

I

INTRODUÇÃO

O nome vitamina A é destinado, fundamentalmente, aos derivados de beta-ionona incolores ou levemente pigmentados com atividade biológica de retinol, exceção feita aos carotenóides. O termo retinóide inclui as formas naturais da vitamina A, bem como seus derivados sintéticos, com ou sem atividade biológica. Os carotenóides, por sua vez, são um grupo composto por mais de 400 substâncias diferentes, de ocorrência natural, sintetizadas por uma grande variedade de microorganismos fotossintéticos (Anderson et al., 1988; Beitune et al., 2004; Paiva e Russell, 1999).

Segundo Beitune et al. (2005), lesões epiteliais, quadros infecciosos e acometimentos oculares (cegueira noturna, xerose da córnea e conjuntivites) constituem parte dos sinais e sintomas mais frequentes da deficiência desta vitamina. Entretanto, Diniz (2001) destaca, ainda, manifestações sobre o aparelho respiratório (queratinização do epitélio dos brônquios) e urinário (formação de cálculos renais). O mesmo autor reporta ainda, o aumento da severidade do sarampo, pneumonia e de doenças diarréicas em crianças que apresentam deficiência em vitamina A.

Embora a vitamina A esteja relacionada a um número notadamente grande de funções fisiológicas do organismo humano (i.e. visão, crescimento, reprodução, hematopoiese e imunidade) (Villamor e Fawzi, 2005), a sua aplicação clínica está historicamente ligada à cegueira noturna (para um relato histórico detalhado da aplicação clínica da vitamina A, ver Sommer, 2008).

Curiosamente, estudos científicos da metade do século passado davam particular atenção aos mecanismos bioquímicos envolvidos na absorção, armazenamento e ação da vitamina A (Olson, 1999), enquanto estudos mais recentes têm dado, de maneira sistemática, particular enfoque para o possível papel da vitamina A sobre o sistema imune (Jason et al., 2002; Hughes e Kelly, 2006; Villamor e Fawzi, 2005; Sommer 2008) e no tratamento e prevenção da carcinogênese (Bogos et al., 2008; Karamouzis e Papavassiliou, 2005). De fato, embora ainda com resultados controversos, alguns trabalhos destacam o

Breve atualização sobre vitamina A

Ana Carolina Garcia, nutricionista colaboradora Nutrociencia Assessoria em Nutrologia

papel protetor dos carotenóides contra alguns tipos de câncer, como o de pulmão (Beitune et al, 2005).

Adicionalmente, estudos epidemiológicos têm identificado associação entre a deficiência desta vitamina e altas taxas de morbidade e mortalidade infantil por doenças infecciosas (Rumore, 1993; Velasquez-melendez et al., 1994). Outros trabalhos têm alertado sobre uma maior suscetibilidade a infecções respiratórias e diarreia em crianças que apresentam deficiência de vitamina A, ressaltando que a incidência de infecção respiratória aumenta de acordo com a gravidade da xerofthalmia (Rumore, 1993; Sommer e West Jr. 1996). De acordo com Beaton et al. (1993) a suplementação com vitamina A, em crianças de países em desenvolvimento, pode reduzir a mortalidade infantil de 20 a 30%. Por outro lado, em idosos, a mesma deficiência tem sido associada com má-nutrição protéica calórica, cursando com redução da massa corpórea e aumento de acometimentos infecciosos (Beitune et al., 2005). Além disso, Kreiss (1997) e Figueiredo et al. (2001) demonstraram associação entre infecção pelo vírus HIV e a deficiência de vitamina A, tanto no aumento da taxa de incidência de infecção sintomática pelo HIV quanto no aumento das taxas de transmissão vertical da doença (Baum et al., 1992; Semba et al., 1998). Corroborando os achados anteriores, alguns trabalhos indicam que algumas infecções são mais graves e geram maior risco de morte quando as reservas teciduais de vitamina A são esgotadas, independentemente da presença de sinais clínicos (Underwood, 1994; Semba, 1999; Stephensen, 2001).

Em vista do exposto acima, o presente trabalho tem como objetivo, portanto, revisar a literatura acerca dos efeitos da deficiência de vitamina A sobre o sistema imune e no processo de carcinogênese.

VITAMINA A E SISTEMA IMUNE

A literatura tem mostrado de maneira convincente, que a deficiência de vitamina A exerce, de fato, um efeito deletério sobre o sistema imune (Iwata e Kagechika, 2003; Racke et al., 1995).

Os retinóides parecem: modular a fagocitose; aumentar o aparecimento de genes que expressam proteínas receptoras de interleucina-2 (IL-2) e agirem

Breve atualização sobre vitamina A

Ana Carolina Garcia, nutricionista colaboradora Nutrociencia Assessoria em Nutrologia

como importantes co-fatores na ativação de células T (Garbe et al., 1992; Olson, 1999). De acordo com Semba (1998), a hipovitaminose A pode proporcionar uma redução no número e na atividade das células "Natural Killer" (NK) em animais. Alguns estudos, ainda, sugeriram que o efeito protetor dessas células no estágio inicial de uma infecção viral encontrava-se consideravelmente diminuído em ratos deficientes de vitamina A (Dawson et al., 1999; Stephensen, 2001). Adicionalmente, Beitune et al. (2005), destacam em sua revisão o papel do β -caroteno no aumento do percentual de células linfóides com presença de células "Natural Killer" (NK).

A ação da vitamina A sobre as células fagocitárias ainda é objeto de muitos estudos visto que, ainda, não há consenso sobre o assunto. Alguns estudos realizados *in vitro* e em animais de laboratório observaram que a vitamina A pode ocasionar um discreto aumento no número de neutrófilos circulantes (Nauss et al., 1979; Zhao e Ross, 1995). Enquanto Semba (1998) menciona que não obrigatoriamente a deficiência de vitamina A proporcionara uma alteração no número destas células. No entanto, é consenso entre estes estudos que, independentemente de afetar o número de neutrófilos circulantes, a deficiência de vitamina A pode causar prejuízo na função destas células (Nauss et al., 1979; Zhao e Ross, 1995; Semba, 1998).

VITAMINA A NO TRATAMENTO E PREVENÇÃO DO CÂNCER

Com relação ao câncer, estudos sugerem que os retinóides atuam primariamente em células neoplásicas, induzindo sua diferenciação e inibindo o crescimento celular (Montrone et al., 2009). Os mesmos autores atribuem a eficácia destes compostos no tratamento do câncer, na modulação que estes exercem sobre a função de efetores imunológicos específicos.

De maneira geral, estudos apontam que a deficiência de vitamina A pode aumentar a suscetibilidade à carcinogênese. Além disso, de maneira bastante interessante, o β -caroteno parece exercer um efeito protetor contra os danos produzidos pela irradiação, como a proliferação de núcleos, observada em diferentes oncogêneses (Umegaki, 1994).

Breve atualização sobre vitamina A

Ana Carolina Garcia, nutricionista colaboradora Nutrociencia Assessoria em Nutrologia

Outros estudos tem se dedicado aos efeitos da vitamina A no câncer de pulmão. A deficiência desta tem sido associada a metaplasia dos brônquios e incidência aumentada de câncer no pulmão (Karamouzis e Papavassiliou, 2005).

Chiu et al. (2008) demonstraram um interessante efeito da vitamina A sobre a regulação da homeostase energética mitocondrial. Os autores reportaram que depleção de vitamina A gerou aumento significativo do estresse oxidativo, associado à disfunção mitocondrial e ativação de fatores nucleares responsáveis pela transcrição do ciclo (bem como da morte) celular.

Adicionalmente aos achados mencionados, tem sido demonstrado um efeito supressivo da carcinogênese em vários órgãos (i.e. câncer de boca, pele, bexiga, próstata e mama) em modelos experimentais a partir do uso da vitamina A (Bogos et al., 2008).

CONCLUSÃO

A vitamina A parece exercer um papel determinante na função do sistema imune, constituindo uma importante ferramenta no tratamento de doenças diversas, entre elas o câncer. Sua deficiência pode levar ao desenvolvimento de patologias de natureza bastante variada, destacando ainda mais a importância de ingestões adequadas desta vitamina ao longo de todo o ciclo de vida.

REFERÊNCIAS

Anderson, L; Dibble, MV; Turkki, PR; Mitchell, HS; Rynbergen, HJ. *Nutrição*. 17^a edição. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, pp.94-101, 1988.

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*. v.669, pp.165-173, 1992.

Beitune, PE; Duarte, G; Quintana, SM; Vanucchi, H. Deficiência da Vitamina A. *Rev Bras Med*. v.61, pp.53-58, 2004.

Breve atualização sobre vitamina A

Ana Carolina Garcia, nutricionista colaboradora Nutrociencia Assessoria em Nutrologia

Bogos, K; Renyi-Vamos, F; Kovacs, G; Tovari, J; Dome, B. Role of retinoic receptors in lung carcinogenesis. *J Exp Clin Cancer Res.* v.27, pp. 2008.

Chiu, HJ; Fischman, DA; Hammerling, U. Vitamin A depletion causes oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and PARP-1-dependent energy deprivation. *FASEB J.* v.22, pp. 3878-3887, 2008.

Dawson, HD; Li, NQ; Decicco, KL; Nibert, JA; Ross, AC. Chronic marginal vitamin A status reduces natural killer cell number and function in aging Lewis rats. *J Nutr.* v.129, pp.1510-1517, 1999.

Diniz, AS. Combate à deficiência de vitamina A: linhas de ação e perspectivas. *Rev Bras Saúde Materno Infantil.* v.1; pp.31-33, 2001.

Garbe, A; Buck, J; Hammerling, U. Retinoids are important cofactors in T cell activation. *J Exp Med.* v.176. pp.109-17, 1992.

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.* v.34. pp.429-435, 1992.

Hughes, S; Kelly, P. Interactions of malnutrition and immune impairment, with specific reference to immunity against parasites. *Paras Immun.* v.28, pp.577-588, 2006.

Iwata, M; Eshima, Y; Kagechika, H: Retinoic acids exert direct effects on T cells to suppress Th1 development and enhance Th2 development via retinoic acid receptors. *Int Immunol.* v.15. pp.1017-1025, 2003.

Jason, J; Archibald, LK; Nwanyanwu, OC; Sowel, AL; Buchnan, I; Larned, J; et al. Vitamin A levels and immunity in humans. *Clin Diagn Lab Immunol.* v.9, pp.616-621, 2002.

Karamouzis, MV; Papavassiliou, AG. Retinoid receptor cross-talking respiratory epithelium cancer chemoprevention. *Trends Molecular Medicine.* v.1, pp.10–16, 2005.

Kreiss, J. Breastfeeding and vertical transmission of HIV-1. *Acta Paediatr.* v.421, pp. 113-117, 1997.

Breve atualização sobre vitamina A

Ana Carolina Garcia, nutricionista colaboradora Nutrociencia Assessoria em Nutrologia

Montrone, M; Martorelli, D; Rosato, A; Dolcetti, R. Retinoids as Critical Modulators of Immune Functions: New Therapeutic Perspectives for Old Compounds. *Endocr Met Immune Disord – Drug Targets*. v.9, pp-113-131, 2009.

Nassau, K; Mark, D; Suskind, R. The effect of vitamin A deficiency on the in vitro cellular immune response of rats. *J Nutr*. v.109, pp.1815-23, 1979.

Olson, JA. Carotenoids and human health. *Arch Latinoam Nutr*. v.49, pp. 7S-11S, 1999.

Paiva, SAR; Russell, RM. β -carotene and other carotenoids as antioxidants. *J. Am. Coll. Nutr*. v.18; pp. 426-433, 1999.

Racke, MK; Burnett, D; Pak, SH; Albert, PS; Cannella, B; Raine, CS; McFarlin, DE; Scott, DE. Retinoid treatment of experimental allergic encephalomyelitis. IL-4 production correlates with improved disease course. *J Immunol*. v.154. pp. 450-458, 1995.

Rumor, RM. Vitamin A as an immunomodulating agent. *Clin Pharmacy*. v.12, 506-514, 1993.

Semba, RD; Lyles, CM; Margolick, JB. Vitamin A supplementation and human immunodeficiency virus load in injection drug users. *J Infect Dis*. v.177. pp. 611-666, 1998.

Semba, RD. Vitamin A as “anti-infective” therapy, 1920-1940. *J Nutr*. v.129, pp.783-791, 1999.

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

Sommer, A. Vitamin A deficiency and clinical disease: an historical overview. *J. Nutr.*; v.138; pp-1835-1839, 2008.

Stephensen, CB. Vitamin A. *Ann Rev Nutr*. v.21, pp.167-192, 2001.

Umegaki, S. Beta-carotene prevents x-ray induction of micronuclei in human lymphocytes. *Am J Clin Nutri*. v. 59. pp. 409-, 1994.

Underwood, BA. Hipovitaminosis A: epidemiologia de un problema de salud pública y estrategias para su prevención y control. *Bol Oficina Saint Panan*; 117(6), pp.496-505, 1994.

Breve atualização sobre vitamina A

Ana Carolina Garcia, nutricionista colaboradora Nutrociencia Assessoria em Nutrologia

Velasquez-Meléndez, G; Okani, ET; Kiertsman, B; Roncada, MJ. Níveis plasmáticos de vitamina A, carotenóides e proteína ligadora de retinol em crianças com infecções respiratórias agudas e doenças diarréicas. *Rev Saúde Pública*; 28(5), pp.357-367, 1994.

Villamor, E; Fawzi, WW. Effects o vitamin A supplementation on imune responses and correlation with clinical outcomes. *Clin Micro Reviews*. v.18; pp-446-464, 2005.

Zhao, Z; Ross, AC. Retinoic acid repletion restores the number of leukocytes and their subsets and stimulates natural cytotoxicity in vitamin A-deficient rats. *J Nutr*. v.125, pp.2064-2073, 1995.