

MARIA HELENA DE CASTRO CHAGAS

NÍVEIS DE RETINOL SÉRICO APÓS CONSUMO DE ARROZ
ENRIQUECIDO COM VITAMINA A - ULTRARICE

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Nutrição – Doutorado, do Departamento de Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Doutor em Nutrição.

RECIFE

2003

Título:

Níveis de retinol sérico após o consumo de arroz enriquecido com vitamina A-
UltraRice

Nome: Maria Helena de Castro Chagas

Tese aprovada em: 21/11/2003

Membros da Banca Examinadora

Nicácio Henrique da Silv

Maria Cristina Falcão Raposo

Ilma Kruze Grande de Arruda

Zelyta Pinheiro de Faro

Florisbela de Arruda Câmara e Siqueira Campos

ORIENTADOR

Hernando Flores, Doutor em Bioquímica da Nutrição, Professor Titular do Departamento de Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Armando (*in memoriam*) e Lucila, responsáveis pelo meu êxito profissional e que sempre se orgulharam das minhas conquistas.

A meus filhos Erika e Felipe, jóias valiosas, com quem compartilho momentos de angústias e preocupações como também alegrias e realizações.

As minhas irmãs, Maria Lúcia, Linda e Ana Margarida, que mesmo distantes, me estimularam a crescer e acompanharam com entusiasmo a realização deste curso.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao Professor e amigo Hernando Flores, que mesmo passando por momentos difíceis, conseguiu superar seus próprios limites, me conduzindo, através de seu conhecimento e vivência no assunto, com paciência, determinação e segura orientação.

AGRADECIMENTOS

- Às professoras e amigas Francisca Martins Bion, Tânia Lúcia Montenegro Stanford, Joana Araújo da Rocha Barros e Débora Catarine Nepomuceno de Pontes Pessoa, pelo apoio e grande incentivo para que eu pudesse realizar com sucesso este trabalho.
- À amiga Florisbela de Arruda Camara e Siqueira Campos, pela atenção, disponibilidade e que sempre esteve presente, colaborando e apoiando-me em todos os momentos, demonstrando uma grande amizade.
- À amiga e colega de curso Raquel Araújo de Santana, que em suas atitudes diárias demonstra verdadeira amizade o que a faz muito especial.
- Às amigas, Isinete Muniz Barbosa e Zelyta Pinheiro de Faro, pela paciência, compreensão e que dividiram momentos difíceis e alegres durante a realização deste curso.
- À Carmem Lygia Burgos Ambrósio, ontem aluna destacada, hoje amiga e colega valiosa, e Neide Kazue Sakugawa Shinohara que em tão pouco tempo nos conquistou, pela valiosa colaboração na disciplina Bioquímica da Nutrição.
- A Doralice Ferreira da Silva pela atenção e disponibilidade diária.
- A Vivaldo Araújo da Silva do Laboratório de Experimentação e Análise de Alimentos Nonete Guerra (LEAAL), pela colaboração e disponibilidade.
- Ao amigo Flávio Campos pela sua alegria contagiante e pelos bons momentos de descontração .
- Às Bolsistas de Iniciação Científica, hoje Nutricionistas Eduila Maria Couto Santos, Flávia Nunes Salviano, Maria Lucidalva Duda e Roseane da Silva Lemos pela colaboração na parte experimental do estudo.
- Às voluntárias, cuja participação foi de grande importância, sem as quais seria impossível a conclusão deste estudo.
- A todos que direta e indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	iv
AGRADECIMENTO ESPECIAL	v
AGRADECIMENTOS	vi
SUMÁRIO	vii
LISTA DE ANEXOS	viii
RESUMO	ix
ABSTRACT	x
INTRODUÇÃO	1
OBJETIVOS	5
PARTE I:	6
Vitamina A e seus efeitos fisiológicos	7
Teratogenia da vitamina A	19
PARTE II:	29
Níveis de retinol sérico após consumo de arroz enriquecido com vitamina A-UltraRice	30
PERSPECTIVA	51
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
ANEXOS	58

LISTA DE ANEXOS

ANEXO	DESCRIÇÃO
01	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
02	Autorização do Comitê de Ética do CCS/UFPE
03	Autorização do Comitê de Ética do PATH-Canadá
04	Instruções para Autores dos Anais da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco.
05	Protocolo de envio para publicação do artigo de revisão “Vitamina A e seus efeitos fisiológicos”.
06	Correspondência dos revisores dos Anais da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco.
07	Protocolo de envio da versão revisada do artigo de revisão “Vitamina A e seus efeitos fisiológicos”.
08	Instruções para autores da Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil.
09	Correspondência encaminhando o artigo de revisão “Teratogenia da vitamina A” para publicação
10	Documento comunicando a publicação do artigo de revisão “Teratogenia da vitamina A”.
11	Carta encaminhando o trabalho “Níveis de retinol sérico após consumo de arroz enriquecido com vitamina A-UltraRice” para a Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil.
12	Tabelas e Gráficos da PARTE II

RESUMO

Apesar do tempo transcorrido desde o descobrimento e síntese da vitamina A a carência desta vitamina continua sendo um dos maiores problemas de saúde e nutrição, afetando quase um bilhão de pessoas no mundo, com conseqüências devastadoras dada a ubiqüidade do seu papel no metabolismo intermediário. A carência de vitamina A afeta desde a integridade do sistema imune até as taxas de morbidade e mortalidade infantil. A carência de vitamina A, é considerada a maior causa de cegueira (nutricional) do mundo. O programa para controlar esta carência específica inclui a suplementação periódica com doses maciças de vitamina A, a diversificação dietética e o enriquecimento de alimentos básicos, este último sendo considerado a de maior eficácia e eficiência e a de maior facilidade de operacionalização. O desenvolvimento de uma pré-mistura que incorpora vitamina A a grãos de arroz reconstituídos, misturando com arroz comum, apareceu como uma estratégia de eleição, visto que as áreas onde o problema é prevalente são as mesmas em que o consumo de arroz é suficiente para considerá-lo um alimento vetor perfeitamente adequado. Esta alternativa leva a declinar todos os requisitos necessários para implementação do programa, entre estes, descartar a possibilidade de efeitos indesejáveis e definir “quantidades excessivas” principalmente entre o grupo de mulheres em idade fértil. Este trabalho mostra que o consumo de 10.000 até 20.000 UI, não provocou elevação dos níveis de retinol circulante acima dos valores normais (homeostáticos), o que faz do arroz uma das melhores opções para garantir o bom estado nutricional de vitamina A em populações.

Palavras-chave: DVA, mulheres, teratogenia, enriquecimento de alimentos

ABSTRACT

Despite the time transcorrido since the discovery and synthesis of the vitamin To the lack of this vitamin it continues being one of the biggest problems of health and nutrition, affecting almost a billion of people in the world, with devastadoras consequences given to the ubiqüidade of its paper in the metabolism intermediário. A vitamin lack affects It since the integrity of the immune system until the taxes of morbidade and infantile mortality. The vitamin lack, is considered the biggest cause of blindness (nutricional) of the world. The program to control this specific lack include the periodic suplementacion with massive doses of vitamin, the dietary diversification and the basic food enrichment, this last one being considered of bigger effectiveness and efficiency and of bigger easiness of operalização. The development of a synthetic rice for enrichment of common rice, appeared as an election strategy, since the areas where the problem is prevalent are the same ones where the rice consumption is enough to consider it a food perfectly adjusted vector. This alternative leads to decline all the necessary requirements for implementation of the program, between these, to discard the possibility of effect undesirable and to define extreme?quantidades? mainly the group of women enters in fertile age. This work sample that the consumption of 10.000 up to 20.000 UI, did not provoke rise of the levels of retinol circulating above of the normal values (homeostatics), what it makes of rice one of the best options to guarantee nutritional good condition of vitamin in populations.

Key words: VAD, Women, teratogenicity, food fortification

INTRODUÇÃO

A vitamina A, cientificamente descrita no início do século passado como *fator dietético lipossolúvel A* (McCOLLUM & DAVIS, 1917; OSBORNE & MENDEL, 1914) é um composto que participa de uma série de funções biológicas (BLOMHOFF et al, 1991) e que, por não ser sintetizada no organismo, deve ser fornecida pela dieta.

O retinol e seus metabólitos são indispensáveis para o sistema imunológico, para o crescimento e desenvolvimento, para a síntese de algumas proteínas, para a diferenciação celular e para a manutenção de uma variedade de estruturas epiteliais. A função mais conhecida de vitamina A é a sua participação no ciclo visual (SOMMER, 1982).

A vitamina A é um álcool (retinol), que se encontra em alimentos de origem animal na forma de ésteres (palmitato) ou na forma de carotenóides (provitaminas A) em plantas, em especial nos vegetais verdes e folhosos, sendo o mais comum o β caroteno (BLOMHOFF et al., 1991).

Qualquer que seja a forma do composto ingerido (ésteres de retinol ou carotenos), ele deve ser hidrolisado a retinol, para que possa ser absorvido pelas células da mucosa intestinal. Os lipídios dietéticos, enzimas pancreáticas e os sais biliares têm um papel importante na digestão intraluminal e na assimilação do retinol e dos carotenóides.

O retinol dietético absorvido na forma de éster, ingressa na corrente sangüínea como um dos constituintes dos quilomicrons, via linfa (BLOMHOFF et al., 1991; SOMMER, 1993). Os quilomicrons remanescentes são captados pelo fígado e o retinol é armazenado nos hepatócitos, cerca de 95% da vitamina A do organismo, sob a forma de palmitato de retinol (BLOMHOFF et al., 1991; SOMMER, 1993).

Em indivíduos deficientes os níveis de vitamina A circulante são lábeis e caem marcadamente durante as infecções (ARROYAVE & CALCANO, 1979; BARRETO et al., 1994; CAMPOS, 1987;). Nos indivíduos com estado nutricional de vitamina A adequado, esses níveis são estáveis, mantidos por mecanismos homeostáticos (FLORES et al., 1991).

Sabe-se que a ingestão de alimentos fonte de vitamina A é inadequada em nosso país. Estima-se que 60% da população infantil e pré-escolar apresenta níveis de vitamina A circulante abaixo do normal (CAMPOS, 1999; FLORES et al., 1991; ICNND, 1963; McAULIFFE et al., 1991; RAMALHO et al., 1998, SANTANA, 1996) e vários estudos concluem que, melhorando o estado nutricional da vitamina A, podem ser reduzidas significativamente as taxas de mortalidade infantil e pré-escolar (BARRETO et al., 1994; OGARO et al., 1993; ROSALES et al., 1996; ROSALES & KJOLHEDE, 1994; SEMPERTEGUI et al., 1999; SOMMER et al., 1995).

A Organização Mundial de Saúde e o Grupo Internacional Consultor de Vitamina A distinguem estratégias para a prevenção e controle da carência, uma delas é o enriquecimento de alimentos (WHO, 1996).

Vários países têm tentado o enriquecimento de alimentos com graus variáveis de sucesso, por apresentarem, como vetores alimentos pouco consumidos pelas populações alvo (NESTEL, 1993; UNDERWOOD, 1998).

Recentemente foi descrita uma pré-mistura que incorpora vitamina A a grãos de arroz reconstituídos (MURPHY et al., 1992). Os testes preliminares realizados no Laboratório de Bioquímica da Nutrição, da Universidade Federal de Pernambuco, confirmaram que a vitamina A na pré-mistura é suficientemente estável ao armazenamento e à cocção para quaisquer fins práticos (FLORES et al., 1994). Essa mistura também demonstrou ser biodisponível, podendo substituir as doses maciças na prevenção e controle da carência de vitamina A (CAMPOS, 1999; SANTANA, 1996)

Há evidência indireta que a vitamina A em excesso durante as primeiras semanas de gestação é teratogênica em humanos (HUMPHREY et al., 1992; MILLER et al., 1998; MADEN et al., 1998; HUMPHREY et al., 1998; CZEIZEL & ROCKENBAUER, 1998; JICK, 1998; WIEGAND et al., 1998; COLLINS & MAO, 1999).

A preocupação de que a fortificação de alimentos com vitamina A poderia conduzir a teratogenia por aumento no consumo desses alimentos, tem retardado a implementação de programas de fortificação. Porém, não há consenso sobre as causas da teratogenia, ou em que níveis de fortificação são encontrados os efeitos teratogênicos.

Qualquer efeito teratogênico atribuível à ingestão de vitamina A deve estar diretamente relacionada a oscilações na concentração de retinol sérico materno (álcool ou esteres), como acontece com o consumo de uma cápsula de 200.000 UI de vitamina A, desde que a vitamina alcance o embrião ou o feto através do sangue materno.

O desenvolvimento de uma pré-mistura para o enriquecimento do arroz comum apareceu como uma estratégia de eleição, visto que as áreas onde o problema é prevalente são as mesmas onde o consumo do arroz é suficiente para considera-lo como um bom vetor.

Se o retinol circulante materno for controlado homeostaticamente após o consumo do alimento fortificado com vitamina A, assim como ocorre após o consumo de alimentos fonte de vitamina A, como o fígado, isso indica que não há risco de teratogenia em se consumir alimentos fortificados. Na pesquisa proposta será avaliada a resposta sérica do consumo de arroz fortificado com aproximadamente 10.000 e 20.000 UI de vitamina A em mulheres não grávidas.

Este trabalho será apresentado em dois capítulos, sendo a PARTE I – dois trabalhos de revisão sobre o tema, estando o primeiro aprovado pelos revisores da revista aguardando publicação e o segundo publicado na Revista Brasileira de Saúde Materna Infantil, vol. 3, n. 3, jul/set 2003, 247-52. PARTE II – um artigo original de pesquisa enviado para publicação.

OBJETIVO

Determinar se a vitamina A circulante permanece em níveis “seguros” (homeostáticos) depois do consumo de arroz enriquecido com aproximadamente 10.000 e 20.000 UI (em única refeição) em mulheres adultas (cuja possibilidade de gravidez esteja descartada).

Parte I:

1. Vitamina A e seus Efeitos Fisiológicos

Artigo de Revisão enviado para publicação nos **Anais da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco** (ver carta e normas da revista em anexo).

2. Teratogenia da Vitamina A

Artigo de Revisão publicado na **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, vol. 3, n. 3, jul/set 2003, 247-252.

VITAMINA A E SEUS EFEITOS FISIOLÓGICOS

Maria Helena de Castro Chagas ¹

Florisbela de Arruda Camara e Siqueira Campos ¹

Raquel Araújo de Santana ²

Hernando Flores ³

Francisca Martins Bion ¹

Maria do Carmo Medeiros ¹

Débora Catarine Nepomuceno de Pontes Pessoa ¹

Correspondência: Maria Helena de Castro Chagas

Laboratório de Bioquímica da Nutrição – Departamento de Nutrição-CCS

Universidade Federal de Pernambuco

Campus Universitário, s/n Cidade Universitária

Recife – Pernambuco – Brasil CEP: 50670-901

E-mail: mhelena@nutricao.ufpe.br

¹ Professor Adjunto do Departamento de Nutrição do CCS/UFPE

² Professor Assistente do Departamento de Nutrição do CCS/UFPE

³ Professor Titular do Departamento de Nutrição do CCS/UFPE

RESUMO: A vitamina A, é um composto que participa de uma série de funções biológicas e que por não ser sintetizada no organismo deve ser fornecido pela dieta. Na ausência de uma ingestão alimentar suficiente em vitamina A, ou em seus carotenóides, as conseqüências são bem conhecidas, entre as quais a perda de apetite e de peso, retardo do crescimento e desenvolvimento, menor eficiência do sistema imune, maior ceratinização dos tecidos epiteliais, menor freqüência de células muco-secretoras e alterações no ciclo visual. A carência de vitamina A atinge milhões de pessoas em todo mundo, com conseqüências dramáticas para a mortalidade, morbidade, crescimento e desenvolvimento e produtividade econômica. Os retinóides exercem profundos efeitos em amplos processos da vida, incluindo morfogênese e desenvolvimento embrionário. Vários deles são efetivos na terapia de doenças de pele e alguns tipos de câncer. A aplicabilidade desses componentes é limitada pela atividade teratogênica. Os estudos realizados mostram que tanto a carência de vitamina A como o excesso causam efeitos negativos em humanos. Todavia está claro que o custo social da carência é muito alto para muitos países do que os casos isolados de hipervitaminose A, estes últimos, sempre associados a um alto consumo de origem medicamentosa.

UNITERMOS: carência de vitamina A, fome oculta, carências específicas

INTRODUÇÃO

A vitamina A, descrita no século passado, como fator dietético lipossolúvel^{1,2} é um composto que participa de uma série de funções biológicas³ e que por não ser sintetizada no organismo deve ser fornecido pela dieta.

Na ausência de uma ingestão alimentar suficiente em vitamina A, ou em seus carotenóides, as conseqüências são bem conhecidas, entre as quais, a perda de apetite e

de peso, retardo do crescimento e desenvolvimento, menor eficiência do sistema imune, maior ceratinização dos tecidos epiteliais, menor frequência de células muco-secretoras e alterações no ciclo visual ^{4,5}.

O retinol é um álcool isoprenóide lipossolúvel e insaturado (C₂₀H₃₀O) com cinco ligações duplas all-trans configurados. A integridade da estrutura básica de carbono parece ser indispensável para a atividade biológica ⁴.

Sua estrutura permite a formação de isômeros, dos quais dois tem importância prática: o retinol trans, que é a forma biologicamente mais ativa e o isômero de configuração cis (retinol cis), que tem atividade biológica no ciclo visual ⁶.

Possuindo uma estrutura alcoólica, esta vitamina pode reagir com ácidos graxos, formando ésteres de ácidos graxos (retinil ésteres) e oxidar-se a aldeído (retinal) e a ácido retinóico.

A vitamina A pode derivar-se de certos carotenóides (provitaminas) que são largamente distribuídos no reino vegetal, especialmente vegetais verdes e folhosos e vegetais e frutas alaranjadas ³.

Na parte superior do intestino delgado o éster é em grande parte hidrolisado, liberando o álcool pela ação de uma hidrolase do suco pancreático na presença de sais biliares. Juntamente com os produtos de digestão da gordura, o retinol é emulsionado, e convertido numa forma micelar adequada à absorção ⁴.

O β-caroteno é fracionado no citoplasma das células da mucosa intestinal em duas moléculas de retinaldeído, que são reduzidas e reesterificados principalmente com ácido palmítico e incorporados aos quilomícrons, que são transportados pela via linfática^{3,7}, sendo armazenados no fígado ⁴.

Os quilomícrons remanescentes são captados pelo fígado e o retinol armazenado nos hepatócitos, cerca de 95% de vitamina A do organismo, sob a forma de palmitato de retinol^{3,7}.

Em indivíduos deficientes os níveis de vitamina A circulante são lábeis e caem marcadamente durante as infecções^{8,9,10}, no estado nutricional de vitamina A adequado esses níveis são estáveis, mantidos por mecanismos homeostáticos¹¹.

Carência

A carência de vitamina A atinge milhões de pessoas em todo mundo, com conseqüências dramáticas para a mortalidade, morbidade, crescimento e desenvolvimento e produtividade econômica^{12,13}.

As estimativas mundiais indicam que 5 a 6 milhões de crianças, apresentam manifestações visíveis (clínicas, fisiológicas ou funcionais). Ainda, calcula-se que um número 5 a 10 vezes maior têm reservas orgânicas inadequadas, que caracterizam a deficiência marginal.

Em Pernambuco (capital e interior), nossa estimativa é de que 40% ou mais das crianças de 2 a 6 anos de idade apresentam a forma marginal, ou formas mais avançadas desta carência⁵. A carência de vitamina A não constitui raridade no mundo, muito embora os conhecimentos científicos e a capacidade tecnológica possam hoje reduzir de modo marcante sua predominância por um custo relativamente moderado⁴.

A Organização Mundial de Saúde e o Grupo Internacional Consultor de Vitamina A distinguem estratégias para prevenção e controle da carência, uma delas é o enriquecimento de alimento ¹⁴.

O enriquecimento de alimentos, com diversos nutrientes, vem sendo praticado em grande escala há muito tempo. Para que um alimento seja adotado como veículo adequado no processo de enriquecimento deve reunir as seguintes características:

1. o alimento deve ser de consumo amplo e geral pela população da região fixada como alvo;
2. deve haver pouca variação no consumo diário *per cápita* do alimento;
3. o alimento não deve apresentar alterações perceptíveis nas suas características organolépticas após a adição de vitamina A;
4. o enriquecimento de alimentos em escala industrial deve ser economicamente viável.

A vitamina A geralmente é incorporada aos alimentos em forma de éster de retinil (palmitato ou acetato). Como esta vitamina está sujeita à oxidação, que é acelerada pelo calor, luz e catalizadores, desenvolveram-se técnicas de aplicação pelas quais a tendência para a oxidação é inibida ou retardada por meios físicos ou químicos. Desse modo, existe à venda uma série de preparados de vitamina A, cada um com suas próprias especificações e aplicações no enriquecimento de alimentos ⁴.

Consumo de Vitamina A

O ácido retinóico, metabólito da vitamina A, favorece o crescimento normal e a conservação dos tecidos, mas os animais que o recebem como forma única dessa vitamina perdem a função retiniana.

Em alguns casos a vitamina A parece controlar a diferenciação dos tecidos epiteliais, especialmente da pele, das glândulas salivares, das células calciformes do intestino e dos testículos.

A diferenciação é um processo complexo sendo difícil fazer generalizações. No entanto podemos verificar que nos indivíduos com carência a produção de muco diminui em alguns tecidos e as células escamosas tendem a proliferar-se, estabelecendo-se assim, uma estreita relação entre ceratinização epitelial e a carência de vitamina A, porque esta vitamina é essencial na embriogênese e diferenciação celular^{4,18,24}.

Experimentos em animais mostram que os retinóides podem ser teratogênicos, quando o excesso de vitamina A é consumido durante a gestação^{15,16,17,18,21}.

Em humanos, isotretinoína, retinol sintetizado usado no tratamento de acne severa, causa anomalias congênitas no feto^{18,19,20,26}.

Lammer, estima que na exposição fetal a isotretinoína, o risco de má formação foi 25 vezes maior que o normal. Em animais, o grupo específico de má formação inclui defeitos craniofacial, cardíaco e nas estruturas do Sistema Nervoso Central^{18,20,21}.

Por ser essencial ao crescimento e diferenciação celular, a suplementação com altas doses de retinol (200.000 UI), promove o crescimento linear em crianças com carência de vitamina A ²².

Hipovitaminose A, de acordo com o Grupo Técnico da Organização Panamericana de Saúde, é a redução das reservas teciduais com baixo nível de vitamina A circulante, o que pode ser consequência da prolongada deficiência dietética e pode causar lesões oculares severas. Além da prolongada deficiência desta vitamina, a ausência de outros nutrientes, como proteínas e lipídios também fazem parte da etiologia.

A dieta carente provoca uma série de manifestações: a primeira, a lesão bioquímica, caracterizada pela diminuição dos níveis de retinol no soro e a exaustão das reservas orgânicas. As lesões bioquímicas passam rapidamente para os distúrbios funcionais, decréscimo na velocidade do crescimento, diminuição de síntese protéica, baixa acuidade visual e baixa capacidade de discriminação de cor e lesões morfológicas ⁴.

A vitamina A também melhora a imunidade. Trabalhos realizados em crianças com baixo peso ao nascer, onde há grande incidência de doenças crônicas pulmonares, foram tratadas com altas doses desta vitamina. A administração da vitamina reduziu o risco de doenças pulmonares nessas crianças com muito baixo peso ao nascer ²³.

A deficiência desta vitamina é fortemente associada com depressão imune, funcional, aumento da morbidade e mortalidade e infecções respiratórias ^{8,9}.

Trabalhos recentes experimentais em camundongos mostram claramente o desenvolvimento embrionário e a presença de receptores na diferenciação celular^{4,18,19,24}.

Retinóides exercem profundos efeitos em amplos processos da vida, incluindo morfogênese e desenvolvimento embrionário. Vários retinóides têm efeito efetivo na terapia de doenças de pele e alguns tipos de câncer. A aplicabilidade desses componentes é limitada pela atividade teratogênica^{20,21,25,26}.

A isotretinoína usada no tratamento oral para acne exerce severos efeitos adversos muco cutâneo, sistêmico e tem um potente efeito teratogênico^{20,21,26}.

CONCLUSÕES

Os estudos realizados mostram que tanto a carência de vitamina A como o excesso causam efeitos negativos em humanos. Todavia está claro que o custo social da carência é muito alto para muitos países.

A literatura especializada mostra que, as conseqüências da alta prevalência da carência de vitamina A são muito graves, tendo em vista o relevante papel fisiológico desempenhado por esta vitamina.

REFERÊNCIAS BIBLIGRÁFICAS

1. McCOLLUM EV, DAVIS M. The necessity of certain lipids in the diet during growth. **Journal of Biological Chemistry**, Bethesda, 1917, v. 15, p. 13.
2. OSBORNE TB, MENDEL LB. The influence of butter-fat on growth. **Journal of Biological Chemistry**, Bethesda, 1914, v. 16, p. 423.
3. BLOMHOFF R, GREEN MH, GREEN JB, BERG T, NORUM KA. Vitamin A metabolism: new perspectives on absorption, transport and storage. **Physiological Reviews**, Bethesda, 1991 Oct, 55, 955-58.
4. UNICEF- Fundo das Nações Unidas para a Infância. Carência de vitamina A e xeroftalmia. **OMS/USAID**, Brasília, 1980, 87 p.
5. FLORES H; CAMPOS FACS; SILVA MBM; LINS MHCB; BARRETTO EMF. Enriquecimento de alimentos. **Cadernos do Centro de Ciências da Saúde**, 1995, v. 4, 15p.
6. SOMMER A. **Nutritional Blindness, xerophthalmia and keratomalacia**. New York, Ed. Oxford University, 1982, p. 6-10.
7. SOMMER A. Vitamin A supplementation and childhood morbidity. **Lancet**, v. 342, p. 1420. Dec, 1993.
8. ARROYAVE G, CALCANO M. Descenso de los niveles séricos de retinol y su proteína de enlace (RBP) durante las infecciones. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición**. 1979; 29: 223-260.
9. BARRETO ML, SANTOS LMP, ASSIS AMO, ARAUJO MPN, FARENZENA GG, SANTOS PAB, FIACCONE RL. Effect of vitamin A supplementation on

diarrhoea and acute lower-respiratory-tract infections in young children in Brazil.

Lancet. 1994 Jul 23; 344(8917):228-231.

10. CAMPOS FACS, FLORES H, UNDERWOOD BA. Effect of an infection on vitamin A status of children as measured by the relative dose response (RDR). **Amer J Clin Nutr** 1987, 46:91-4.
11. FLORES H, AZEVEDO MNA, CAMPOS FACS, BARRETO-LINS MHC, CAVALCANTI AA, SALZANO A, VARELA RM, UNDERWOOD BA. Serum vitamin A distribution curve for children aged 2-6 y known to have adequate vitamin A status: a reference population. **Amer J Clin Nutr** 1991, 54:707-11.
12. DARNTON, HI. Developing industrial-governmental-academic partnerships to address micronutrient malnutrition. **Nutr Rev**, 1997 Mar, 55:3, 76-81
13. WORLD BANK. Enriching lives: Overcoming vitamin and mineral malnutrition in developing countries. **The International Bank for Reconstruction and Development**, Series: Development in practice, Washington, D.C., 1994, 73p.
14. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Indicators for assessing vitamin A deficiency and their application in monitoring and evaluating intervention programmes. **Micronutrient Series**, WHO/NUT.10, 1996. Geneva, Switzerland.
15. BASU TK. Avitaminosis and congenital malformations. **Int J Vit Nut Res**, 1983, suppl. 24, 9-14.

16. HAYES WC, COBEL-GEARD SR, HANLEY TR, MURRAY JS, FRESHOUR NL, RAO KS, JOHN JA. Teratogenic effects of vitamin A palmitate in Fischer 344 rats. **Drug Chem Toxicol**, 1981, v.4, n. 3, p. 283-95.
17. GUILLONNEAU M, JACQZ-AIGRAIN E. Teratogenicity of vitamin A and derivatives. **Archives de Pediatrie**, 1997, v. 4, n. 6, p. 867-74.
18. ROTHMAN KJ; MOORE LL; SINGER MR; NGUYEN US; MANNINO S; MILUNSKY A. Teratogenicity of high vitamin A intake. **N Engl J Med**, 1995, 333(21), 1369-73.
19. WIEGAND UW, HARTMANN S, HUMMLER H. Safety of vitamin A: recent results. **Int J Vitam Nutr Res**, 1998, v. 68, n. 6, p. 411-6.
20. OAKLEY GP; ERICKSON JD. Vitamin A and birth defects. **N Engl J Med**, 1995, 333, 1414-5.
21. LAMMER, E. Preliminary-observations on isotretinoin-induced ear malformations and pattern-formation of the external ear. **J Craniofacial Genet Dev Biol** 11(4) 292-5, oct-dec, 1991.
22. HADI H, STOLTZFUS RJ, DIBLEY MJ, et al. Vitamin A supplementation selectively improves the linear growth of Indonesian preschool children: results from a randomized controlled trial. **American Journal of Clinical Nutrition**, 71(2), 507-13, feb,2000.
23. TYSON JE, WRIGHT LL, OH W, et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. **The New England Journal of Medicine**, 340:(25), 1962-8, June, 1999.

24. AZAIS-BRAESCO V, PASCAL G. Vitamina A in pregnancy: requirements and safety limits. **American Journal of Clinical Nutrition**, 71:(5), 1325S-33S, Suppl S, May, 2000.
25. TZIMAS G, NAU H. The role of metabolism and toxicokinetics in retinoid teratogenesis. **Curr Pharm Des**, 7:(9), 803-31, Jun, 2001.
26. ALMOND-ROESLER B, BLUME-PEYTAVI U, BISSON S, et al. Monitoring of isotretinoin therapy by measuring the plasma level of isotretinoin and 4-oxo-isotretinoin. A useful tool for management of severe acne. **Dermatology**, 196:(1), 176-81, 1998.

ABSTRACT: Vitamin A is a composite which plays a role in a series of biological functions, not synthesized by human organism and should be supplied by diet. The consequences of insufficient dietary supply, of vitamin A or carotenoids, are well known and include loss of appetite and weight, growth and development retard, low immune response, keratinization of the epithelial tissues,

changings in visual cycle and low frequency of mucous-secreting cells. Million of people present vitamin A defficiency and this reflects dramaticallky in mortality, morbity, growth, development and economic productivity. The retinoids have important effect in life processes as morphogenesis and embryonic development. Some of tehese effects are important in skin desease therapy and in some kind of cancer. The use of retinoids is limited by theratogenesis and some researchs have shown that both the lack and teh excess have negative consequences in humans. The social costs of defficiency however is very high if compared with some isolated cases of hipervitminosis A, the last being always associated to pharmacological use.

Teratogenia da vitamina A

Vitamin A terotagenicity

Maria Helena de Castro Chagas ¹

Hernando Flores ²

Florisbela de Arruda Camara e Siqueira Campos ¹

Raquel Araújo de Santana ³

Erika Chagas Barreto Lins ⁴

¹⁻⁴ Departamento de Nutrição. Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal de Pernambuco. Campus Universitário, s/n. Cidade Universitária. Recife, PE, Brasil. CEP: 50.670-901. E mail: mhelena@nutricao.ufpe.br

Correspondência: Maria Helena de Castro Chagas

Laboratório de Bioquímica da Nutrição. Departamento de Nutrição. Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal de Pernambuco. Campus Universitário, s/n. Cidade Universitária. Recife, PE, Brasil CEP: 50.670-901. E-mail: mhelena@nutricao.ufpe.br

Abstract

The vitamin A is essential to the preservation and the normal functioning of tissues, as well as, to the growth and development. In the human being it has indirect evidence that the vitamin A in excess, during the first weeks of gestation is teratogenic. Of the opposite, it does not have doubts on the deleterious effect, of a devoid feeding in this micronutrient and on the availability of the knowledge technician to prevent them. The concern with the fact of that the vitamin A would lead it the teratogenicity in human beings, has delayed the implementation of combat programs the vitamin A lack, mainly reaching the programs of food enrichment. Literature is controverted and makes use of few information on the doses for supplementation of pregnant. As retinol circulating maternal is controlled homeostatic after the food consumption vitamin source, it expects after same metabolic reply the strengthened food consumption, indicating that it does not have teratogenicity risk. Consequently, highly seems improbable that the consumption of enriched foods or vitamin supplements the daily pay-formed one, in habitual the single doses, has teratogenic effect in the man.

Key words: vitamin A, retinol, teratogenicity**Resumo**

A vitamina A é essencial à preservação e ao funcionamento normal dos tecidos, assim como, ao crescimento e desenvolvimento. No humano há evidência indireta que a vitamina A em excesso, durante as primeiras semanas de gestação é teratogênica. Do contrário, não há dúvidas sobre os efeitos deletérios, de uma alimentação carente neste micronutriente e sobre a disponibilidade do conhecimento técnico para evitá-los. A preocupação com o fato de que a vitamina A conduziria a teratogenia em humanos, tem retardado a implementação de programas de combate a carência de vitamina A, atingindo principalmente os programas de enriquecimento de alimentos. A literatura é controvertida e dispõe de poucas informações sobre as doses para suplementação de gestantes. Como retinol circulante materno é controlado homeostaticamente após o consumo de alimentos fonte de vitamina A, espera-se a mesma resposta metabólica após o consumo de alimentos fortificados, indicando que não há risco de teratogenia. Conseqüentemente, parece altamente improvável que o consumo de alimentos enriquecidos ou de suplementos de vitamina A pré-formada, nas doses unitárias habituais, tenha efeito teratogênico no homem.

Palavras-chave: vitamina A, retinol, teratogenia

Introdução

A vitamina A, descrita no século passado como fator dietético lipossolúvel A^{1,2} é um composto que participa de uma série de funções biológicas³ e que, por não ser sintetizada no organismo, deve ser fornecido pela dieta. A ingestão insuficiente de vitamina A ou de seus precursores, durante um período expressivo, origina diversas anormalidades, entre as quais, perda de apetite e de peso, alterações epiteliais, diminuição da resistência às infecções, e alterações no ciclo visual.⁴

A vitamina A é um álcool (retinol) isoprenóide lipossolúvel e insaturado, encontrado em alimentos de origem animal na forma de ésteres (palmitato), também está presente em plantas, na forma de carotenóides, precursores de retinol, em especial nos vegetais verdes e folhosos, e vegetais e frutas alaranjadas.

Qualquer que seja a forma do composto ingerido, ele é hidrolisado para que possa ser absorvido pelas células da mucosa intestinal. Dos carotenóides, o β -caroteno é o de maior bioconversibilidade, sendo fracionado no citoplasma das células da mucosa intestinal, em duas moléculas de retinoaldeído, que são reduzidas e esterificadas para formar ésteres de retinil.

Aspectos metabólicos

Na parte superior do intestino delgado o éster é em grande parte hidrolisado liberando o álcool pela ação de uma hidrolase do suco pancreático na presença de sais biliares. Juntamente com os produtos da digestão da gordura, o retinol é emulsionado pelos sais biliares e pelos fosfolipídios, convertendo-se por fim em micelas, adequadas à absorção. Em condições normais, mais de 90% da vitamina A ingerida é absorvida.⁴

Os ésteres de retinil quando atingem o lúmen do intestino delgado, sofrem uma hidrólise catalisada pela enzima retinil éster hidrolase, situada na superfície externa da membrana celular da mucosa intestinal. O retinol resultante desta hidrólise, penetra no interior da célula, onde é reesterificado com ácidos graxos de cadeia longa e é transportado como componente dos quilomícrons, via linfática para rins, músculos e principalmente para o fígado.^{3,5}

Do retinol absorvido, 80 a 90% são depositados no fígado na forma de éster. Do fígado, o retinil é mobilizado para atender as necessidades do tecido, sendo hidrolisado a retinol.

O retinol circula no plasma ligado a uma proteína específica, a Retinol Binding Protein (RBP).

Os quilomícrons remanescentes são captados pelo fígado e o retinol, cerca de 95% de vitamina A do organismo, é armazenado nos hepatócitos, sob a forma de palmitato de retinol.^{3,5}

Carência de vitamina A e estratégias de controle

A deficiência de vitamina A constitui sério problema de saúde pública. O estado carencial pode ser definido por uma série de indicadores bioquímicos e sinais clínicos. Nesse estado, os níveis plasmáticos e hepáticos de vitamina A ficam muito reduzidos e a ingestão de vitamina A e seus precursores carotenóides é mínima ou nula.⁴

A carência de vitamina A, em diversos estágios de gravidade, afeta quase um bilhão de pessoas no mundo, principalmente crianças, pré-escolares, grávidas e nutrizas. Calcula-se que, a cada ano, esta carência é responsável direta pela morte de mais de dois milhões de crianças nos primeiros anos de vida.⁶

Sabe-se que a ingestão de alimentos fontes de vitamina A é inadequada em nosso país. Estima-se que 60% da população infantil e pré-escolar apresentam níveis de vitamina A circulante abaixo do normal.⁷⁻¹⁰ Vários estudos concluem que melhorando o estado nutricional de vitamina A podem ser reduzidas significativamente as taxas de mortalidade infantil e pré-escolar.^{11,12}

As conseqüências da carência de vitamina A são bem conhecidas: retardo do crescimento e desenvolvimento, menor eficiência do sistema imune, cegueira e, como tem sido recentemente demonstrado, maiores índices de morbidade e mortalidade infantil em pré-escolares.¹³

A Organização Mundial de Saúde (WHO),¹⁴ através do Grupo Internacional Consultor de Vitamina A (IVACG), distingue estratégias para a prevenção e controle da carência.

Sendo a aversão aos principais alimentos fonte de vitamina A praticamente universal¹³ entre as crianças, os especialistas propõem três tipos de estratégias: a) suplementação com doses maciças como medida emergencial de curto prazo; b) enriquecimento de alimentos (redistribuição de nutrientes) a médio prazo; c) diversificação dietética como solução definitiva, porém de longo ou muito longo prazo.

Os programas de distribuição de doses maciças costumam obter bons resultados mas com o tempo, tornam-se ineficazes já que estes programas dependem essencialmente da vontade política e da participação ativa da comunidade.

A diversificação dietética, como solução ideal é difícil e muito demorada pois consiste na mudança de hábitos alimentares e consumo de alimentos de origem vegetal em que a bioconversibilidade do β -caroteno pode mudar totalmente o enfoque como solução do problema.

Resta o enriquecimento de alimentos, que consiste no aumento do teor de nutrientes num determinado alimento.

Um programa de enriquecimento de alimentos consta de vários elementos essenciais: um alimento vetor (o veículo), o nutriente a ser agregado numa forma que garanta sua estabilidade até chegar ao consumidor, a integridade das características organolépticas do vetor, e uma tecnologia de adição simples e de baixo custo.

Recentemente foi descrita uma pré-mistura que incorpora vitamina A a grãos de arroz reconstituídos.¹⁵ Os testes preliminares em nosso laboratório confirmaram que a vitamina A na pré-mistura é suficientemente estável ao armazenamento e a cocção para quaisquer fins práticos.¹⁶

Esta mistura também demonstrou ser biodisponível, podendo substituir as doses maciças na prevenção e controle da carência de vitamina A.⁷⁻¹⁰

Teratogenia

Efeitos teratogênicos no homem

Há evidências de que a vitamina A em excesso durante as primeiras semanas de gestação é teratogênica em humanos.^{6,17-20}

A ação teratogênica da vitamina A tem sido demonstrada em várias espécies de animais.²¹ O tipo do defeito no entanto, depende da quantidade de vitamina A, bem como, do estágio gestacional em que a vitamina A é administrada.²² As anormalidades encontradas em crianças foi devido a níveis significativamente altos de retinol no soro de mães após o consumo excessivo de vitamina A.²²

Qualquer efeito teratogênico atribuível a ingestão de vitamina A deve estar diretamente relacionado a oscilações na concentração de retinol sérico materno, como acontece com o consumo de uma cápsula de 200.000UI de vitamina A, desde que a vitamina alcance o embrião ou o feto através do sangue materno. Por causa da teratogenicidade da vitamina A em animais e da isotretinoína em humanos, a vitamina A (não o β -caroteno) tem sido considerada teratogênica. Há evidências de má formação em crianças, quando as mães consomem altas doses de vitamina A durante a gestação ($> 25.000\text{UI}/\text{dia}$).²³

A Organização Mundial de Saúde, recomendou a redução da exposição de mulheres grávidas a altas doses de vitamina A na forma de suplementos.²³ As recomendações estão embasadas nos estudos de Mills et al.²⁴ e Oakley e Erickson,²⁵ que orientam, durante a gestação, o uso de multivitamínicos a base de β -caroteno, corroborando com o recomendado desde 1987 pelo Centro de Controle da Sociedade de Teratogenia.²⁶

Altas doses de vitamina A têm potente efeito teratogênico em animais, sendo contraindicadas durante a gravidez. Este alto potencial teratogênico justifica a precaução na indicação da vitamina para mulheres em idade fértil.²⁷

A captação do retinol pelos tecidos é facilitada pelo complexo RBP - retinol, no entanto este mecanismo pode ser ultrapassado quando altas doses de vitamina A são consumidas.²⁸

Se o retinol circulante materno for controlado homeostaticamente após o consumo do alimento fortificado com vitamina A, assim como ocorre após o consumo do alimento fonte de vitamina A, como o fígado, esta seria uma indicação de que não há risco de teratogenia com alimentos fortificados.²³

Em relação à espécie humana, são raros os dados, sobre uma associação direta entre anomalias do desenvolvimento do embrião e o consumo por gestantes, de doses elevadas de vitamina A pré-formada sob a forma de retinol, ou ésteres de retinil, no início da gravidez.²³

Os efeitos teratogênicos da vitamina A ocorrem pela presença dos metabólitos, ácido transretinóico, ácido 13-cis retinóico e dos seus oxiderivados. Tem sido estudado os casos de mulheres que receberam doses elevadas desses derivados no decorrer das seis primeiras semanas de gestação.²³ A partir desta idade gestacional não há dados que justifiquem a associação entre a suplementação com vitamina A e teratogenia fetal.²³

Os estudos experimentais mostram o efeito teratogênico direto do ácido retinóico (trans, 13-cis, 4-oxo-trans, 4-oxo-13-cis) e não do retinol.²⁹⁻³¹ Os riscos do aporte excessivo à mãe, referem-se essencialmente aos suplementos que aumentam a concentração de ácido retinóico no soro da mãe, e não aos que aumentam a concentração de retinol ou ésteres de retinil.²³

A administração de doses terapêuticas diárias de vitamina A desencadeia picos de concentração sérica de isotretinoína acima de 200 ng/mL e taxas endógenas entre 1 a 4 ng/mL

A isotretinoína é o ponto de origem de um quadro característico de abortos espontâneos, de partos prematuros e de más-formações, afetando o sistema nervoso central, o desenvolvimento craneo-facial ou o do sistema cardíaco.²³

É geralmente aceito que o retinol e seus metabólitos não têm efeitos teratogênicos em concentrações séricas fisiológicas e que o ácido retinóico desempenha um papel essencial na regulação de numerosos aspectos da embriogênese normal.³¹ Os dados experimentais indicam que a concentração de ácido retinóico no embrião determina, ao menos parcialmente, a especificidade do poder de regulação genética que se atribui ao ácido retinóico.²³

Há evidências de efeitos tóxicos de um consumo excessivo de vitamina A pré-formada para o desenvolvimento do embrião.^{24,25} Pelo menos seis relatos de caso, relativamente completos, foram publicados sobre acontecimentos desfavoráveis da gravidez, associados à ingestão diária de 25.000UI de vitamina A pré-formada. Estes relatos destacam um número inesperado de anomalias do aparelho urinário.²³

Estudos de coorte sobre a utilização de vitamina A durante a gestação foram apresentados de forma sucinta.²³ Em um, não houve aumento do número de má formação entre as crianças nascidas de mães que receberam complexo vitamínico contendo 6.000UI de vitamina A pré formada. Outro estudo foi dirigido a um grande coorte de mulheres acompanhadas durante vários anos, e que freqüentavam um centro médico para diagnóstico pré-natal. Em numerosas análises sobre suplementação, o consumo de mais de 10.000UI de retinol foi considerado como uma forte exposição à vitamina A.²⁸ Dez casos de má formação foram registrados no grupo que recebeu dose mais elevada. Os autores demonstraram que a prevalência das más-formações cranianas entre as crianças nascidas de mães que receberam quantidades superiores a 10.000UI/dia, ultrapassava 1,7 % do total dos nascimentos.²³

Em virtude do efeito teratogênico do ácido retinóico em doses terapêuticas, no homem, parece lógico supor que suplementos de vitamina A pré-formada tenham efeito teratogênico a partir de dosagem ainda desconhecida.²³⁻²⁵

Os estudos descritos acima procuram determinar esta dose máxima, qualificando como dose elevada uma quantidade superior a 10.000UI de vitamina A pré-formada, por dia.

Estudos recentes parecem indicar que suplementos de até 10.000UI de vitamina A por dia associada a outras vitaminas, reduzem o risco de má-formação quando administrados no período que precede ou sucede a concepção.²⁵

Embora um bom número de estudos sobre o efeito teratogênico da utilização da vitamina A apresentem limitação metodológica, a maioria dos dados disponíveis não permite afirmar que a dose crítica é de 10.000UI/dia.²³

Parece altamente improvável que o consumo de suplemento de vitamina A pré-formada, nas doses unitárias habituais, tenha efeito teratogênico no homem.²³

Mecanismos de ação teratogênica

O mecanismo pelo qual a vitamina A exerce efeitos teratogênicos é atribuído à influência das elevadas concentrações de certos metabólitos do ácido retinóico tais como o ácido trans e o 13-cis-retinóico, sobre o funcionamento dos genes em períodos críticos da organogênese e da embriogênese.²⁹ Estudos farmacocinéticos realizados em primatas e em mulheres indicam que o risco de efeitos teratogênicos de altas concentrações desses metabólitos, após uma suplementação em dose única, decresce ao fim de cinco dias.²⁹

Não existem dados para assegurar que a administração de dose única de 100.000 a 200.000UI (30.000 a 60.000µg de éster de retinil), eleve as concentrações de metabólitos do ácido retinóico suscetíveis a efeitos teratogênicos, o tempo em que estas concentrações permanecem elevadas, ou mais exatamente, o momento em que ocorre a exposição a picos de agentes potencialmente teratogênicos. Por isso, é importante esclarecer a farmacocinética dos metabólitos de vitamina A quando da administração de doses elevadas de ésteres de retinil no início da gravidez, tanto em mulheres que tenham reservas elevadas quanto as que apresentam estoques limitados de vitamina A. Por razões éticas, não é possível efetuar estudos prospectivos administrando a gestantes doses suscetíveis de terem efeitos teratogênicos. Estas pesquisas devem então, ser realizadas em mulheres em idade fértil que não corram o risco de engravidar.

Pesquisas em voluntários que receberam doses diárias de vitamina A por via oral durante três semanas, mostraram aumento das concentrações sistêmicas de vitamina A e de seus metabólitos após doses de 10.000 e de 30.000UI.²³

As doses de 10.000UI provocaram apenas discretas elevações da concentração sistêmica, taxas que não ultrapassaram os limites dos de gestantes sem suplementação durante o primeiro trimestre de sua gestação. As doses de vitamina A não provocaram senão um aumento das taxas séricas que apenas ultrapassaram o espectro das concentrações fisiológicas.²³

O estudo de Rothman *et al.*²⁸, foi detalhadamente examinado pelos pesquisadores em virtude da controvérsia internacional que provoca. Este estudo mostra que existe um aumento no risco de anomalias congênitas nas mulheres que consomem mais de 15.000UI (4.500µg de ER) de vitamina A por dia na alimentação, ou mais de 10.000UI (3.000µg ER) sob a forma de suplementos. Apesar das críticas pertinentes de Werler *et al.*³² publicadas no “New England Journal Medical”, quanto ao aspecto ético e metodológico, o estudo deve ser examinado em um contexto mais amplo.²³

Conclusões

Na literatura há pouca informação sobre doses semanais ou mensais de vitamina A, que representem risco para mulheres em idade fértil ou em diferentes estágios de gestação. Os pesquisadores concluíram que não se poderia por em dúvida a inocuidade de doses diárias de 10.000UI (3.000µg de retinol), sendo recomendadas para mulheres em idade fértil e durante toda a gestação. Consideram ainda menos arriscada a administração de doses superiores a 10.000UI de vitamina pré-formada ou de ácido retinóico após o primeiro trimestre da gestação.²³

Os efeitos da suplementação podem ser diferentes de acordo com o estado nutricional das mulheres, ou ainda, se as vitaminas são provenientes de um suplemento concentrado ou de uma fonte alimentar. Os pesquisadores ressaltam que, o risco de concentração elevada de metabólitos no sangue é menor se a fonte de vitamina A é natural (como o fígado animal), do que na forma de suplemento.³³ Estas conclusões corroboram as recomendações atuais a favor de uma melhoria do estado nutricional de vitamina A das gestantes por meio de regime alimentar.

Com base nos dados da OMS, UNICEF e IVACG, especialistas concluíram que gestantes cujo consumo habitual de vitamina A seja inferior a 800µg de ER não apresentam de risco teratogênico com a suplementação de vitamina A pré-formada na dosagem de 10.000UI

(3.000µg de retinol). Não recomendam, entretanto, a suplementação diária superior a 8.000UI (2.400µg de ER) para aquelas com aportes adequados de vitamina A.²³

Referências

1. McCollum EV, Davis M. The necessity of certain lipids in the diet during growth. *J Biol Chem* 1917; 15: 167-75.
2. Osborne TB, Mendel LB. The influence of butter-fat on growth. *J Biol Chem* 1914; 16: 423-37.
3. Blomhoff R, Green MH, Green JB, Berg T, Norum KA. Vitamin A metabolism: new perspectives on absorption, transport and storage. *Physiol Rev* 1991; 55: 955-8.
4. UNICEF (Fundo das Nações Unidas para a Infância). Carência de vitamina A e xeroftalmia. Brasília, DF: Organização Mundial da Saúde; 1980.
5. Sommer A. Vitamin A supplementation and childhood morbidity. *Lancet* 1993; 342: 1420-3.
6. Humphrey JH, West KP, Sommer A. Vitamin-A deficiency and attributable mortality among under-5-year-olds. *Bull World Health Organ* 1992; 70: 225-32.
7. Campos FACS. Estratégias para a sobrevivência das crianças: arroz enriquecido com vitamina A [tese doutorado]. Recife: Departamento de Nutrição, Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco; 1999.
8. Flores H, Azevedo MNA, Campos FACS, Barreto-Lins MHC, Cavalcanti AA, Salzano AC, Varela RM, Underwood BA. Serum vitamin A distribution curve for children aged 2-6 y known to have adequate vitamin A status: a reference population. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 707-11.
9. Interdepartmental Committee on Nutrition for National Development (ICNND). Northeast Brazil. Nutrition Survey: march-may, 1963. Government Printing Office, Washington, DC; 1965, 294p.
10. Santana RA. Eficácia do arroz enriquecido com vitamina A no controle e prevenção da carência de vitamina A [dissertação mestrado]. Recife: Departamento de Nutrição, Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco; 1996.
11. Barreto ML, Santos LMP, Assis AMO, Araujo MPN, Farenzena GG, Santos PAB, Fiaccone RL. Effect of vitamin A supplementation on diarrhoea and acute lower-respiratory-tract infections in young children in Brazil. *Lancet* 1994; 23: 228-31.
12. Rosales FJ, Kjolhede C, Goodman S. Efficacy of a single oral dose of 200,000IU of oil-soluble vitamin A in measles-associated morbidity. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 413-22.
13. Flores H; Campos FACS, Silva MBM, Lins MHCB, Barretto EMF. Enriquecimento de alimentos. *Cad Centro Ciências da Saúde* 1995; 4: 1-15.

14. WHO (World Health Organization). Indicators for assessing vitamin A deficiency and their application in monitoring and evaluating intervention programmes. Geneva: The Organization; 1996. (Micronutrient Series, WHO/NUT, 10).
15. Murphy P, Smith C, Hauck C, O'Connor K. Stabilization of vitamin A in a synthetic rice premix. *J Food Sci* 1992; 57: 437-9.
16. Flores H, Guerra NB, Cavalcanti ACA, Campos FACS, Azevedo MCNA, Silva MBM. Bioavailability of vitamin A in a synthetic rice premix. *J Food Sci* 1994; 59: 371-72 & 377.
17. Maden M, Gale E, Zile M. The role of vitamin A in the development of the central nervous system. *J Nutr* 1998; 128: 471-5.
18. Humphrey JH, Agoestina T, Juliana A, Septiana S, Widjaja H, Cerreto MC, Wu ISF, Ichord RN, Katz J, West KP. Neonatal vitamin A supplementation: effect on development and growth at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 109-17.
19. Czeizel A, Rockenbauer M. Prevention of congenital abnormalities by vitamin A. *Int J Vit Nutr Res* 1998; 68: 219-31.
20. Jick H. Retinoids and teratogenicity. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 118-22.
21. Hayes WC, Cobel-Geard SR, Hanley TR, MurraY JS, Freshour NL, Rao KS, John JA. Teratogenic effects of vitamin A palmitate in Fischer 344 rats. *Drug Chem Toxicol* 1981; 4: 283-95.
22. Basu TK. Avitaminosis and congenital malformations. *Int J Vit Nut Res* 1983; 24: 9-14.
23. OMS (Organização Mundial da Saúde). Vitamina A na gestação e na lactação: recomendações e relatório de uma consultoria. Recife: A Organização; 2001. (Série Micronutrientes. WHO/NUT/98.4).
24. Mills JL, Simpson JL, Cunningham GC, Conley MR, Rhoads GG. Vitamin A and birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 31-6.
25. Oakley GP, Erickson JD. Vitamin A and birth defects. *N Engl J Med* 1995; 333:1414-5.
26. Anonymous. Teratology Society position paper: recommendations for vitamin A use during pregnancy. *Teratology* 1987; 35:269-75.
27. Guillonneau M, Jacqz Aigrain E. Teratogenicity of vitamin A and derivatives. *Arch Pediatr* 1997; 4: 867-74.
28. Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, Nguyen US, Mannino S, Milunsky A. Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med* 1995; 333: 1369-73.
29. Tzimas G, Nau H. The role of metabolism and toxicokinetics in retinoid teratogenesis. *Curr Pharm Des* 2001; 7: 803-31.

30. Lewis KC, Green MH, Green JB, Zech LA. Retinol metabolism in rats with low vitamin A status: a compartmental model. *J Lipid Res* 1990, 31: 1535-48.
31. Azais-Braesco V, Pascal G. Vitamin A in pregnancy: requirements and safety limits. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1325-33.
32. Buss NE, Tembe EA, Prendergast BD, Renwick AG, George CF. The teratogenic metabolites of vitamin A in women following supplements and liver. *Hum Exp Toxicol* 1994; 13: 33-43.
33. Werler MM, Lammer EJ, Mitchell AA. Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Eng J Med* 1996; 334: 1195-97.

Recebido em 27 de fevereiro de 2003

Versão final reapresentada em 17 de setembro de 2003

Aprovado em 20 de setembro de 2003

PARTE II:

**Níveis de retinol sérico após o consumo de arroz enriquecido com
vitamina A – UltraRice**

Artigo apresentado a **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil** (ver carta e
normas em anexo).

**Níveis de retinol sérico após consumo de arroz enriquecido com vitamina A-
UltraRice**

Serum retinol levels after vitamin A fortified rice-UltraRice

Maria Helena de Castro Chagas ¹

Hernando Flores ¹

Florisbela de Arruda Camara e Siqueira Campos ¹

Raquel Araújo de Santana ¹

¹ Departamento de Nutrição. Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal de Pernambuco. Campus Universitário, s/n. Cidade Universitária. Recife, PE, Brasil. CEP: 50.670-901.

Correspondência: Maria Helena de Castro Chagas

Laboratório de Bioquímica da Nutrição. Departamento de Nutrição. Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal de Pernambuco. Campus Universitário, s/n. Cidade Universitária. Recife, PE, Brasil CEP: 50.670-901. E-mail: mhelena@nutricao.ufpe.br

Financiamento:

Programme for Appropriate Technology in Health (PATH-Canadá)

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico-CNPq

ABSTRACT

Despite the time transcorrido since the discovery and synthesis of the vitamin To the lack of this vitamin it continues being one of the biggest problems of health and nutrition, affecting almost a billion of people in the world, with devastadoras consequences given to the ubiqüidade of its paper in the metabolism intermediário.A vitamin lack affects It since the integrity of the immune system until the taxes of morbidade and infantile mortality. The vitamin lack, is considered the biggest cause of blindness (nutricional) of the world. The program to control this specific lack include the periodic suplementacion with massive doses of vitamin, the dietary diversification and the basic food enrichment, this last one being considered of bigger effectiveness and efficiency and of bigger easiness of operalização. The development of a synthetic rice for enrichment of common rice, appeared as an election strategy, since the areas where the problem is prevalent are the same ones where the rice consumption is enough to consider it a food perfectly adjusted vector. This alternative leads to decline all the necessary requirements for implementation of the program, between these, to discard the possibility of effect undesirable and to define extreme?quantidades? mainly the group of women enters in fertile age. This work sample that the consumption of 10.000 up to 20.000 UI, did not provoke rise of the levels of retinol circulating above of the normal values (homeostatics), what it makes of rice one of the best options to guarantee nutricional good condition of vitamin in populations.

Key words: VAD, Women, teratogenicity, food fortification

RESUMO

Apesar do tempo transcorrido desde o descobrimento e síntese da vitamina A a carência desta vitamina continua sendo um dos maiores problemas de saúde e nutrição, afetando quase um bilhão de pessoas no mundo, com conseqüências devastadoras dada a ubiquidade do seu papel no metabolismo intermediário. A carência de vitamina A afeta desde a integridade do sistema imune até as taxas de morbidade e mortalidade infantil. A carência de vitamina A, é considerada a maior causa de cegueira (nutricional) do mundo. O programa para controlar esta carência específica inclui a suplementação periódica com doses maciças de vitamina A, a diversificação dietética e o enriquecimento de alimentos básicos, este último sendo considerado o de maior eficácia e eficiência e a de maior facilidade de operacionalização. O desenvolvimento de um arroz sintético para enriquecimento de arroz comum, apareceu como uma estratégia de eleição, visto que as áreas onde o problema é prevalente são as mesmas em que o consumo de arroz é suficiente para considerá-lo um alimento vetor perfeitamente adequado. Esta alternativa leva a declinar todos os requisitos necessários para implementação do programa, entre estes, descartar a possibilidade de efeitos indesejáveis e definir “quantidades excessivas” principalmente entre o grupo de mulheres em idade fértil. Este trabalho mostra que o consumo de 10.000 até 20.000 UI, não provocou elevação dos níveis de retinol circulante acima dos valores normais (homeostáticos), o que faz do arroz uma das melhores opções para garantir o bom estado nutricional de vitamina A em populações.

Palavras-chave: DVA, mulheres, teratogenia, enriquecimento de alimentos.

INTRODUÇÃO

A vitamina A, descrita como fator dietético lipossolúvel,^{1,2} é um composto que participa de uma série de funções biológicas.³

Poucas vitaminas têm participação tão ubíqua no metabolismo intermediário, como a vitamina A, que é indispensável para a integridade do sistema imune, síntese de proteínas, diferenciação celular e, além de muitas outras, no ciclo da visão.^{4,5}

A absorção, transporte e armazenamento da vitamina A guarda estreita semelhança com a dos lipídios. Após hidrólise no lúmen intestinal, ingressa no enterócito onde é reesterificada para ser transportada pela via linfática para a corrente sanguínea. Cerca de 95% ingressa nos hepatócitos para ser novamente hidrolisada e reesterificada. Em indivíduos com estado nutricional de vitamina A normal, o retinol é armazenado no fígado. Quando a mobilização é necessária, o retinol é novamente hidrolisado para incorporar-se à proteína específica que o transporta no plasma (RBP “retinol-binding-protein”) e sai na circulação, para utilização pelos tecidos alvo na forma de holo-RBP. A formação da holo-RBP é necessária para que o retinol (lipofílico) possa circular num meio aquoso como o plasma. Assim a forma bioativa do retinol vem a ser a holo-RBP.^{3,5,6}

Nos indivíduos com estado nutricional de vitamina A adequado, os níveis de retinol circulante são estáveis, dentro dos limites normais, mantidos por mecanismos homeostáticos.^{7,8} Nos episódios de infecção, que aumentam a demanda de vitamina A para o sistema imune, crianças no limiar da normalidade, são levadas à depleção das

reservas hepáticas e conseqüentemente à diminuição dos níveis de retinol circulante.^{9,10,11,12}

Há décadas que sabemos que a ingestão de alimentos fonte de vitamina A é inadequada em nosso país e, utilizando diversos marcadores, as cifras obtidas em diversas regiões, indicam que a prevalência de estado nutricional inadequado de vitamina A pode variar entre 20 e 60% - principalmente- na população infantil. Isto significa que o problema é de âmbito nacional.¹³

O número total de crianças com carência de vitamina A, a nível mundial, calcula-se utilizando estimativas com extrapolações e suposições diferentes, e isso explica a existência de cifras entre 124 e 800 milhões de crianças.¹⁴

A carência de vitamina A tem conseqüências dramáticas para o crescimento, desenvolvimento, sistema imune, cegueira noturna, cegueira nutricional irreversível e, como foi demonstrado na década de 80, maiores taxas de morbidade e mortalidade infantil e pré-escolar.^{15,16,17}

Calcula-se que, a cada ano, esta carência seja responsável direta pela morte de um e meio a dois e meio milhões de crianças nos primeiros anos de vida.¹⁴

O que sabemos do metabolismo do retinol permite propor três tipos de estratégia para combater a deficiência de vitamina A. A suplementação, considerada emergencial, mas que atua em tempo semelhante ao do enriquecimento de alimentos, e a reeducação alimentar, orientando para o consumo de alimentos fonte ricos em vitamina A. Este último se emprega há mais de cinco décadas, com resultados extremamente modestos,

pois a aversão a alimentos ricos em vitamina A parece ser idiossincrática no grupo mais afetado, infantes e pré-escolares. A suplementação periódica com vitamina A é um meio eficaz e eficiente de diminuir a taxa de carência marginal de vitamina A, porém com grau de cobertura que diminui com o tempo, com uma relação custo/benefício muito alta.¹⁸

Um inquérito, realizado na Inglaterra, serve como exemplo do que ocorre no primeiro mundo, onde o número de afetados por essa carência não chega a atingir magnitude de Saúde Pública: 29% das crianças de idade pré-escolar consomem fontes naturais de vitamina A, mas 70% das crianças tem acesso a alimentos industrializados. Estes alimentos industrializados são por via de regra enriquecidos. Estas considerações parecem não deixar outra opção que a terceira estratégia, o enriquecimento de alimentos, como medida de controle e prevenção.¹⁹

Foi desenvolvido por UltraRice (atualmente Bon Dente Internacional) um procedimento que permite preparar grãos de arroz enriquecidos com grãos sintéticos de arroz como pré-mistura para o enriquecimento do arroz comum com vitamina A e outros ingredientes adequados.²⁰

De todos os alimentos no mercado, o arroz parece ser o mais consumido, especialmente nos locais onde os índices de carência de vitamina A são muito altos.^{21,22}

O laboratório de Bioquímica da Nutrição, já determinou que a estabilidade ao armazenamento e cocção e a aceitação e biodisponibilidade da vitamina A contida no arroz enriquecido são todas adequadas para um programa de distribuição de arroz enriquecido.²³

A evidência indireta existente de um possível efeito teratogênico da vitamina A em gestantes, torna necessário mostrar ausência de risco para o consumo de arroz

enriquecido por mulheres em idade fértil. O presente trabalho confirma o potencial do arroz enriquecido como elemento básico e seguro de um programa de intervenção nutricional.^{10,21}

Para ter efeitos adversos, qualquer micronutriente precisaria alcançar valores plasmáticos superiores a sua concentração normal, de forma que a avaliação desses níveis após o consumo seja um bom indicador do estado nutricional de vitamina A. Qualquer substância o potencial de risco, depende de após o consumo provocar níveis circulante acima do normal ou acima da capacidade metabólica do organismo.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram selecionadas 12 voluntárias com idades entre 19 e 46 anos, depois de informadas do objetivo e da metodologia a ser utilizada e de obter consentimento por escrito. O grupo foi dividido em dois subgrupos. Cada subgrupo foi convidado a comparecer ao laboratório de Bioquímica da Nutrição, em jejum para a primeira coleta de sangue. A seguir foi oferecido um desjejum constituído de arroz doce, preparado com arroz enriquecido com 10.000 UI para um grupo e de 20.000 UI para as restantes. Esta operação foi repetida com intervalo de 15 dias com todas as voluntárias.

Foi descartada a possibilidade de engravidar no período prévio durante e posterior ao estudo.

O arroz enriquecido foi preparado com a pré-mistura,²⁴ de maneira a conter 10.000 UI ou 20.000 UI por porção servida (aproximadamente 200 g). O teor de vitamina A foi devidamente analisado antes e após a preparação culinária.

A pré-mistura²⁴ foi analisada nas amostras de premix cru e cozido, na preparação de arroz doce e nas amostras de soro das voluntárias, pelo método espectrofotométrico²⁵ tratando as amostras conforme descrito por Barreto-Lins²⁶ e HPLC²⁷ como parte do controle de qualidade.

Para a preparação teste foi escolhida uma receita local (arroz doce) com 50 g de açúcar, e 500 mL de leite de coco, e 100 g de arroz enriquecido, cozido até obter uma consistência cremosa.

Após esta refeição, foram retiradas mais quatro amostras de sangue às 3, 5, 7, e 24 horas. Depois do jejum as voluntárias alimentaram-se com sua dieta habitual.

Os dados foram analisados utilizando-se procedimentos estatístico com ajuda de programas estatísticos adequados (Statgraphics, Excel) para descrição dos resultados e geração de tabelas.

O estudo foi realizado no Laboratório de Bioquímica da Nutrição, no Departamento de Nutrição, da Universidade Federal de Pernambuco.

O protocolo da pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética para Pesquisa em Humanos, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Pernambuco e pelo Comitê de Ética de Toronto.

RESULTADOS

O teor de vitamina A no premix cru foi 280 µg/g e no cozido de 50 µg/g. A concentração de vitamina A no arroz doce foi 13 µg/g na porção com 10.000 UI e 26 µg/g para a porção de 20.000 UI, mostrando a relação correspondente cru/cozido, considerando a diluição e o ganho de peso do arroz enriquecido após a cocção.

Quanto ao consumo de retinol em cada grupo não mostrou grandes variações, a média foi de $3240 \pm 146,8 \mu\text{g/g}$ para a ingesta de 10.000 UI com faixa de variação entre $3.059 \mu\text{g/g}$ a $3.374 \mu\text{g/g}$ e $6.202 \pm 674,3 \mu\text{g/g}$ ($5.005-6.962 \mu\text{g/g}$) para o consumo com 20.000 UI.

A tabela 1 mostra que a administração de arroz enriquecido com 10.000 UI ou 20.000 UI é segura, sem riscos de conduzir teratogenia em humanos, pois os valores máximos de retinol encontrados nos tempos 0, 3, 5, 7 e 24 horas ($4,23 \mu\text{mol/L}$) não excederam os níveis séricos normais (o maior valor encontrado por este laboratório foi $4,2 \mu\text{mol/L}$, em jejum, e valores maiores são comuns na literatura), especialmente levando em consideração que se trata de valores pós-prandiais, no pico da absorção.⁸ Os nossos resultados mostram que os níveis de retinol sérico durante o período de observação de todas as voluntárias em todos os tempos evidenciam que em todos os casos, o retinol sérico nas 24 horas após a refeição enriquecida retorna aos níveis basais, sem que haja picos de absorção além do percentil 95 da distribuição normal (Tabela 2).

Podemos notar que os valores permanecem em níveis homeostáticos, abaixo do percentil 95 da curva de distribuição de valores normais, $3,5 \mu\text{mol/L}$ ⁷ o que indica ausência de risco de efeitos adversos. O valor máximo encontrado, quando o enriquecimento foi com 20.000 UI foi $4,23 \mu\text{mol/L}$, não excedendo os níveis séricos normais.⁸

O achado mais interessante deste trabalho é a resposta individual de cada voluntária, seja com 10.000 UI ou 20.000 UI em que os valores permanecem em níveis normais, e em todos os casos, a volta aos níveis basais nas 24 horas após o consumo do alimento enriquecido.

DISCUSSÃO

O papel da vitamina A é um dos mais ubíquo no metabolismo intermediário. A vitamina A exerce profundo efeito em amplos processos da vida, incluindo a morfogênese^{11,28,29} e desenvolvimento embrionário.²⁹ O grande número de funções no metabolismo da vitamina A, como crescimento, diferenciação celular, sistema imune entre outras, explica o devastador efeito da sua carência.

Os resultados neste trabalho mostram uma faixa de variação, que sugere um controle homeostático do retinol no soro. A utilização do retinol varia com a quantidade de vitamina A armazenada no fígado.

A resposta sérica após o consumo do arroz enriquecido foi obtida através do valor máximo de vitamina A, não excedendo os níveis séricos normais, evidenciando o controle homeostático.⁸

Portanto, o enriquecimento do arroz com UltraRice, constitui uma alternativa no combate a carência de vitamina A, assegurando um estado adequado dessa vitamina.

A toxicidade da vitamina A, tem sido associada com o uso de suplementos desta vitamina. O consumo de 25.000 UI a 50.000 UI (7.500 µg RE a 15.000 µg RE) durante alguns meses, podem produzir efeitos adversos.¹² É evidente que esses efeitos estão associados com ingestas maiores ou iguais a 7.500 µg RE (25.000 UI). O uso de 3.000 µg (10.000 UI) é conhecido como uma dose segura para adultos, incluindo gestantes.³⁰

É muito improvável que haja algum efeito tóxico proveniente da vitamina A do UltraRice, pois os níveis requeridos de vitamina A para produzir algum efeito nocivo são muito elevados, o que não ocorre com o alimento enriquecido.^{31,32}

Evidências indiretas, geralmente obtidas através de inquéritos ou registros hospitalares, sugerem que a vitamina A pode ser teratogênica, especialmente na gravidez.^{28,29,31,33}

A diferença entre a absorção de vitamina A na forma de suplemento e proveniente dos alimentos ricos em vitamina A é que os suplementos são absorvidos rapidamente e os alimentos fonte de vitamina A são absorvidos lentamente não tendo potencial tóxico.³⁴ Estudos epidemiológicos, procuram investigar o nível máximo de vitamina A ingerida que não ofereça risco de má formação congênita, quando consumida durante a gestação.³⁵ A suplementação de 10.000 UI/dia (3.000 µg RE) pode ser considerada o NOAEL-“no observed adverse effect level” (nível em que não se observa efeitos adversos) e LOAEL-“lowest observed adverse level” (mínimo que se observa efeitos adversos). Esses conceitos foram desenvolvidos para uso de suplementos.¹²

A ingestão máxima para mulheres em idade fértil recomendada pela Organização Mundial de Saúde está limitada a 10.000 UI (3.000 µg RE). A Sociedade de Teratologia recomenda que o total de vitamina A (suplementação ou ingestão alimentar) não exceda a 8.000 UI (2.400 µg RE).¹¹ The National Academy of Science, recomenda uma ingestão diária para gestantes de 770 µg/g o que equivale a 2.564 UI.³⁶

A RDA (Recommended Dietary Allowances) recomendada pela Food and Nutrition Board of The National Research Council para adultos e crianças maiores de 4 anos é de 5.000 UI e para gestantes e lactantes menos de 8.000 UI.¹² Esses valores variam de 3.000 µg RE a 6.500 µg RE.³⁰

Os efeitos adversos desta vitamina têm sido associado ao consumo extremamente elevado. O consumo de 25.000 a 50.000 UI/dia por períodos de alguns meses pode produzir efeito tóxico no organismo.^{30,32}

Uma dieta a base de alimentos naturais nem sempre permite garantir a ingestão mínima de micronutrientes, como também em alguns casos, podemos obter mais do que uma RDA numa só refeição. Uma dieta composta por 100 g de fígado, cenoura e espinafre perfaz um total que varia de acordo com as tabelas de composição centesimal. Há grande diversidade de valores entre as tabelas consultadas. A faixa de variação oscila entre 4.480 µg e 24.850 µg (6,4 a 35,5 RDAs). As tabelas do INCAP e IBGE são as que apresentam dados médios mais próximos: 14,6 e 19,0 RDAs (10.220 e 13.300 µg/g).^{35,36} Sabemos, no entanto, que o hábito alimentar de nossa população não inclui esses alimentos com frequência, ao contrário, a aversão pelos alimentos fontes de vitamina A é uma realidade.

A vantagem do enriquecimento de alimentos está na possibilidade de garantir o conteúdo de micronutrientes na dieta da população, garantindo o consumo mínimo. A garantia da qualidade é essencial para o desenvolvimento de um programa de enriquecimento efetivo, prático e econômico. O controle de qualidade assegura que os veículos alimentares estejam corretamente enriquecidos e cheguem ao consumidor no nível requerido.²³

Em geral a dieta da população inclui certa quantidade de vitamina A, o enriquecimento se usa, geralmente, como meio de compensar o déficit entre a ingestão e a necessidade. Os alimentos enriquecidos não devem ser considerados como única fonte deste elemento.²¹

Para que os setores pobres da população se beneficiem dos programas de enriquecimento de alimentos, os veículos alimentares devem ser aqueles principais produtos do país, que são consumidos pela maioria da população, durante todo o ano.²³

No Brasil, um estudo com suplementação de vitamina A numa população, mostrou haver poucos efeitos sobre os valores médios e nenhum efeito sobre os valores inferiores e superiores na distribuição de frequência. Os dados sugerem que a distribuição de valores de vitamina A sérica pode servir como guias na avaliação do estado da população, como uma meta a alcançar, quando se avalia a efetividade de programas de intervenção com objetivo de melhorar o estado nutricional de vitamina A.²³ Nos últimos tempos, tem se observado um grande interesse pelo enriquecimento de alimentos, em grande parte porque se reconhece como o meio mais efetivo para eliminar as deficiências de micronutrientes na dieta. O enriquecimento é socialmente aceito, porque não requer mudança de hábitos alimentares, não modificando as características dos alimentos. É aceita pela população e não muda a forma de preparação dos alimentos. Os benefícios do enriquecimento são visíveis em pouco tempo.²¹

Não existe risco de insuficiência ou toxicidade de vitamina A quando a ingestão da dieta proveniente dos alimentos totaliza 10.000 UI de vitamina A por dia (3.000 µg de RE). No entanto, ingestões significativamente mais elevadas de retinol pouco antes ou imediatamente depois da concepção podem ter efeitos teratogênicos.²¹ Por esta razão a OMS e o IVACG indicam que se pode administrar complementos diários de

3.000 µg ER (10.000 UI) de vitamina A sem efeitos nocivos em qualquer etapa da gestação.²¹

Há grande diversidade de valores sobre o consumo de vitamina A e seu efeito teratogênico. Em artigo publicado no *The New England Journal of Medicine*,³⁷ a Sociedade de Teratologia recomenda que as gestantes não consumam mais do que 10.000 UI/dia.³⁸

Rothman trabalhou com mulheres que consumiram mais do que 15.000 UI de retinol por dia comparados com o consumo de 10.000 UI e 5.000 UI. Rothman atribuiu a má formação ao consumo de vitamina A maior que 10.000 UI/dia na forma de suplemento.³¹

Mills e colaboradores, em estudo com mulheres que consumiram doses de vitamina A entre 8.000 e 25.000 UI/dia, concluiu que não houve associação entre a exposição de doses menores que 8.000 UI ou maiores de 10.000 UI/dia e má formação em geral.³⁵

Resultados conflitantes tem dificultado a determinação do nível de ingestão que tenha como consequência o risco de teratogenia.³²

Alguns estudos avaliam a farmacocinética de diversos retinóides após refeição e consumo de suplementos com vitamina A, para estabelecer uma referência para futuras avaliações dos riscos teratogênicos de agentes terapêuticos com ácido retinóico.^{34,39}

O aumento da vitamina A após o consumo de Ultra Rice foi de aproximadamente 20% comparados com a linha base. Este aumento produzido pelo alimento enriquecido é pequeno quando comparado aos valores na literatura do consumo do fígado.

A ingesta de aproximadamente 25.000 UI/dia pode não causar nenhum efeito tóxico em todos indivíduos, por segurança, deve-se obedecer às recomendações da Sociedade de Teratologia como também de outros órgãos oficiais.¹²

Extrapolando-se para humanos, estudos em macacos, considerou níveis seguros entre 25.000 a 37.000 UI/dia.²⁹ Tzimas contesta essas recomendações, não vendo razão para ignorar a recomendação da Sociedade de Teratologia de não exceder 8.000 a 10.000 UI/dia sem risco de desenvolver qualquer efeito tóxico.²⁹

Nosso trabalho mostrou que tanto o consumo de 10.000 UI como também de 20.000 UI, produziu uma curva semelhante à resposta à alimentação. A proposta deste trabalho foi mostrar que o arroz enriquecido com uma RDA (correspondente à ingestão diária recomendada), é impossível que o indivíduo chegue a consumir altas doses dessa vitamina, mesmo quando há associação de outros alimentos fonte e com isso produza algum efeito tóxico ou teratogênico.

O custo para o enriquecimento de alimentos, independente do micronutriente, oscila entre 1 a 5 % do preço final do produto.¹⁶ Os custos de não enriquecer os alimentos e de não combater as carências específicas são muito maiores que qualquer programa, o que pode significar 5% do PIB (Produto Interno Bruto), visto que aumenta a taxa de morbidade com conseqüente aumento de internação.

REFERÊNCIAS

1. Osborne TB, Mendel LB. The influence of butter-fat on growth. *Journal of Biological Chemistry*, Bethesda, 1914, v. 16, p. 423.
2. McCollum EV, Davis M. The necessity of certain lipids in the diet during growth. *Journal of Biological Chemistry*, Bethesda, 1917, v. 15, p. 13.

3. Olson JA. Metabolism and function of vitamin A. *Federation Proceedings*, 28(5):1670-1677, 1969.
4. Sommer A. Nutritional blindness. Xerophthalmia and Keratomalacia. London, Oxford University Press, 1982. 282p.
5. Olson JA. Physiological and metabolic basis of major signs of vitamin A deficiency. *Nutrition Basic and Applied Science*. 1986
6. Unicef-Fundo das Nações Unidas para a Infância. Carência de vitamina A e xeroftalmia. OMS/USAID, Brasília, 1980, 87 p.
7. Underwood BA. Hypovitaminosis A and its control. *Bulletin of the World Health Organization*, 56: 525-541, 1978.
8. Flores H, Azevedo MNA, Campos FACS, Barreto-Lins MHC, Cavalcanti AA, Salzano A, Varela RM, Underwood BA. Serum vitamin A distribution curve for children aged 2-6 y known to have adequate vitamin A status: a reference population. *Amer J Clin Nutr*, 1991, 54:707-11.
9. Campos FACS, Flores H, Underwood BA. Effect of an infection on vitamin A status of children as measured by the relative dose response (RDR). *Amer J Clin Nutr* 1987, 46:91-4.
10. Bauerfeind JC. The safe use of vitamin A. *International Vitamin A Consultative Group (IVACG)*, 1980.
11. Azais-Braesco V, Pascal G. Vitamina A in pregnancy: requirements and safety limits. *American Journal of Clinical Nutrition*, 71:(5), 1325S-33S, Suppl S, May, 2000.
12. Hathcock JN, Hattan DG, Jenkins MY, McDonald JT, Sundaresan PR, Wilkening VL. Evaluation of vitamin A toxicity. *Am J Clin Nutr* 52 183-202, 1990.

13. Ramalho RA, Dos Anjos LA, Flores H. Hipovitaminose A em recém-nascidos em duas maternidades públicas no Rio de Janeiro, Brasil. /Hypovitaminosis A in neonates in 2 public maternity hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública* , 1998, v. 14, n. 4, p. 821-7.
14. Humphrey JH, West KP, Sommer A. Vitamin-A deficiency and attributable mortality among under-5-year-olds. *WHO, Bulletin OMS*. 1992; 70(2):225-232.
15. Sommer A. Field guide to the detection and control of xerophthalmia. World Health Organization, second edition.1982.
16. World Bank. Enriching lives: Overcoming vitamin and mineral malnutrition in developing countries. The International Bank for Reconstruction and Development, Series: Development in practice, Washington, D.C., 1994, 73p.
17. Flores H, Campos F, Silva MBM, Lins MHCB. Enriquecimento de Alimentos: presente e futuro.*Bol..SBCTA*,30(1):49-55, jan/jun 1996.
18. West PK Jr, Sommer A Periodic, large oral doses of vitamin A for the prevention of vitamin A deficiency and xerophthalmia: A Summary of Experiences. A report of the International Vitamin A Consultative Group. May 1984
19. UK National diet and nutrition survey: children aged 1 ½ to 4 ½ years. Vol.1: Report of the diet and nutrition survey, London, 1995.
20. Murphy P, Smith C, Hauck C, O'Connor K. Stabilization of vitamin A in a synthetic rice premix. *Journal of Food Science*, 1992, 57:2, 437-9.
21. Nestel P. Fortificación de los alimentos en países en desarrollo. Agencia para el Desarrollo Internacional de los Estados Unidos. Washington, DC. 1993, 52p.

22. International Vitamin A Consultative Group. Guidelines for the eradication of vitamin A deficiency and xerophthalmia. New York, The Nutrition Foundation, 1977. Part I-V.
23. Campos FACS. Estratégias para a sobrevivência das crianças: arroz enriquecido com vitamina A. Tese de Doutorado em Nutrição. Universidade Federal de Pernambuco, 1999, 49 p.
24. Flores H, Guerra NB, Cavalcanti ACA, Campos FACS, Azevedo MCNA, Silva MBM. Bioavailability of vitamin A in a synthetic rice premix. *Journal of Food Science*.1994, v. 59, n.2, 371-2, 327.
25. Bessey OA, Lowry OH, Brock MJ, Lopez JA. The determination of vitamin A and carotene in small quantities of blood serum. *J Biol Chem* 1946; 166:177.
26. Barreto-Lins MHC, Campos FACS, Azevedo MCNA, Flores H. A re-examination of the stability of retinol in blood and serum, and effects of a standardized meal. *Clin Chem* 1988;34:2808-10
27. Deruyter MGM, De Leenheer AP. Determination of serum retinol (vitamin A) by high-speed liquid chromatography. *Clin Chem* 1976;22:1593-5.
28. Lammer EJ, Chen DT et al. Retinoic acid embryopathy. *The New England Journal of Medicine*. vol. 313, n. 14,837-841,oct 1985.
29. Tzimas G, Nau H. The role of metabolism and toxicokinetics in retinoid teratogenesis. *Curr Pharm Des*, 7:(9), 803-31, Jun, 2001.
30. Hathcock JN. Vitamins and minerals: efficacy and safety. *Am J.Clin Nutr*, 66:427-37,1997.

31. Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, Nguyen US, Mannino S, Milunsky A. Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med*, 1995, 333(21), 1369-73.
32. Mastroiacovo P, Mazzone T, Addis A, Elephant E, Carlier P, Vial T, Garbis H, Robert E, Bonati M, Ornoy A, Finardi A, Schaffer C, Caran L, Rodriguez-Pinilla E, Clementi M.. High vitamin A intake in early pregnancy and major malformations: a multicenter prospective controlled study. *Teratology*, 59(1):7-11 jan 1999.
33. World Health Organization. Indicators for assessing vitamin A deficiency and their application in monitoring and evaluating intervention programmes. Micronutrient Series, WHO/NUT.10, 1996. Geneva, Switzerland.
34. Buss NE, Tembe EA, Prendergast BD, Renwick AG, George CF. The teratogenic metabolites of vitamin-A in women following supplements and liver. *Human & Experimental Toxicology*, 13: (1) 33-43 jan 1994.
35. Mills JL, Simpson JL, Cunningham GC, Conley MR, Rhoads GG. Vitamin A and birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177: 31-36.
36. National Academy of Science. DRI – Dietary Reference Intakes. National Academy Press, Washington, D.C., 2001.
37. Oakley Jr, G. P.; Erickson, J. D. Vitamin A and birth defects. *The New England Journal of Medicine*, 333: 1414-1415 (nov 23), 1995.
38. The Teratology Society. Teratology Society position paper: recommendations for vitamin A use during pregnancy. *Teratology*, 35: 269-275, 1987.
39. Chen C, Mistry G, Jensen B, Heizmenn P, Timm U, Van Brummlen P, Rakhit AK. Pharmacokinetics of retinoids in women after meal consumption or vitamin A supplementation. *J Clin Pharmacol*, 36 (9): 799-808, 1996 Sep.

Tabela 1: Média, desvio padrão e valores máximos após refeição enriquecida com 10.000 e 20.000 UI de vitamina A.

TEMPO	10.000 UI		20.000 UI	
	Média±dp (µmoL/L)	V Max* (µmoL/L)	Média±dp (µmoL/L)	V Max* (µmoL/L)
Basal	2.07±0.66	3.14	2.22±0.67	3.12
3 horas	2.28±0.63	3.34	2.31±0.61	3.36
5 horas	2.10±0.96	3.47	2.72±0.84	4.23
7 horas	1.94±0.63	3.41	2.38±0.67	3.30
24 horas	2.13±0.63	3.14	2.23±0.65	3.14

* valor máximo: maior valor individual nas amostras colhidas

Tabela 2: Valores individuais mínimos e máximos encontrados no tempo 0 e 24 horas após o consumo de refeição enriquecida com 10.000 ou 20.000 UI por porção.

TEMPO (horas)	VALOR MÍNIMO ($\mu\text{mol/L}$)	VALOR MÁXIMO ($\mu\text{mol/L}$)
t_0	1,26	3,14
t_{24}	1,31	3,14

Valor máximo = 4,23 $\mu\text{mol/L}$

PERSPECTIVA

A coexistência de carência de vitamina A e hábitos alimentares que inclui a aceitação do arroz, somada ao custo relativamente baixo de enriquecer este último poderia permitir, mediante um programa bem implementado a eventual erradicação desta carência nutricional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARROYAVE G, CALCANO M. Descenso de los niveles séricos de retinol y su proteína de enlace (RBP) durante las infecciones. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición**. 29: 223-260,1979.

BARRETO ML, SANTOS LMP, ASSIS AMO, ARAUJO MPN, FARENZENA GG, SANTOS PAB, FIACCONE RL. Effect of vitamin A supplementation on diarrhoea and acute lower-respiratory-tract infections in young children in Brazil. **Lancet**. Jul 23; 344(8917):228-231,1994.

BLOMHOFF R, GREEN MH, GREEN JB, BERG T, NORUM KA. Vitamin A metabolism: new perspectives on absorption, transport and storage. **Physiological Reviews**, Bethesda, Oct, 55, 955-58, 1991.

CAMPOS FACS. **Estratégias para a sobrevivência das crianças: arroz enriquecido com vitamina A**. Tese de Doutorado em Nutrição. Universidade Federal de Pernambuco, 49 p.,1999.

CAMPOS FACS, FLORES H, UNDERWOOD BA. Effect of an infection on vitamin A status of children as measured by the relative dose response (RDR). **Amer J Clin Nutr** ,46:91-4, 1987.

COLLINS MD, MAO GE. Teratology of retinoids. **Ann Rev Pharmacol Toxicol.** 39, 39-430, 1999.

CZEIZEL A, ROCKENBAUER M. Prevention of congenital abnormalities by vitamin A. **Int J Vit Nutr Res.**; 68(4):219-231, 1998.

FLORES H, AZEVEDO MNA, CAMPOS FACS, BARRETO-LINS MHC, CAVALCANTI AA, SALZANO A, VARELA RM, UNDERWOOD BA. Serum vitamin A distribution curve for children aged 2-6 y known to have adequate vitamin A status: a reference population. **Amer J Clin Nutr.** 54:707-11,1991.

.FLORES H, GUERRA NB, CAVALCANTI ACA, CAMPOS FACS, AZEVEDO MCNA, SILVA MBM. Bioavailability of vitamin A in a synthetic rice premix. **Journal of Food Science.**, v. 59, n.2, 371-2, 327, 1994.

HUMPHREY JH, AGOESTINA T, JULIANA A, SEPTIANA S, WIDJAJA H, CERRETO MC, WU LSF, ICHORD RN, KATZ J, WEST KP. Neonatal vitamin A supplementation: effect on development and growth at 3 y of age. **Amer J Clin Nutr.** 68(1):109-117, 1998.

HUMPHREY JH, WEST KP, SOMMER A. Vitamin-A deficiency and attributable mortality among under-5-year-olds. **WHO Bulletin OMS.** 70(2):225-232, 1992.

INTERDEPARTMENTAL COMMITTEE ON NUTRITION FOR NATIONAL DEVELOPMENT. **Northeast Brazil. Nutrition Survey**, march-may, Washington, 1965, 194 p, 1965.

JICK H. Retinoids and teratogenicity. **J Amer Academy Dermatol.** 39(2):S118-S122, 1998.

MADEN M, GALE E, ZILE M. The role of vitamin A in the development of the central nervous system. **J Nutr.** 128(2):S471-S475, 1998.

McAULIFFE J, SANTOS LM, DINIZ AS, BATISTA FILHO M, BARBOSA RCC. **A deficiência de vitamina A e estratégias para o seu controle: Um Guia para as Secretarias Municipais de Saúde**, Project Hope. Fortaleza, CE, 29p, 1991.

McCOLLUM EV, DAVIS M. The necessity of certain lipids in the diet during growth. **Journal of Biological Chemistry**, Bethesda, v. 15, p. 13, 1917.

MILLER RK, HENDRICKX AG, MILLS JL, HUMMLER H, WIEGAND UW. Periconceptional vitamin A use: How much is teratogenic? **Reproductive Toxicol.** 12(1):75-88, 1998.

MURPHY P, SMITH C, HAUCK C, O'CONNOR K. Stabilization of vitamin A in a synthetic rice premix. **Journal of Food Science.** 57:2, 437-9, 1992.

NESTEL P. Fortificación de los alimentos en países en desarrollo. **Agencia para el Desarrollo Internacional de los Estados Unidos**. Washington, DC. 52p. 1993.

OGARO FO, ORINDA VA, ONYANGO FE, BLACK RE. Effect of vitamin A on diarrhoeal and respiratory complications of measles. **Tropical and Geographical Medicine**. 45(6):283-286, 1993.

OSBORNE TB, MENDEL LB. The influence of butter-fat on growth. **Journal of Biological Chemistry**, Bethesda., v. 16, p. 423, 1914.

RAMALHO R A, DOS ANJOS LA, FLORES H. Hipovitaminose A em recém-nascidos em duas maternidades públicas no Rio de Janeiro, Brasil. /Hypovitaminosis A in neonates in 2 public maternity hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública** .v. 14, n. 4, p. 821-7, 1998.

ROSALES FJ, KJOLHEDE C, GOODMAN S. Efficacy of a single oral dose of 200,000 IU of oil-soluble vitamin A in measles-associated morbidity. **American Journal of Epidemiology**. 143(5):413-422, 1996.

ROSALES FJ, KJOLHEDE C. A single 210- μ mol oral dose of retinol does not enhance the immune response in children with measles. **Journal of Nutrition**. Sep; 124(9):1604-1614, 1994.

SANTANA RA. **Eficácia do arroz enriquecido com vitamina A no controle e prevenção da carência de vitamina A.** Tese de Mestrado em Nutrição. Área de Concentração: Bases Experimentais da Nutrição. Universidade Federal de Pernambuco. 39p., 1996.

SEMPERTEGUI F, ESTRELLA B, CAMANIERO V, BETANCOURT V, IZURIETA R, ORTIZ W, FIALLO E, TROYA S, RODRIGUEZ A., GRIFFITHS JK. The beneficial effects of weekly low-dose vitamin A supplementation on acute lower respiratory infections and diarrhea in Ecuadorian children. **Pediatrics.** 104(1):E11-E17, 1999.

SOMMER A, RAHMATHULLAH L, UNDERWOOD B, MILTON R, REDDY V, WEST K, DAULAIRE N, STUKEL T, HERRERA G, STANSFIELD S, ROSS D, KIRKWOOD BR, ARTHUR P, MORRIS S, KJOLHEDE C, DIBLEY M, BARRETO M, BHAN MK, GOVE S. Potential interventions for the prevention of childhood pneumonia in developing countries: A meta-analysis of data from field trials to assess the impact of vitamin A supplementation on pneumonia morbidity and mortality. **Bulletin of the World Health Organization.** 73(5):609-619, 1995.

SOMMER A. **Nutritional Blindness, xerophthalmia and keratomalacia.** New York, Ed. Oxford University. p. 6-10, 1982.

SOMMER A. Vitamin A supplementation and childhood morbidity. **Lancet**, v. 342, p. 1420. Dec, 1993

UNDERWOOD BA. From research to global reality: the micronutrient story. **J Nutr**, Feb, 128:2, 145-51, 1998.

WIEGAND UW, HARTMANN S, HUMMLER H. Safety of vitamin A: Recent results. **Int J Vit Nutr Res**. 68(6):411-416, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Indicators for assessing vitamin A deficiency and their application in monitoring and evaluating intervention programmes. **Micronutrient Series**, WHO/NUT.10, 1996. Geneve, Switzerland.

ANEXOS