2.1- 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⁽⁵⁾. O termo vitamina A é

empregado, atualmente, para designar todos os derivados de betaionona, que possuam atividade biológica de retinol, exceto os carotenóides. O termo retinóide refere-se ao retinol ou aos seus derivados de ocorrência natural e análogos sintéticos, que não apresentam, necessariamente, atividade semelhante à do retinol⁽⁶⁾. Os carotenóides, por seu turno, são um grupo composto por mais de 400 substâncias diferentes, de ocorrência natural, sintetizadas por uma grande variedade de microorganismos fotossintéticos. O seu precursor comum, o fitoeno, um hidrocarboneto de 40 carbonos, é convertido em compostos mais insaturados α , β , γ e δ -carotenos. Aproximadamente 50 carotenóides possuem ação biológica de vitamina A e 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 μ mol/L⁽⁶⁾.

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⁽⁷⁾.

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 proteico-calórica ou deficiência de zinco^(7,8,9).

2.2- Ingestão E Absorção

As fontes dietéticas de vitamina A podem ser a vitamina A pré-formada 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 seus derivados, os ovos e as aves. Nos países desenvolvidos, considerando-se uma dieta habitual, aproximadamente 25% da vitamina A ingerida o é em forma de carotenóide, enquanto 75% o é em composto de vitamina A pré-formada⁽¹⁰⁾. É provável que, nos países em desenvolvimento, a mai-

or parte dessa 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⁽⁶⁾. 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 a absorção dele e a de seus ésteres é mais completa em jejum e se forem eles administrados com soluções aquosas. Na presença de anormalidades da absorção das gorduras, a absorção do retinol também sofre redução⁽⁷⁾.

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 à forma de retinol, que é absorvido mais eficientemente do que os ésteres⁽⁷⁾.

Por seu turno, os carotenóides são clivados dentro das células da mucosa intestinal em moléculas de retinaldeído, e posteriormente, são reduzidos a retinol⁽⁷⁾.

Após a absorção do retinol ocorre a conjugação do mesmo ao ácido glicurônico, seguida da entrada na circulação enteroepática, de que 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⁽⁷⁾.

2.3- Armazenamento

O armazenamento da vitamina A é feito sob forma de ésteres de retinil. Cerca de 50-80% da vitamina A, no corpo são estocados no fígado, onde a vitamina é ligada à proteína ligadora de retinol (PLR). 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 A aumenta o armazenamento do retinol nos tecidos⁽⁷⁾.

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.

2.4- Transporte E Metabolismo

A vitamina A pode ser mobilizada do fígado para distribuição aos tecidos periféricos, na dependên-

cia da oferta do aporte alimentar. Sendo ela 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 PLR, que circula no plasma em um complexo com transtiretina (pré-albumina), impede a excreção do complexo retinol-PLR na urina⁽⁷⁾.

A taxa normal de retinol no plasma é de 30 a 70 µg/dl (1,04µmol/L a 2,43µmol/L). Porém, em indivíduos saudáveis, o retinol plasmático é mantido dentro de uma variação estreita de 1,39 a 1,73µmol/L (40,1 a 49,µg/dl) em adultos de aproximadamente, metade desses valores nas crianças. Visto que a síntese hepática da PLR depende da presença tanto de zinco quanto de aminoácidos e de níveis de retinol plasmático, os níveis da PLR podem ser afetados por diferenças daqueles nutrientes bem como da deficiência crônica da vitamina A, grave o suficiente para depletar estoques de ésteres de retinil hepático⁽⁹⁾. Assim, crianças com desnutrição proteico-calórica, tipicamente, mostram baixos níveis circulantes, de retinol, o que pode não responder à suplementação de vitamina A, a menos que a deficiência proteica seja corrigida⁽⁸⁾.

2.5- 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⁽⁷⁾.

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⁽⁷⁾.

3- FUNÇÕES E REPERCUSSÕES DE SUA DEFICIÊNCIA

A vitamina A exerce inúmeras funções no organismo^(7,11). Dentre tais 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.

3.1- 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 min, 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⁽¹⁾.

Sobre a depleção do retinol do fígado e do sangue (concentrações abaixo de 0,69µmol/L de retinol no plasma), observa-se que o período em que as modificações estruturais tornam-se irreversíveis é de mais ou menos 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⁾.

3.2- Imunidade

As concentrações fisiológicas dos retinóides têm sido implicadas 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^(12,13). Esses dados são corroborados por estudos clínicos, realizados em crianças com deficiência dessa vitamina⁽¹⁴⁾.

O ácido retinóico proporciona liberação seletiva de interleucina-1 por monócitos do sangue periférico de seres humanos⁽¹²⁾. 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⁽¹⁵⁾.

A deficiência de vitamina A está associada à redução da atividade de células NK e à habilidade de células esplênicas em produzir interferon, após o estímulo de mitógenos. Adicionalmente, essa deficiência associa-se à redução da produção de anticorpos contra polissacarídeos bacterianos e antígenos protéicos, em estudos experimentais⁽¹⁶⁾ e à piora do controle da infecção por micobacteriose e esquistossomose, em seres humanos^(12,17).

3.3- 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, à irritação e à infecção.

Adicionalmente, a vitamina A tem ação inibitória da queratinização, atuando no controle das lesões dermatológicas⁽⁷⁾. Sob tal aspecto, seu uso tem sido efetivado para o controle da porfiria e para o controle da leucoplasia oral⁽¹⁸⁾. Pacientes que apresentam a forma pustular ou eritrodérmica da psoríase, apresentam redução significativa de vitamina A em relação ao grupo de pacientes com psoríase vulgar⁽¹⁹⁾.

3.4- 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 à síntese de DNA com reduzida diferenciação celular⁽²⁰⁾.

O β -caroteno e o retinol foram analisados em estudos de quimioprevenção de vários tipos de neoplasias, em indivíduos de risco⁽²¹⁾. Os principais estudos foram referentes a neoplasias pulmonares, em tabagistas crônicos e portadores de asbestose; a câncer de cavidade oral, em portadores de leucoplasia pilosa, a adenocarcinoma de cólon, em portadores de adenoma colônico; a câncer de pele, em albinos da Tanzânia e em portadores de ceratose actínica; a câncer de colo uterino, em pacientes com displasia cervi-

cal, e a câncer de mama, em portadoras de neoplasia mamária prévia⁽⁶⁾. Até o momento, entretanto, são inconclusivos os efeitos benéficos, inicialmente aventados, sobre a proteção oferecida contra determinados tumores malignos⁽¹⁸⁾.

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 protetor contra danos produzidos pela irradiação^(20,22,23).

3.5- 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^(24,27). Tal 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^(25,26,28/40). Pacientes com deficiência de retinol têm tendência a menor sobrevivência, quando comparados a pacientes sem essa condição⁽²⁷⁾. Estudo conduzido em Ribeirão Preto, Brasil, não observou associação entre os níveis plasmáticos de vitamina A e a contagem de células CD₄⁽⁴¹⁾.

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 isso, 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, demonstrou aumento da excreção urinária de vitamina A, maior em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida em relação aos do grupo portador do HIV-1, e destes em relação aos do grupo-controle⁽⁴²⁾. Em conseqüência, 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^(31,34/40).

Alguns estudos observaram que tanto o nível sérico de vitamina A quanto o número de células CD₄ eram fatores preditivos, independentes de transmis-

são vertical do HIV-1, quer afetando a integridade placentária, quer aumentando a viremia sangüínea, a viremia no leite materno ou na excreção cervical do vírus^(24,30,43). Alguns trabalhos, entretanto, não confirmam tais assertivas. Sob essa perspectiva, outros estudos não encontraram correlação entre baixo nível sérico de vitamina A e o aumento da transmissão vertical^(28,30,33,44).

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 da vitamina A, estatisticamente significativa, na redução da transmissão vertical desse vírus^(45,46,47,48).

3.6- Na Gestação

A vitamina A é importante para a reprodução, crescimento e desenvolvimento fetal, constituição da reserva hepática fetal e para o crescimento tissular materno. Nesse contexto, a concentração tissular adequada de vitamina A, é sabido, traz benefícios para a função feto-placentária, pelo aumento dos níveis de progesterona⁽⁷⁾.

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⁽⁴⁹⁾.

Outra evidência da importância da vitamina A na gestação é a associação entre os baixos níveis de β -caroteno em mulheres com pré-eclâmpsia e eclâmpsia, devido ao papel da vitamina como antioxidante. Sugere-se que a vitamina A atue na prevenção da lesão endotelial, um dos fatores causais das síndromes hipertensivas da gravidez^(50,51).

Tanto a ingestão deficiente quanto a ingestão excessiva de vitamina A estão associadas com defeitos congênitos (cérebro, olho, ouvido, aparelho genitourinário, 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⁽⁵²⁾.

Tem-se aventado, adicionalmente, a associação entre baixas concentrações de vitamina A no cordão umbilical e crescimento anormal do feto^(53,54).

Dentre as possíveis explicações para os níveis baixos de vitamina A, no cordão umbilical de recém-nascidos com retardo de crescimento intra-uterino, quando comparados com recém-nascidos considerados como de peso adequado para a idade gestacional, os seguintes fatores merecem destaque: a) a oferta inadequada de vitamina A pela mãe, secundária a comprometimento da circulação uteroplacentária; 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 PLR (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 essas alterações, possivelmente, associadas à depleção das células hepáticas, armazenadoras de vitamina A⁽⁵³⁾.

3.7- Em Crianças

A deficiência subclínica da vitamina A aumenta a morbidade e mortalidade infantil⁽⁸⁾. Observa-se maior susceptibilidade de diarreia infecciosa e doenças do trato respiratório em crianças com hipovitaminose A. Adicionalmente, a suplementação de vitamina A, nos casos graves de infecção aguda pelo vírus do sarampo, mostrou-se eficaz na redução da mortalidade⁽⁵⁵⁾.

Durante episódios de malária, os níveis plasmáticos de vitamina A foram subnormais em 37,5% das crianças estudadas no Congo, observando-se associação direta entre a deficiência dessa vitamina e o evento de malária aguda⁽⁶⁾. Entretanto, estudo conduzido com concentrações crescentes de retinol *in vitro*, não observou diferença no padrão de crescimento desse patógeno independente da concentração de retinol utilizada⁽⁵⁶⁾.

3.8- Em Idosos

Em idosos, por sua vez, obtêm-se taxas de deficiência de vitamina A em torno de 13,2%⁽⁵⁷⁾. Nesses pacientes, a associação da deficiência de vitamina A é sensivelmente maior em pacientes com má-nutrição proteico-calórica⁽⁵⁸⁾, com correspondente

índice de massa corpórea reduzida, devendo-se, possivelmente, à reduzida ingestão alimentar, essencialmente de frutas e hortaliças⁽⁴¹⁾. Até o momento, são inconclusivos os efeitos benéficos, inicialmente aventados, sobre a degeneração macular e sobre a catarata relacionada a velhice.

3.9- Outras Associações

Alguns estudos têm observado associação da hipovitaminose A com diabetes *mellitus* tipo-1 e fibrose cística. Persistem inconclusivos os efeitos sobre a resposta ao toxóide tetânico⁽⁶⁾.

4- SINAIS E SINTOMAS DE DEFICIÊNCIA

A deficiência de vitamina A é sucedida por diversas alterações em órgãos e tecidos de origem ectodérmica (Tabela I). As reservas tissulares, no adulto normal, quando completas, são suficientes para atender às necessidades normais do organismo. No entanto, a deficiência ocorre em maior frequência em crianças de baixa idade, associada à deficiência protéica, principalmente em certas regiões da África, Ásia e América do Sul⁽⁸⁾.

No Brasil, em regiões do Nordeste, as afecções oculares por deficiência de vitamina A atingem fre-

quência elevada, o que tem levado as autoridades ao emprego de meios visando ao fornecimento de vitamina A em forma de medicamentos, visto que o enriquecimento dos alimentos com tal 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⁽⁸⁾.

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, e, 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 sequência, evolui para deficiência grave da visão, culminando com a cegueira definitiva^(7,18).

Podem ser encontradas manifestações da deficiência também sobre o epitélio broncorrespiratório, com tendência à queratinização, levando à infecção. Outras manifestações têm sido descritas sobre o aparelho geniturinário, como a frequência elevada de cálculos renais e ureterais⁽⁸⁾.

Adicionalmente, observa-se falência de funções sistêmicas, caracterizada 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 das mucosas do trato respiratório, do tubo digestivo, do trato urinário, da pele e do epitélio ocular, resultando em redução funcional dessas membranas contra infecções^(1,2,8,59).

Em animais, a deficiência de vitamina A achase associada com defeitos do desenvolvimento e remodelação óssea⁽²⁾.

A deficiência de vitamina A entre crianças está associada com o desenvolvimento de doenças oculares, como a cegueira noturna e xerofthalmia, maior gravidade do sarampo, pneumonia e doenças diarreicas, culminando, em última análise, em alta mortalidade⁽⁸⁾.

Tabela I - Efeitos de hipovitaminose A

Xerofthalmia, queratomalácia. Infecções secundárias.
Modelação óssea defeituosa, maior espessura óssea. Aumento da pressão do líquido. Hidrocefalia.
Anormalidade de reprodução, incluindo aborto, alformações.
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?

5- DOENÇAS QUE PRECIPITAM DEFICIÊNCIA DE VITAMINA A

- Febre - maior excreção urinária ocorre frequentemente⁽⁷⁾;
- Infecções, notoriamente doença causada pelo HIV-1 (SIDA)⁽⁴²⁾.
- Nefrite crônica⁽⁷⁾;
- Deficiência de proteína – interfere com o transporte da vitamina A no sangue, mesmo quando a ingestão é adequada⁽⁷⁾;
- Má absorção dos lípidos⁽⁷⁾.
- Em pacientes cirróticos – a PLR tem sido associada a marcador de má nutrição proteicocalórica, mesmo naqueles com a forma leve da doença (Child A). Tem sido aventado que redução dos níveis de transtiretina e PLR, nesses pacientes, devam-se principalmente à insuficiência hepática ou mesmo devido aos reduzidos níveis de vitamina A, corporais, em relação a um indicador isolado de má nutrição proteicocalórica⁽⁶⁰⁾.

6- TERAPÊUTICA

Em todas as manifestações de deficiência de vitamina A, indica-se adequação dietética ou intervenções de suplementação, utilizando-se a vitamina isoladamente ou por enriquecimento alimentar.

No tratamento de fotodermatose, acne, psoríase, *Ptíriasis vulgaris* e da hiperpigmentação folicular, orienta-se a tretinoína – ácido retinóico com a finalidade de estimular o epitélio a produzir células córneas⁽⁷⁾.

Tem-se aventado um efeito preventivo na tensão pré-menstrual com o uso, a intervalos mensais, de suplementação vitamínica nos 10 dias que antecedem ao período menstrual⁽⁸⁾.

No tratamento da xerofthalmia tem-se dado preferência à injeção intramuscular de 100.000 UI de palmitato de retinil, em solução miscível na água, seguida, em 24 h, de nova dose de 100.000 UI via oral, em solução oleosa de palmitato de retinil ou palmitato de vitamina A⁽⁸⁾.

7- CONTRA-INDICAÇÕES PARA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA A

É uma contra-indicação relativa à suplementação de vitamina A, em presença de pacientes formadores de cálculos urinários, de ácido úrico e oxalato⁽³⁷⁾.

A vitamina A mantém equilíbrio fisiológico com as vitaminas E e D. O *Food and Drugs Administration* propôs que as preparações, contendo grandes doses

de vitaminas A e D, como 100.000 UI e 400 UI, respectivamente, devam ser obtidas somente por prescrição médica⁽⁸⁾.

8- 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 se resolverem. Suplementação vitamínica reduz significativamente e morbidade e a mortalidade entre crianças com sarampo complicado por pneumonia ou diarreia crônica^(61,62,63). 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 diarreia e redução da incidência de xerofthalmia^(63/66).

9- NECESSIDADES HUMANAS

As recomendações vigentes das necessidades da vitamina A foram estabelecidas em 2002 e são expressos em µg/dia. (Tabela II) Para a caracterização da quantidade diária recomendada de vitamina A é utilizada a definição de necessidade média, estimada como aquela ingesta diária, suficiente para satisfazer as necessidades de metade de uma população saudável. A recomendação propriamente dita (RDA), sigla do inglês *Recommended Dietary Allowances*, é a quantidade necessária para suprir as necessidades de 97 a 98% dos indivíduos saudáveis⁽⁶⁷⁾.

A biodisponibilidade da vitamina A é limitada pela ligação dos carotenóides a proteínas, e isso pode ser superado pelo cozimento que dissocia as proteínas e libera o carotenóide.

O retinol livre é relativamente estável ao calor e à luz, porém, pode ser destruído pela oxidação. Portanto, sua biopotência pode ser reduzida pela presença de elementos de transição (ferro, cobre) e protegida pelo uso de vitamina E ou antioxidantes sintéticos ou estabilizada pela esterificação⁽⁷⁾.

10- INTERAÇÕES

Colestiramina pode induzir deficiência de vitamina A⁽⁷⁾.

Kanamicina e Neomicina – podem alterar a absorção das gorduras e acarretar má absorção das

Tabela II: Recomendação diária (RDA)

IDADE (ANOS)	RDA (em µg /d de retinol)	RDA (UI Vit A de retinol)
RECÉM-NASCIDOS 0,0 - 0,5	400	1330
CRIANÇAS 0,5 - 1 1 - 3 4 - 8 9 - 13	500 300 400 600	1665 1000 1330 2000
MULHERES 13 - 51+	700	2310
HOMENS 11 - 51 +	900	3000

Fonte: *Food and Nutrition Board, Institute of Medicine National. Dietary Reference Intakes: Application in Dietary Assessment. Recommended Dietary Allowances.* Washington, DC: National Academy Press, 2003⁽⁶⁷⁾

vitaminas A e K, reduzindo objetivamente a biodisponibilidade em 14%⁽⁶⁸⁾.

Óleos minerais – possíveis deficiências de vitaminas A, D e K. Diminui a absorção de vitamina A⁽⁷⁾.

Vitaminas D e A têm tendência a potencializarem-se^(1,7).

Pectina cítrica diminui a biodisponibilidade de síntese do β-caroteno⁽⁶⁹⁾.

Óleo de soja – melhora a biodisponibilidade e a conversão do β-caroteno em retinol, propriedade essa que persiste inalterada ao calor, mesmo em temperaturas de 100° C⁽⁷⁰⁾.

11- FONTES ALIMENTARES

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

Em anexo, tabela das principais fontes alimentares de vitamina A (Tabela III)⁽⁷¹⁾.

Tabela III: Alimentos com maior concentração de Vitamina A⁽⁷¹⁾

ALIMENTO (100g)	RETINOL (µg /RE)
ABÓBORA COZIDA/REFOGADA	525,0 µg
ACELGA	292,0 µg
AGRIÃO	370,0 µg
AMEIXA VERMELHA	200,0 µg
AZEITE- DE- DENDÊ	45.920,0 µg
BATATA-DOCE	300,0 µg
BATATA-DOCE COZIDA	252,0 µg
BATATA-DOCE FRITA	630,0 µg
BERTALHA REFOGADA	1.164,0 µg
BIFE DE FÍGADO	11.116,3 µg
BRÓCOLIS REFOGADO	425,0 µg
CAQUI	250,0 µg
CENOURA	1.100,0 µg
CHICÓRIA	330,0 µg
COUVE	650,0 µg
COUVE REFOGADA	1.300,0 µg
CREME DE LEITE	310,0 µg
DAMASCO DESSECADO	1.270,0 µg
ESPINAFRE	1.170,0 µg
GRANOLA	300,0 µg
MANGA	210,0 µg
MANTEIGA COM SAL	652,0 µg
MARGARINA COM SAL	924,0 µg
MOSTARDA (FOLHA COZIDA)	350,0 µg
NAN 1/NESTOGENO PÓ	530,0 µg
OVO DE GALINHA COZIDO	500,0 µg
OMELETE	259,0 µg
PIMENTÃO	245,0 µg
QUEIJO GORGONZOLA	230,0 µg
QUEIJO-DE-MINAS	270,0 µg
QUEIJO PARMESÃO	254,0 µg
QUEIJO PRATO	240,0 µg

EL BEITUNE P; DUARTE G; QUINTANA SM; FIGUEIRÓ-FILHO EA & VANNUCCHI H. Hypovitaminosis A: Cofactor of deleterious clinic outcome in human being. **Medicina, Ribeirão Preto**, 36: 5-15, jan./march 2003.

ABSTRACT: 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. This article focus on a review of vitamin A metabolism, deleterious repercussions and association with several clinical and obstetrics conditions. It highlights hypovitaminosis A as cofactor of deleterious clinic outcome in human being.

UNITERMS: Vitamin A Deficiency. Vitamin A.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - FRANCO G. **Tabela de composição química dos alimentos**, 9ª ed, Atheneu, São Paulo, p 9-15, 1998.
- 2 - McCOLLUM EV & DAVIS M. The necessity of certain lipins in the diet during growth. **J Biol Chem** 15: 167-175, 1913.
- 3 - OSBORNE TB & MENDEL LB. Relation on Growth to Diet. **J Biol Chem** 16: 423-424, 1913.
- 4 - KARRER P. Chemical relation of carotenoid and vitamin A. **Arch Dis Biol** 18: 30-39, 1933.
- 5 - COWARD KH. Influence of light and heat on formation of vitamin A in plant tissues. **J Biol Chem** 72: 781-799, 1927.
- 6 - SILVEIRA SA. Avaliação antropométrica e dos níveis plasmáticos de vitamina A em indivíduos infectados pelo HIV-1 em pacientes com SIDA. Dissertação de Mestrado, **Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP**, Ribeirão Preto. p. 1-134, 1996.
- 7 - MAHAN LK & STUMP SE. What is a vitamin? In: KRAUSE'S. **Food nutrition & diet therapy**. 10ª ed, W.B.Saunders, Philadelphia, p.68-109, 2000.
- 8 - VANNUCCHI H. Interaction of vitamins and minerals. **Arch Latinoam Nutr** 41:9-18, 1991.
- 9 - BOOTH SL; JOHNS T & KUHNLEIN HV. Natural food sources of vitamin A and provitamin A. **Food Nutr Bull** 14: 6-19, 1992.
- 10 - LI E & NORRIS AW. Structure/function of cytosolic vitamin A-binding proteins. **Annu Rev Nutr** 16: 205-234, 1996.
- 11 - ROSS AC. Vitamin A status: Relationship to immunity and the antibody response. **Proc Exp Biol Med** 200: 303-320, 1992.
- 12 - GARBE A; BUCK J & HAMMERLING U. Retinoids are important cofactors in T cell activation. **J Exp Med** 176: 109-117, 1992.
- 13 - 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** 341: 5-8, 1993.
- 14 - 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** 120: 1264-1273, 1990.
- 15 - PASATIEMPO AM; KINOSHITA M; TAYLOR CE & ROSS AC. Antibody production in vitamin A-depleted rats is impaired after immunization with bacterial polysaccharide or protein antigens. **FASEB J** 4: 2518-2527,1990.
- 16 - PARENT G; ROUSSEAU-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** 78:380-384, 1984.
- 17 - OLSON JA. Carotenoids and human health. **Arch Latinoam Nutr** 49: 7S-11S, 1999.
- 18 - MARRAKCHI S; KIM I; DELAPORTE E; BRIAND G; DEGAND P; MAIBACH HI & THOMAS P. Vitamin A and E blood levels in Erythrodermic and Pustular Psoriasis associated with chronic alcoholism. **Acta Derm Venereol** 74: 298-301, 1994.
- 19 - 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** 39: 244-251, 2001.
- 20 - GOSS GD & MCBURNEY MW. Physiological and clinical aspects of vitamin A and its metabolites. **Crit Rev Clin Lab Sci** 29: 185-215, 1992.
- 21 - SHEKELLE RB, LEPPER M, LIU S. Dietary vitamin A and risk of cancer in the Western Electric study. **Lancet** 2:1185-1190, 1981.
- 22 - UMEGAKI K; IKEGAMI S; INOUE K; ICHIKAWA T; KOBAYASHI S; SOENO N & TOMABECHI K. Beta-carotene prevents x-ray induction of micronuclei in human lymphocytes. **Am J Clin Nutr** 59:409-412, 1994.
- 23 - KREISS J. Breastfeeding and vertical transmission of HIV-1. **Acta Paediatr** 421:113-117, 1997.
- 24 - 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** 669:165-173, 1992.
- 25 - BEACH RS; MANTER-ATIENZA E & SHOR-POSNER G. Specific nutrient abnormalities in asymptomatic HIV-1 infection. **AIDS** 6:701-708, 1992.
- 26 - 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** 34: 429-435, 2001.
- 27 - 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** 29:328-334, 1999.
- 28 - GREENBERG BL; SEMBA RD; VINK PE; FARLEY JJ; SIVAPALASINGAM M; STEKETEE RW; THEA DM & SCHOENBAUM EE. Vitamin A deficiency and maternal-infant transmission of HIV in two metropolitan areas in the United States. **AIDS** 11: 325-332, 1997.
- 29 - MEDA N. The reduction of mother-child transmission of HIV infection in developing countries: potential intervention strategies, obstacles to implementation and perspectives. **Sante** 7:115-125, 1997.
- 30 - 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** 26: 711-718, 1998.
- 31 - PHUAPRADIT W; CHATURACHINDA K; TANEAPANICHSKUL S; SIRIVARASRY J; KHUPULSUP K & LERDVUTHISOPON N. Serum Vitamin A and β -Carotene Levels in Pregnant Women Infected With Human Immunodeficiency Virus-1. **Obstet Gynecol** 87:564-567, 1996.
- 32 - 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** 40: 78-80, 2000.
- 33 - SEMBA RD; GRAHAM NMH & CAIAFFA WT. Increased mortality associated with vitamin A deficiency during human immunodeficiency virus type 1 infection. **Arch Intern Med** 153: 2149-2154, 1993.
- 34 - SEMBA RD; MIOTTI PG; CHIPHANGWI JD; SAAH AJ; CANNER JK; DALLABETTA GA & HOOVER DR. Maternal vitamin A deficiency and mother-to-child transmission. **Lancet** 343:1593-1597, 1994.
- 35 - 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** 171: 1196-1201, 1995.
- 36 - SEMBA RD; MIOTTI PG & CHIPHANGWI JD. Infant mortality and maternal vitamin A deficiency during human immunodeficiency virus infection. **Clin Infect Dis** 21: 966-972, 1995.
- 37 - SEMBA RD; MIOTTI P; CHIPHANGWI 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** 14:219-222, 1997.
- 38 - SEMBA RD; FAR ZADEGAN H & VLAHOV D. Vitamin A levels and human immunodeficiency virus load in injection drug users. **Clin Diagn Lab Immunol** 4:93-95, 1997.
- 39 - SEMBA RD; LYLES CM & MARGOLICK JB. Vitamin A supplementation and human immunodeficiency virus load in injection drug users. **J Infect Dis** 177: 611-616, 1998.
- 40 - SILVEIRA SA; FIGUEIREDO JF; JORDÃO-JR A; UNAMUNO R; RODRIGUES M & VANNUCCHI H. Malnutrition and hypovitaminosis A in AIDS patients. **Rev Soc Bras Med Trop** 32: 119-124, 1999.
- 41 - 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** 53: 11-15, 1998.
- 42 - NDUATI RW; JOHN GC; RICHARDSON BA; OVERBAUGH J; WELCH M; NDINYA-ACHOLA J; MOSES S; HOLMES K; ONYANGO F & KREISS JK. Human immunodeficiency virus type 1 infected cells in breast milk: association with immunosuppression and vitamin A deficiency. **J Infect Dis** 172: 1461-1468, 1995.
- 43 - 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** 14: 321-326, 1997.
- 44 - COUTSODIS 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** 13: 1517-1524, 1999.
- 45 - FAWZI WW; MSAMANGA GI; SPIEGELMAN D; URASSA EJN; McGRATH N; MWAKAGILE D; ANTELMAN G; MBISE R; HERRERA G; KAPIGA S; WILLETT W & HUNTER DJ. Randomized trial of effects of vitamin supplements on pregnancy outcomes and T cell counts in HIV-1 infected women in Tanzania. **Lancet** 351: 1477-1482, 1998.
- 46 - 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** 23: 246-254, 2000.
- 47 - KENNEDY CM; COUTSODIS 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** 24: 37-44, 2000.
- 48 - CHRISTIAN P; WEST KP & KHATRY SK. Night blindness during pregnancy and subsequent mortality among women in Nepal: effects of vitamin A and b-carotene supplementation. **Am J Epidemiol** 152: 542-547, 2000.
- 49 - KAHHALE S. Síndromes hipertensivas. In: ZUGAIB M; TEDESCO JJA & QUAYLE J. **Obstetrícia psicossomática**. Atheneu, São Paulo, p 191-196, 1998.
- 50 - RAMAKRISHNAN V; MANJREKAR R & RIVERA J. Micronutrients and pregnancy outcome: a review of the literature. **Nutr Res** 19: 103-159, 1999.
- 51 - AZAIS-BRAESCO V & PASCAL G. Vitamin A in pregnancy: requirements and safety limits. **Am J Clin Nutr** 71:1325S-1333S, 2000.
- 52 - RONDÓ PHC; ABBOTT R & TOMKINS AM. Vitamina A e retardo de crescimento intra-uterino. **J Pediatr** 73: 335-339, 1997.
- 53 - 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 Latinoam Nutr** 49:318-321, 1999.
- 54 - SEMBA R. Vitamin A, immunity and infection. **Clin Infect Dis** 19: 489-499, 1994.
- 55 - SEMBA RD; MUHILAL; SCOTT AL; NATADISASTRA G; WIRASAMITA S; MELE L; RIDWANE; WEST KP JR & SOMMER A. Depressed immune response to Tetanus in children with vitamin A deficiency. **J Nutr** 122: 101-107, 1992.

- 56 - VANNUCCHI H; DA CUNHA DF; BERNARDES MM & UNAMUNO MR. Serum levels of vitamin A, E, C and B₂, carotenoid and zinc in hospitalized elderly patients. **Rev Saude Publica** 28:121-126, 1994.
- 57 - CUNHA DF; CUNHA SF; UNAMUNO MR & VANNUCCHI H. Serum levels assessment of vitamin A, E, C, B₂ and carotenoids in malnourished and non-malnourished hospitalized elderly patients. **Clin Nutr** 20:167-170, 2001.
- 58 - MADEN M. Vitamin A in embryonic development. **Nutr Rev** 52: S3-S12, 1994. Suppl.
- 59 - CALAMITA A; DICI I; PAPINI-BERTO SJ; DICI 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** 34: 139-147, 1997.
- 60 - COUTSODIS 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** 54: 890-895, 1991.
- 61 - COUTSODIS 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** 11: 203-209, 1992.
- 62 - VIJAYARAGHAVAN K; RADHALAH G & PRAKASAM BS. Effect of massive dose vitamin A on morbidity and mortality in indian children. **Lancet** 2:1342-1345, 1990.
- 63 - DJUNAEDI E; SOMMER A & PANDJI A. Impact of vitamin A supplementation on xerophthalmia: a randomized controlled community trial. **Arch Ophthalmol** 106: 218-222, 1988.
- 64 - GHANA VAST Study Team. Vitamin A supplementation in northern Ghana: effects on clinic attendances, hospital admissions and child mortality. **Lancet** 342: 7-12, 1993.
- 65 - SOMMER A. Treatment of corneal xerophthalmia with topical retinoic acid. **Am J Ophthalmol** 95: 349-352, 1993.
- 66 - O'BRIEN MM; KIELY M; HARRINGTON KE; ROBSON PJ; STRAIN JJ; FLYNN A & NATIONAL RESEARCH COUNCIL. Dietary Reference Intakes: "Application in Dietary Assessment". **Public Health Nutr** 4:1069-1079, 2001.
- 67 - NATIONAL RESEARCH COUNCIL. The new ABCs of vitamin and mineral intake. The alphabet of essential micronutrients has changed, with important implications for our diet and use of supplements. **Harv Womens Health Watch** 10(8): 4-5, 2003.
- 68 - 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** 64:98-103, 1994.
- 69 - 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** 72:199-203, 2002.
- 70 - 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** 49:205-210, 1998.
- 71 - VIEIRA PINHEIRO AB; LACERDA EMA; BENZECRY EH; GOMES MCS & COSTA VM. **Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras**. 4ª ed, Atheneu, São Paulo, p.1-99, 2001.

Recebi para publicação em 06/12/2002

Aprovado para publicação em 31/03/2003