UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO
NÚCLEO DE PESQUISA EM MICRONUTRIENTES

# Avaliação da Reserva de Retinol Hepático em Idosos Falecidos por Doença Cardiovascular.

**Lilian Isídio de Oliveira Lima**

Orientadora:

Prof.ª Dr.ª Andréa Ramalho

Coorientadora:

Prof.ª Dr.ª Wilza Peres

Rio de Janeiro

2015

## FICHA CATALOGRÁFICA

I732a
Isídio de Oliveira Lima, Lilian
Avaliação da reserva de retinol hepático em idosos falecidos por Doença Cardiovascular / Lilian Isídio de Oliveira Lima. -- Rio de Janeiro, 2015. 78 f.

Orientadora: Andrea Ramalho.
Coorientadora: Peres Wilza.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Nutrição, Programa de Pós-Graduação em Nutrição, 2015.

1. Doença isquêmica do coração. 2. Retinol. 3. Fígado. 4. Peso corporal. 5. Idosos. I. Ramalho, Andrea, orient. II. Wilza, Peres, coorient. III. Título.

**LILIAN ISÍDIO DE OLIVEIRA LIMA**

**Avaliação da reserva de retinol hepático em idosos falecidos por Doença Cardiovascular.**

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação em Nutrição do Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Nutrição.

Rio de Janeiro, 25 de novembro de 2015.

Aprovada por:

_____

Presidente da Banca Examinadora - Orientadora Prof[a] Dra. Rejane Andrea Ramalho Nunes da Silva
Universidade Federal do Rio de Janeiro

_____

Prof[a]. Dra. Avany Fernandes Pereira
Membro Interno-INJC-Universidade Federal do Rio de Janeiro

_____

Prof[a]. Dra. Glorimar Rosa
Membro Interno-INJC-Universidade Federal do Rio de Janeiro

_____

Prof[a]. Dra. Sílvia Elaine Pereira
Membro Externo-INJC-Universidade Federal do Rio de Janeiro

_____

Prof[a] Dra. Eliane Lopes Rosado
Suplente Interno-INJC-Universidade Federal do Rio de Janeiro

_____

Prof[a] Dra. Elizabeth Silaid Muxfeldt
Suplente Externo-Clínica Médica-Universidade Federal do Rio de Janeiro

## DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação ao meu irmão Douglas, que luta todos os dias para estar vivo e bem. Nenhuma luta que eu trave se compara a tudo o que você faz por nós, sua família. Espero que um dia seja compreendida a minha ausência. Você é e sempre será o meu maior exemplo.

## AGRADECIMENTOS

- Primeiramente à **Deus,** por ter colocado em minha vida esta oportunidade de aprimoramento e superação. Agradeço por todas as dificuldades que se tornaram aprendizados, e por todas os colaboradores que se tornaram amigos;

- À minha mãe **Rosania Maria**, minha melhor amiga, que entendeu muito antes de mim a grande oportunidade que o mestrado seria em minha vida, estando sempre ao meu lado dando incentivo, sofrendo as minhas derrotas, e comemorando as minhas vitórias. Mãe, obrigada por ter apoiado a minha vinda para o Rio de Janeiro, e por ter me guiado a fazer as melhores escolhas;

- Ao meu pai **José Isídio**, por me dar muito apoio e por sempre tentar minimizar o meu cansaço nas viagens. Obrigada por acreditar em mim e nos meus sonhos, sem você nada disso seria possível.

- À toda a minha família, especialmente ao meu padrinho **Luiz Antônio** e primo **João Vitor**, que me abrigaram e confortaram em momentos bons e ruins que fizeram parte deste processo. A presença carinhosa e divertida de vocês fez toda a diferença nesses dois anos.

- À minha madrinha **Silvia Fernandes**, que tantas vezes se fez além de amiga, conselheira, psicóloga e orientadora. Agradeço por ter percebido as minhas dificuldades e inseguranças, e por me ajudar a superá-las com seu jeito verdadeiro e carinhoso de ser.

- Ao meu namorado **Leonardo Duarte**, por ter entendido a minha ausência e por sempre acreditar que eu seria capaz de finalizar essa etapa. Cada momento nosso, pequeno que fosse, se fez combustível para que eu chegasse ao fim dessa estrada.

- À minha coorientadora **Wilza Peres,** que cuidou de mim e do meu trabalho com muito carinho, trazendo sempre críticas construtivas para o meu desenvolvimento. Obrigada por me ajudar a transformar as experiências em aprendizado, e por acreditar no meu aprimoramento.

- À minha orientadora **Andrea Ramalho**, que me acolheu sem referências com disposição para ajudar, e que acreditou em mim mesmo quando eu mesma não acreditava. Obrigada por me lembrar em momentos difíceis que as limitações devem ser encaradas como desafios, e por estar sempre presente para me ver ultrapassando-os. Presenciar a cada dia a sua alegria e paixão pela pesquisa foi um privilégio.

- À todos os integrantes no **Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes,** que ajudaram no meu aprimoramento, meio há um ambiente saudável e amigável. Agradeço especialmente à **Aline Bull**, que tanto me escutou e orientou em todas as fases do trabalho.

**MUITO OBRIGADA!**

# Resumo

**Introdução:** O papel antioxidante da vitamina A tem tornado importante a relação dessa vitamina com as alterações metabólicas do processo de envelhecimento e com as doenças crônicas evidenciadas na população idosa, com destaque para a doença cardiovascular (DCV).

**Objetivo:** Avaliar a reserva hepática de retinol em idosos falecidos por doença cardiovascular e a sua relação com pesos corporal e hepático.

**Metodologia**: Trata-se de um estudo transversal, onde foram obtidos 2 gramas de fígado de indivíduos necropsiados de ambos os sexos, com idade superior ou igual a 60 anos, até 48 horas *post morten* no Instituto Médico Legal do município do Rio de Janeiro (IML/RJ). Foram coletados os dados de *causa mortis*, sexo e idade a partir da certidão de óbito, e os pesos corporal e hepático foram obtidos na necropsia.

O retinol hepático, foi quantificado por Cromatrografia Líquida de Alta Eficiência com detector ultravioleta, e o ponto de corte para inadequação foi inferior a 20µg de retinol/g de tecido (OLSON, 1979). Os idosos foram categorizados por sexo e faixas etárias de 60 a 69 anos, e maiores que 70 anos. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do IML/RJ. Os testes estatísticos contaram com a análise de variância entre os grupos de *causa mortis* e a divisão dos quartis de retinol hepático, realizados por meio do Teste de *Kruskall Wallis.* Foi avaliada também a associação das variáveis categóricas pelo Teste *qui-quadrado* ($X^2$), sendo ainda calculado a Razão de Chance (*Ods Ratio*). O nível de significância adotado foi de 5%.

**Resultados:** Os 65 idosos participantes foram estudados segundo a Classificação Internacional de Doenças, sendo classificados em grupos de causa de óbito por Doenças Isquêmica do Coração (G1), Doenças Cerebrovasculares (G2), Outras Formas de Doença do Coração (G3), ou Doenças Infecciosa do Coração (G4). Dentre os idosos avaliados 52,3% (n=34) eram homens e 47,7% (n=31) eram mulheres. 90,8% (n=59) da amostra tinha idade entre 60 a 69 anos, e 84,6% (n=29) pertencia ao G1. Foi observado que 20% (n=13) dos idosos apresentaram reserva de retinol hepático inadequada, sendo 100% destes, idosos com idade entre 60 a 69 anos, e 84,6% (n=11) eram do sexo masculino pertencentes ao G1. Os homens apresentaram mediana significativamente menor de retinol hepático ($p$=0,016) e maior de peso corporal ($p$=0,050). Além de apresentar a menor mediana de reserva hepática de retinol dentre os grupos, na comparação múltipla de mediana, G1 teve mediana significativamente menor quando comparado ao G2 ($p$=0,012) e G3 ($p$=0,000). Quando considerados os Quartis de reserva de retinol, houve diferenças significativas de peso corporal e hepático entre os Quartis 1 e 3 ($p$=0,015; $p$=0,011, respectivamente), e em relação a idade

foram observadas diferenças significativas entre os Quartis 1 e 4 (*p*=0,012), e entre os Quartis 3 e 4 (*p*=0,004). Houve associação significativa entre reserva hepática de retinol inadequada e ocorrência por doenças isquêmicas do coração (*p*=0,001), com razão de chance de 10,38 para a ocorrência de reserva hepática de retinol inadequada nesse grupo.

C**onclusão:** A DCV de etiologia isquêmica, e o aumento do peso corporal e hepático estão relacionados com maior comprometimento da reserva hepática de retinol nos homens idosos.

***Palavras-chave: Doença Isquêmica do Coração; retinol; fígado; peso corporal; idosos.***

**Abstract**

**Introduction:** The antioxidant role of vitamin A has become important to the relationship of this vitamin with the metabolic changes of the aging process and the chronic diseases highlighted in the elderly, especially the cardiovascular disease (CVD).

**Objective:** To evaluate the hepatic reserve retinol in deceased elderly for cardiovascular disease and its relationship with body and liver weights.

**Methodology:** This is a cross-sectional study, which were obtained 5 grams of liver autopsied individuals of both sex, older than or equal to 60 years, up to 48 hours post mortem at the Forensics Department of the city of Rio de Janeiro (IML/RJ). We collected the data of cause of death, sex and age at death certificate and the body and liver weights were obtained at autopsy. The hepatic retinol was quantified by High Performance Liquid Chromatography with ultraviolet detector, and the cutoff for inadequacy was below 20μg retinol/g tissue (Olson, 1979). The elderly were categorized by sex and age groups 60-69 years and greater than 70 years. The study was approved by the Ethics Committee of IML / RJ. The statistical tests relied on the analysis of variance among the causes of death groups and the division of liver retinol quartile, performed by *Kruskal Wallis* test. It was also evaluated the association of categorical variables by *chi-square test* ($X^2$), still being calculated *Ods Ratio*. The significance level was 5%.

**Results:** The sample consisted of 65 elderly, who were divided into cause of death for Ischemic Heart Diseases (G1), Cerebrovascular Diseases (G2) Other Heart Disease Methods (G3), and Infectious Diseases of the Heart (G4), second the International Classification of Diseases (ICD) (WHO, 2015b). Among the patients included 52.3% (n = 34) were men and 47.7% (n = 31) were women. 90.8% (n = 59) of the sample were between 60-69 years and 84.6% (n = 29) belonged to the G1. It was observed that 20% (n = 13) of subjects presented inadequate hepatic retinol reserves, 100% of these seniors aged 60-69 years, and 84.6% (n = 11) were elderly men, belonging to the G1. The males had a significantly lower median hepatic retinol ($p$=0,016) and higher body weight ($p$=0,050). In addition to presenting the lowest median hepatic retinol reserves among multiple comparison in groups, G1 had significantly lower median when compared to G2 ($p$=0,012) and G3 ($p$=0,000). When considered retinol reserve quartiles, there were significant differences in body weight and liver between quartiles 1 and 3 ($p$ = 0,015; p = 0,011, respectively), and significant differences in age were observed between quartiles 1 and 4 ($p$=0,012), and between 3 and 4 quartiles ($p$=0,004). There was a significant association between hepatic reserve inadequate retinol and occurrence of ischemic heart

disease (*p*=0,001), with an odds ratio of 10.38 for the occurrence of hepatic reserve inadequate retinol in that group. **Conclusion:** The ischemic etiology of CVD, and increased body weight and liver are associated with a more severe hepatic reserve of retinol in the men elderly.

***Keywords: Myocardial ischemia; retinol; liver; body weight; elderly.***

## Lista de figura, quadro e tabelas: Página

**Figura 1.** Proporção de mortes globais até a idade de 70 anos, por causa da morte, em estimativas comparáveis de 2012 ---------- 06

**Quadro 1.**Mortes de idosos por doenças isquêmicas do coração e doenças cerebrovasculares no Brasil e no Estado do Rio de Janeiro ---------- 07

**Tabela 1.** Distribuição das variáveis demográficas, clínicas e bioquímica em frequência, mediana e valores mínimo e máximo---------- 36

**Tabela 2.** Reserva hepática inadequada de retinol entre as variáveis do estudo---------- 37

**Tabela 3.** Mediana da reserva hepática de retinol, peso corporal e hepático segundo as características demográficas de cada grupo de *causa mortis* por DCV---------- 38

**Tabela 4.** Comparações múltiplas entre a reserva de retinol hepático e os tipos de Doenças Cardiovasculares ---------- 39

**Tabela 5.** Comparação do peso corporal, hepático e idade segundo os quartis de reserva de retinol hepático ---------- 40

## Lista de Siglas e Abreviaturas

AR - ácido retinóico

DIC - doença isquêmica coronariana

DAC - Doença arterial coronariana

DCNT - doenças crônicas não transmissíveis

DCV - doença cardiovascular

DHGNA - doença hepática gordurosa não alcoólica

DVA - deficiência de vitamina A

EO - extresse oxidativo

EROs - espécies reativas de oxigênio

HDL-c - lipoproteína de alta densidade

IAM - infarto agudo do miocárdio

IFN-g - Interferon-g

IL4 - interleucina 4

IL10 - interleucina 10

RL - radicais livres

LDL-c - lipoproteína de baixa densidade

MDA – malondialdeído

NF Kappa B – fator nuclear kappa B

PPAR - receptores de ativação de proliferação perixomais

RAR e RXR - receptores nucleares do ácido retinóico

RBP - proteína transportadora de retinol

TAB - tecido adiposo branco

TAM - tecido adiposo marrom

Th1 - T-helper 1

Th2 - T-helper 2

TNFa - fator de necrose tumoral alfa

TG - triglicerídeo

UCP - proteínas desacopladoras

4-HNE – 4-hidroxinoneal

**SUMÁRIO**


| *Conteúdo* | *Página* |
|---|---|
| **1 Introdução** | **1** |
| **2 Revisão da Bibliografia** | **3** |
| 2.1.Transição Demográfica e Epidemiológica brasileira | **4** |
| 2.2 Doença Cardiovascular | **5** |
| 2.2.1 Epidemiologia | **5** |
| 2.2.2 Fisiopatogenia da Doença Cardiovascular | **8** |
| 2.3 Estresse Oxidativo | **9** |
| 2.3.1 Estresse Oxidativo e Envelhecimento Cardíaco | **11** |
| 2.4 Sistema de defesa Antioxidante e Doença Cardiovascular | **11** |
| 2.5 Vitamina A | **12** |
| 2.5.1 Características Gerais e Consumo da Vitamina A e seus precursores | **12** |
| 2.5.2 Atividade Antioxidante da Vitamina A | **14** |
| 2.6 Vitamina A nas Doenças Cardiovasculares e suas Comorbidades | **14** |
| 2.6.1 Vitamina A nas Doenças Cardiovasculares Isquêmicas | **14** |
| 2.6.2 Vitamina A e Adiposidade | **17** |
| 2.6.3 Vitamina A e Esteatose Hepática | **19** |
| 2.7 Avaliação do Estado Nutricional da Vitamina A | **20** |
| **3 Justificativa** | **23** |
| **4 Objetivos** | **23** |
| 4.1 Objetivo geral | **23** |
| 4.2 Objetivos específicos | **23** |
| **5 Casuística e Métodos** | **24** |
| 5.1 Desenho de Estudo | **24** |
| 5.2 Critérios de Inclusão | **24** |
| 5.3 Avaliação da Reserva Hepática de Retinol | **25** |
| 5.4 Coleta de Dados | **26** |
| 5.5 Questões Éticas | **26** |
| 5.6 Análise Estatística dos Dados | **27** |

**6 Resultados** **28**
6.1.*Artigo Científico Referente à Dissertação* **28**
**7 Conclusões** **51**
**8 Considerações Finais** **52**
**9 Referências Bibliográficas** **53**
**10 Anexos** **64**
10.1 Aprovação do Comitê de ética do Instituto Médico Legal **64**
10.2 Ficha de Coleta de Dados **65**

# 1 INTRODUÇÃO

No Brasil tem se observado mudanças importantes nos comportamentos demográfico e epidemiológico da população. Há menos de cinquenta anos atrás, a população era predominantemente composta por indivíduos jovens que morriam por doenças infectocontagiosas e pulmonares, de difícil controle. Muitas mudanças no padrão comportamental, tecnológico e financeiro da população hoje mostram que o país evolui gradativamente para uma população cada vez mais idosa, com maior prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), as quais têm mostrado grande impacto na causa de morte dessa população (IBGE, 2010a; SCHMIDT et al., 2011)

Dentre as DCNT, a doença cardiovascular (DCV) merece destaque, pois assume a liderança das causas de morte da população adulta e dos idosos jovens. As DCV podem ser provenientes de defeitos congênitos, disfunção cardíaca, doenças inflamatórias, infecciosas e auto-imunes, dentre outros fatores. Entretanto, a DCV desenvolvida a partir de um contexto inflamatório-aterosclerótico associado ao fluxo de sangue e oxigênio insuficiente nas artérias, também reconhecidas como DCV isquêmicas, tem demonstrado importante prevalência na mortalidade, além de uma estreita relação com uma demanda aumentada de antioxidantes (CHAIMOWICZ et al., 2013; SBC, 2013).

O aumento na demanda de antioxidantes pode ser explicado pela presença de quadros patológicos que induzem estado de baixo grau de inflamação constante, como observado na DCV isquêmica, e também em outras DCNT como obesidade e doenças hepáticas não alcoólicas (SITI et al., 2015; GARCIA et al., 2013; TARIQ et al., 2014). Essa realidade, também tem sido associada ao novo padrão alimentar brasileiro, que associa o consumo elevado de alimentos ricos em calorias, gorduras, carboidratos simples e sal, e com a ingestão deficiente de micronutrientes, como aqueles com função antioxidante, que a longo prazo contribuem para a instalação e agravamento das DCNT (SANTOS et al., 2013).

Quando associados estes dois fatores (doença inflamatória crônica e inadequação do consumo de antioxidantes), o organismo tende a desenvolver o que chamamos de estresse oxidativo, caracterizado pelo acúmulo exacerbado de espécies reativas de oxigênio que propiciam dano oxidativo a diversas estruturas relacionadas ao processo de aterosclerose (NAGESWARA e RUNGE, 2013). Se considerarmos a população idosa, essa realidade se torna ainda mais preocupante tendo em vista os aspectos relacionados ao envelhecimento cardíaco que propiciam a instalação do estresse oxidativo de forma mais intensa (WU et al., 2014).

Nesse contexto, a prevenção e o tratamento da DCV nos indivíduos idosos têm como um dos seus contribuintes o consumo adequado de micronutrientes, tendo em vista a importante ação antioxidante que muitos desempenham no metabolismo (SUGAMURA et al., 2012).

Dentre os nutrientes com função antioxidantes, merece destaque a vitamina A que apresenta comprovada ação na prevenção de danos e lesões teciduais e da formação de processos ateroscleróticos, sendo relacionados ao estímulo à produção de células do sistema imunológico em resposta a processos infecciosos, além de ser um importante agente na regulação da termogênese dos tecidos adiposo e no controle do peso corporal (GARCIA, 2012; RELEVY et al., 2015).

Estudos recentes demonstraram que a carência nutricional de vitamina A é um relevante problema de saúde pública em todo o país (IBGE, 2011; ARAUJO et al., 2013), tornando preocupante a relação da sua deficiência com o desenvolvimento e agravamento de doenças como a DCV. Estudos têm mostrado a deficiência de vitamina A (DVA) relacionada com fatores de risco importantes para o desenvolvimento e agravamento da DCV isquêmicas como a dislipidemia, o aumento da lesão aterosclerótica e da remodelação cardíaca pós infarto, além de estar associada ao aumento de chance para a ocorrência de complicações cardiovasculares e do diagnóstico de síndrome metabólica (DUMITRESCU et al., 2012; BILBIJA et al., 2012; 2014; GODALA et al., 2014; ZHANG, 2014;).

Além de manter relação com a DCV, a DVA desempenha importante papel no controle da massa adiposa e, consequentemente no desenvolvimento da obesidade, considerada como um dos principais fatores de risco da DCV, e relacionada a esteatose hepática que cursa como uma consequência bastante prevalente em indivíduos obeso e com DCV. Tais achados estão relacionados a forte associação da DVA com o aumento da produção de células imunológicas pró-inflamatórias, diminuição da termogênese no tecido adiposo marrom, e à outros fatores que contribuem para o ganho de peso corporal (GARCIA, 2012; JEYAKUMAR et al., 2015) e peso hepático, sobretudo pelo aumento da deposição de triglicerídeos intra-hepáticos (LIU et al., 2015).

Considerando que esta vitamina tem participação importante na prevenção e tratamento da DCV e de suas comorbidades, e que o aumento da prevalência dessas doenças na população idosa pode contribuir para a maior necessidade da vitamina A, estudos que avaliem o estado nutricional de vitamina A nas populações mais atingidas por DCV tornam-se relevantes na perspectiva de contribuir com novas abordagens terapêuticas, com ênfase na prevenção, para esse novo padrão de morbimortalidade do país (RAMALHO, 2014).

# 2 REFERENCIAL TEÓRICO

## 2.1 TRANSIÇÃO DEMOGRÁFICA E EPIDEMIOLÓGICA BRASILEIRA

O envelhecimento populacional é um processo natural, irreversível e mundial, que na população brasileira vem sendo observado de forma crescente e rápida. Como consequência desse processo, de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), no ano de 2010, a população idosa no Brasil chegou a aproximadamente 20 milhões de pessoas, representando cerca de 10% da população brasileira (IBGE, 2010). Segundo a Portaria 1395 (BRASIL, 1999), esse fenômeno já era previsto pela Organização Mundial de Saúde, que na ocasião estimou para o período um aumento expressivo da população idosa no país.

Acompanhando esses dados, a avaliação realizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 2015a) mostrou que a expectativa de vida aos 60 anos de idade passou de 18 anos (1990) para 22 anos em ambos os sexos, no ano de 2013. Esse documento mostrou ainda que, no ano de 2012, o Brasil apresentou taxas de mortalidade por DCNT (514/100.000 de pessoas) e por doenças transmissíveis (93/100.000 de pessoas) que acompanham a proporção das apresentadas por países desenvolvidos.

Essa transição demográfica vem acontecendo de maneira tão acelerada que, comparando os percentuais da população com faixa etária a partir de 65 anos nos anos de 1960 e 2000, percebe-se aumento de 100% durante o período, com percentual de 2,7% encontrado em 1960, tendo aumentado para 5,4% em 2000. Nessa proporção, estima-se que em 2050 o país alcançará o percentual de 19,0%, superando então o número de jovens (GOULART, 2011). Outra estimativa mostrou que entre os anos de 1950 a 2025, a população de idosos no Brasil deverá aumentar em 15 vezes, enquanto a população total aumentará em 5 vezes, fazendo com que o país ocupe o sexto lugar do mundo no que se refere ao contingente de pessoas com 60 anos ou mais de idade (BRASIL, 1999).

Em escala mundial, o Brasil tem tido destaque em documentos internacionais que demonstram preocupação com o ritmo de envelhecimento da população. Enquanto a França teve quase 150 anos para se adaptar a uma alteração de 10% a 20% na proporção da população idosa, o Brasil, assim como a China e Índia terão um pouco mais de 20 anos para fazer a mesma adaptação (WHO, 2015a). Isso é preocupante se considerarmos que ao mesmo tempo que que o ritmo de envelhecimento no país se mantêm acelerado, em 2015, o Brasil ocupa o 56° lugar no *ranking* dos melhores países do mundo para os idosos viverem, estando atrás de países sul-americanos como Uruguai, Argentina, México e Colombia (GAW, 2015).

A colocação do país se agrava quando considerado o quesito ambiente favorável para os idosos (87º lugar) (GAW, 2015), o que sugere prejuízo no processo de adaptação do país para esta nova realidade.

O estudo realizado pelo IBGE em 2009, demonstrou que os componentes mais importantes que influenciaram na dinâmica demográfica brasileira foram a diminuição das taxas de fecundidade total, a redução do índice de mortalidade, e os avanços da indústria químico-farmacêutica que ajudaram no controle e redução da incidência de várias doenças infectocontagiosas com alto índice de mortalidade.

Além das transformações demográficas descritas, o Brasil tem experimentado uma transição epidemiológica, com alterações no perfil da população no que se refere ao padrão de morbidade e de mortalidade. Esta vem sendo correlacionada com a transição demográfica pois nesse processo também é evidenciado o deslocamento da carga de morbimortalidade dos indivíduos mais jovens para os mais idosos (CHAIMOWICZ et al., 2013). Segundo o Ministério da Saúde (BRASIL, 2011a), em 1930, as doenças infecciosas e parasitárias respondiam por 45,0% das mortes no Brasil, enquanto que em 2009, foram as doenças do aparelho circulatório e as neoplasias as responsáveis por um percentual ainda maior, de 48,0%, dos óbitos na população brasileira.

Esse panorama do aumento da incidência de DCNT no Brasil continuou crescente. Em 2008 este grupo de doença correspondeu a 72,0% das causas de mortes no país demonstrando maior magnitude do problema quando comparado a porcentagem à nível mundial de 63,0%. Em 2007, a taxa de mortalidade por DCNT no Brasil foi de 540 óbitos por 100mil habitantes (SCHMIDT et al., 2011). Tal cenário é agravado por esta transição demográfica acelerada que vem ocorrendo em muitos países, incluindo o Brasil, onde mudanças que levaram cem anos para acontecer na Europa, estão acontecendo em duas ou três décadas em nosso país.

Segundo a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (IBGE, 2009), no Brasil, 59,5 milhões de pessoas (31,3%) afirmaram apresentar pelo menos uma doença crônica, e 5,9% do total da população declarou ter três ou mais doenças crônicas, percentual esse que demonstrou crescimento de acordo com o aumentou com a idade. O número de indivíduos com 65 anos ou mais que relataram apresentar pelo menos uma doença crônica chegou a 79,1%, o que gera grande preocupação considerando o potencial do Brasil em relação à um rápido envelhecimento da população associado ao aumento da carga de DCNT.

A relação do envelhecimento com a incidência das DCNT incentivou a publicação do mais novo relatório da OMS, denominado “Relatório Mundial sobre as doenças não transmissíveis 2014” (WHO, 2014), que além de proporcionar as estimativas mais atualizadas

sobre a mortalidade e dos fatores de risco relacionados com as DCNT, apresenta nove metas mundiais voluntárias, que buscam facilitar o alcance da redução da carga das DCNT e a prevenção das 16 milhões de mortes prematuras (antes dos 70 anos) causadas pelas cardiopatias e pneumopatias, acidentes cerebrovasculares, câncer e pela diabetes mellitus. O relatório sinaliza também que a maioria das mortes prematuras por DCNT são evitáveis, o que representaria no ano de 2012, cerca de 16 milhões (42% no total de morte por DCNT), tornando essa realidade ainda mais alarmante.

## 2.2 DOENÇA CARDIOVASCULAR

### 2.2.1 EPIDEMIOLOGIA

Dentre o panorama de morbimortalidade por DCNT instalado no país, estudos epidemiológicos apontam que as principais causas de óbito dos idosos, principalmente entre 60 a 69 anos são as doenças isquêmicas do coração, doenças cerebrovasculares e a insuficiência cardíaca crônica (BRASIL, 2010).

Esses resultados evidenciam no Brasil, uma realidade estabelecida em países por todo o mundo: as DCV sendo consideradas um importante problema de saúde pública mundial e sendo reconhecidas como primeira causa de morte no mundo (BRASIL, 2011b; WHO, 2015b). Segundo o “Relatório Mundial sobre as doenças não transmissíveis 2014”, o grupo de DCV foi responsável por 46,2% das causas de morte por DCNT no mundo, além de liderar mais uma vez dentre esse grupo de doenças, o *ranking* das causas de morte prematura com o percentual de 37,0% (WHO, 2014) (Figura 1).

Devido a esta elevada prevalência, a OMS vem propondo estratégias globais de prevenção e controle para estas doenças, com destaque para as DCV (WHO, 2014), e as políticas brasileiras vem mostrando esforços para atingir as metas estabelecidas, propondo metas nacionais a serem cumpridas até o ano 2022 (BRASIL, 2011b).

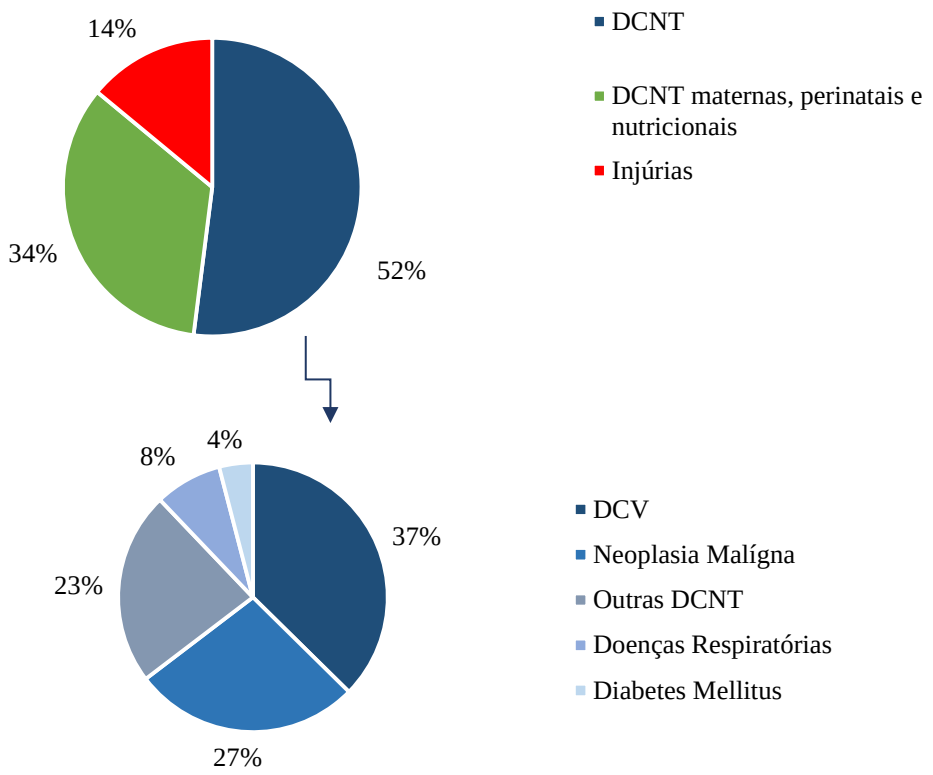


Figura 1. Proporção de mortes globais até a idade de 70 anos, por causa da morte, em estimativas comparáveis de 2012 (Adaptado de WHO, 2014).

No Brasil, os últimos dados do DataSUS (BRASIL, 2011c) mostraram que o número total de mortes por doenças do aparelho circulatório na população idosa chegou a 260.917 mil casos. O estado do Rio de Janeiro apresentou 28.135 mil casos, sendo superado somente pelo estado de São Paulo que apresentou 62.432 mil casos.

Em relação aos óbitos por doenças isquêmicas do coração nesse segmento, foi observado um total de 77.162mil casos no país, com destaque da região Sudeste, que apresentou um total de mortes de 37.202 mil casos, quando comparado com as outras regiões. Foi observada evolução crescente no número de mortes por essa categoria de DCV, o que não foi observado em relação à doenças cerebrovasculares, como mostra o Quadro 1. Esses dados confirmam resultados de publicações anteriores que afirmam que o número de óbitos decorrentes de cardiopatias isquêmicas vem aumentando no Brasil, pois foi evidenciado aumento significativo do número de óbitos do ano de 1999 (76.600 óbitos) para o ano de 2003 (83.194 óbitos), na população adulta (BRASIL, 2001; 2007).

Quadro 1 - Mortes de idosos por doenças isquêmicas do coração e doenças cerebrovasculares no Brasil e no Estado do Rio de Janeiro.

| **Ano** | **Doenças isquêmicas do coração** | | **Doenças cerebrovasculares** | |
|---|---|---|---|---|
| | Brasil | Rio de Janeiro | Brasil | Rio de Janeiro |
| 2008 | 70.546 | 8.360 | 78.283 | 8.672 |
| 2009 | 71.506 | 8.068 | 79.251 | 8.698 |
| 2010 | 74.174 | 8.379 | 80.023 | 8.389 |
| 2011 | 77.162 | 8.558 | 80.819 | 8.089 |

Fonte: Brasil – DataSUS, 2011.

Além disso, os dados mais recentes publicados pela OMS (WHO, 2015b) mostraram resultados sobre a prevalência de fatores de risco da DCV na população brasileira indicando que 26,4% dos homens e 20,4% das mulheres adultas avaliados apresentavam elevação na pressão arterial. Foi encontrado também percentual de 17,3% de homens, e de 22,7% de mulheres com obesidade. Comparando com os dados evidenciados, por exemplo, pelos Estados Unidos da América, percebe-se o grau de risco com o qual a população brasileira vive em relação ao desenvolvimento da DCV e das suas morbidades.

### 2.2.2 FISIOPATOGENIA DA DOENÇA CARDIOVASCULAR

As DCV compreendem diferentes tipos de doenças como a hipertensão arterial, a doença arterial coronariana (DAC) ou cardiopatias coronarianas, acidente vascular cerebral, cardiopatia reumática e insuficiência cardíaca crônica (SBC, 2013; WHO, 2015c).

A DAC, principalmente expressa pelo infarto agudo do miocárdio (IAM), constitui a principal forma de cardiopatia que leva a morte, e se dá através de fluxo sanguíneo reduzido que resulta em isquemia de uma ou mais artérias coronárias, levando aos processos de necrose, danos teciduais, angina pectoris e morte súbita. Esse tipo de doenças possui sua patogênese relacionada à obstrução de vasos e artérias, devido ao processo de aterosclerose ou trombose. O processo aterosclerótico, causa alterações arteriais que podem iniciar na infância e evoluir de forma assintomática durante a vida adulta, dependendo dos fatores de risco e genéticos aos quais as pessoas estão expostas (MAHAN e STUMP, 2014).

O primeiro evento relacionado a aterosclerose é a formação de placa aterosclerótica em artérias médias e grandes, que é formada a partir da junção de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) oxidadas, com cálcio e fibrina. Esse processo inicia danos ao endotélio vascular causando a sua disfunção que altera a permeabilidade do vaso e atrai células de sistema imunológico, as quais irão propiciar a formação de células espumosas e placas fibrosas, gerando a obstrução de lúmen vascular e o endurecimento das artérias. Esse processo pode ter como consequência a isquemia tanto por fluxo insuficiente de sangue, quanto pelo rompimento das artérias a partir da formação de trombos, gerando assim eventos isquêmicos, como o IAM (RUDD et al., 2005; GHYTON e HALL, 2006). No entanto, a disfunção endotelial é uma condição limitante que pode ser modificada pela dieta e por mudanças no estilo de vida (MAHAN e STUMP, 2014).

Diante disso, é importante salientar que a discussão sobre fatores de risco e prevenção de aterosclerose em idosos, até pouco tempo atrás, era considerada não procedente. A aterosclerose era admitida como processo inexorável associado ao envelhecimento, ou melhor, como consequência do envelhecimento, e por fim acreditava-se que o controle dos fatores de risco apresentaria pouca importância no idoso, o que questionava o tratamento dos fatores de risco nesse segmento da população. Tal conceito foi modificado a partir dos resultados de diversos estudos clínicos, que demonstraram a importante distinção entre risco relativo e risco absoluto para DCV quando aplicada a idosos. Observou-se que, enquanto o risco relativo de DCV associada a um fator de risco qualquer diminuía no idoso, o risco

absoluto de morbidade e mortalidade, ao contrário, aumentava com a idade (GRAVINA et al., 2010).

Nesse contexto, a aterosclerose nos idosos, cuja etiologia encontra-se sobretudo relacionada à oxidação da LDL-c, torna o estresse oxidativo um fator chave na instalação e agravamento desse quadro isquêmico.

## 2.3 ESTRESSE OXIDATIVO

As espécies reativas de oxigênio (EROs) são produtos comuns da atividade metabólica celular e sua presença nas células vem sendo amplamente estudada afim de gerar um maior entendimento sobre os seus benefícios e malefícios, que divergem dependendo da sua concentração no organismo (MARTELLI e NUNES, 2014).

Todas as formas de vida aeróbica estão constantemente sujeitas aos efeitos metabólitos reativos do oxigênio, uma vez que estas espécies são produzidas durante o metabolismo aeróbico (WARNER, 1994; RIBEIRO et al., 2005). Durante esse processo metabólico, o oxigênio das EROs, devido à sua configuração eletrônica, tende a sofrer reduções parciais, que levam a formação dos radicais livres (RL). Estudos mostraram que mais de 95% do oxigênio consumido durante o metabolismo aeróbico é utilizado nas mitocôndrias para a produção de energia, enquanto o restante se encontra envolvido no processo de formação de RL (CLARK, 2002; JÚNIOR e SOUZA, 2005).

Os RL são átomos ou moléculas que possuem pelo menos um elétron desemparelhado em seus orbitais externos. Estas moléculas podem agir como receptores ou doadores de elétrons para moléculas vizinhas, criando alterações no ambiente molecular ao seu redor (CAROCHO et al., 2013; MARTELLI e NUNES, 2014).

Dentro do grupo de diversos EROs, os radicais superóxido, hidroxila e hidroperoxila são frequentemente denominadas RL por apresentarem um elétron não pareado em sua órbita mais externa, e por apresentarem grande reatividade com componentes celulares quando comparados com outros EROs (HALLIWELL, 1995; HALLIWELL e GUTTERIDGE, 1999).

O acúmulo desse tipo de molécula no corpo está relacionado com reações orgânicas responsáveis por danos às biomoléculas, e consequente prejuízo a saúde humana. Para conter esse acúmulo, as células apresentam múltiplos mecanismos de proteção contra os RL, que atuam na prevenção de danos celulares, através de um sistema de defesa antioxidante. Este, tem como função inibir e/ou reduzir os danos causados pela ação deletéria dos EROs, e

usualmente, é dividido em um sistema enzimático, que demonstra a ação das enzimas superóxido dismutase, catalase e glutationaperoxidase (FERREIRA et al., 1997; SCHNEIDER e OLIVEIRA, 2004; BARBOSA et al., 2010); e não-enzimático, constituído por grande variedade de substâncias antioxidantes, de origem endógena ou exógena, obtida através da dieta (HALLIWEL et al., 2004; BARBOSA et al., 2010).

Entretanto, em certos momentos da vida ou em alguns quadros patológicos, observa-se o acúmulo exacerbado das moléculas de RL, relacionado ou não a uma capacidade de defesa antioxidante reduzida, o que é designado de estresse oxidativo (EO). Portanto, a instalação do processo de EO é decorrente do desequilíbrio entre compostos oxidantes e antioxidantes, que favorecem a geração excessiva de RL em detrimento da sua velocidade de remoção (BARBOSA et al., 2010; MARTELLI e NUNES, 2014).

Os efeitos do EO, pela ação do RL, incluem o dano oxidativo às proteínas, carboidratos, aos lipídeos e ao DNA (SIOMEK, 2012). Os RL atuam como mensageiros das vias de sinalização intracelular das células inflamatórias, por exemplo, a partir da ativação do fator nuclear kappa B (NF Kappa B). Com ativação induzida pelo peróxido de hidrogênio, o NF Kappa B é um fator central de transcrição, envolvido na regulação de numerosos genes pró-inflamatórios, incluindo muitas citosinas (fator de necrose tumoral, interleucinas 1, 2, 6 e 8), fatores de crescimento hematopoiéticos, moléculas de adesão celular e óxido nítrico sintetase. A ativação do NF Kappa B, mostra relação também com a peroxidação lipídica, e com mutações no DNA relacionadas ao desenvolvimento de câncer e DCV (SIOMEK, 2012; VERSTREPEN e BEYART; 2014).

A peroxidação lipídica é definida como ação complexa e ampla, de deterioração oxidativa dos ácidos graxos poliinsaturados. Ela se inicia com a saída de um átomo de hidrogênio do grupo metil localizado entre duas duplas ligações do ácido graxo, formando um radical peróxido suficientemente reativo para continuar a reação em cadeia, gerando assim, novos radicais peróxidos (YIN et al., 2011). A peroxidação lipídica produz uma grande variedade de produtos de oxidação, e dentre os muitos aldeídos diferentes que podem ser formados como produtos secundários, o malondialdeído (MDA), propanal, hexanal, e o 4-hidroxinonenal (4-HNE) têm sido os mais evidenciados. O 4-HNE parece ser o mais tóxico dentre os resultantes da decomposição dos hidroperóxidos e radicais peróxidos, e o MDA parece ser o produto mais mutagênico de peroxidação lipídica, estando relacionado com lesões em proteínas e no DNA (AYALA et al., 2014).

Na peroxidação lipídica ocorre uma agressão ao endotélio vascular e consequente acúmulo de lipídios que por complexos mecanismos moleculares redox-sensíveis, promovem

a disfunção endotelial com subsequente aterogênese e lesão isquêmica (NAGESWARA e RUNGE, 2013).

### 2.3.1 ESTRESSE OXIDATIVO E ENVELHECIMENTO CARDÍACO

A relação do EO com as DCNT pode ser melhor entendida a partir da análise da proposta de Harman, em 1956, sobre a teoria dos RL no envelhecimento, que determina a produção de EROs intracelulares como o principal determinante da vida, sustentando a hipótese de que o EO e mecanismos de defesa antioxidante depreciados são os principais contribuintes para o processo de envelhecimento cardiovascular.

O processo de envelhecimento no sistema cardiovascular foi discutido em estudos que comprovaram uma indução com o passar da idade, de alterações do sistema vascular como a dilatação luminal, intimal e do espessamento medial das artérias, rigidez e calcificação vascular, e maior disfunção endotelial; assim como alterações estruturais como a hipertrofia ventricular esquerda (HVE), insuficiência cardíaca crônica e fibrilação atrial (LAKATTA e LEVY, 2003; PANENNI et al., 2013; WU et al., 2014).

Além das alterações discutidas, com base na teoria de Harman (1956), evidências científicas indicam que com o avanço da idade, a produção de EROs aumenta de forma significativa tanto no coração, quanto na vasculatura, o que indica a existência do desequilíbrio entre o sistema oxidativo e antioxidante que acompanha o envelhecimento, aumentando o risco de desenvolvimento de lesão cardiovascular (JUDGE et al., 2005; UNGVARI et al., 2007; WU et al., 2014).

Baseado nesses achados, o estudo dos antioxidantes torna-se importante, entendendo que o potencial antioxidante poderá minimizar não só o estresse oxidativo imposto pelo envelhecimento, quanto o imposto por enfermidades como a DCV.

## 2.4 SISTEMA DE DEFESA ANTIOXIDANTES E DOENÇA CARDIOVASCULAR

A regulação do processo de EO demanda a ação do sistema de defesa antioxidante. De acordo com Halliwell (1995) "*Antioxidante é qualquer substância que, quando presente em baixa concentração comparada à do substrato oxidável, regenera o substrato ou previne significativamente a oxidação do mesmo*". O sistema antioxidante pode ser caracterizado

tanto como enzimático e não enzimático, assim como endógeno e exógeno (PISOSCHI e POP, 2015).

Estudos mostram que a oferta adequada de antioxidantes exógenos pode retardar a absorção de antioxidantes endógenos, para que o potencial antioxidante celular total possa permanecer inalterado, o que melhora a capacidade do organismo para conter o EO. Os antioxidantes exógenos podem ser encontrados tanto em frutas e verduras, como em suplementos alimentares, e os principais tipos encontrados na natureza são a vitamina A (retinóides, carotenos), vitaminas C e E (tocoferóis), licopeno, luteína, ubiquinona, glutationa, polifenóis (flavonóides e não flavonóides), resveratrol e N-acetilcisteína (POLJSAK et al., 2013).

Desde meados da década de 80, observa-se crescente aumento no interesse de investigações sobre nutrientes antioxidantes devido a sua atuação na prevenção das DCV por meio da inibição do dano oxidativo que ocorre na LDL-c (BRINKLEY et al, 2009; SARMENTO et al., 2013; PISOSCHI e POP, 2015, SITI et al., 2015). Acredita-se que a proteção contra o dano oxidativo da LDL-c represente a principal atuação dos antioxidantes na patogênese da aterosclerose. Entretanto, estes compostos atuam também na preservação da função endotelial, na redução da adesão plaquetária e estabilização das placas gordurosas, atuando então na prevenção da formação de trombos e da aterosclerose (RAFIEIAN-KOPAIE et al., 2014).

Os antioxidantes lipossolúveis, como a vitamina A, vem sendo amplamente estudados nesse contexto. A vitamina A é carreada conjuntamente com a LDL-c e protege os ácidos graxos poli-insaturados contra a oxidação. Quando há depleção dessa vitamina na molécula da LDL-c, ocorre peroxidação lipídica em cadeia, de modo que, a presença dessa vitamina antioxidante nesta lipoproteína retarda o início deste processo (ZHANG et al., 2014). Estes resultados implicam no estudo desta vitamina em seu contexto geral, considerando o seu metabolismo e o seu consumo na população alvo.

## 2.5 VITAMINA A

### 2.5.1. ASPECTOS METABÓLICOS DA VITAMINA A E SEUS PRECURSORES

Vitamina A é um termo genérico muito utilizado para designar qualquer composto com atividade biológica de retinol (IVACG, 1989). É um nutriente lipossolúvel que participa de

funções biológicas essenciais como visão, reprodução, crescimento, desenvolvimento, e imunidade, e, como observado atualmente, o desenvolvimento de doenças crônicas (RAMALHO, 2014).

O metabolismo da vitamina A se inicia dentro da mucosa intestinal, onde o retinol, é enzimaticamente re-esterificado com ácidos graxos de cadeia longa. Juntamente com outros lipídios dietéticos, os recém-sintetizados ésteres de retinila, são aderidos à quilomícrons e secretados no sistema linfático (VOGEL et al., 1999). Uma vez na circulação geral, estes quilomícrons sofrem lipólise dos triglicérideos, e passam a ser chamados de quilomícrons remanescentes. Aproximadamente 75% dos quilomícrons remanescentes, que ainda carream os ésteres de retinila são captados pelo fígado, principal local de armazenamento e metabolismo da vitamina A, enquanto o restante, 25%, são apuradas pelos tecidos extra-hepáticos (BLANNER e OLSON, 1994; GOLGBERG et al., 1996; COOPER, 1997).

O retinol, reconhecido como a principal forma ativa da vitamina A, é encontrado somente em produtos de origem animal como produtos cárneos e ovos, porém a reserva corpórea desse nutriente é significativamente mantida através da ingestão concomitante de nutrientes com ação pró-vitamina A. Esses nutrientes, reconhecidos como carotenóides, são designados como formas pró-vitamínicas, por sua capacidade de bioconversão a retinol (TANG, 2010). Dentre as 600 formas de carotenóides encontrados na natureza, diversas possuem atividade de pró-vitamina A, porém, somente três (betacaroteno, α-caroteno e β-cryptoxantina) encontram-se disponíveis nos alimentos (GRUNE et al., 2010; BURRI et al., 2011). Os carotenóides são encontrados em fontes vegetais como frutas e legumes amarelo-alaranjados.

Mesmo presente em diversas formas alimentares, a vitamina A vem sendo consumida de forma inadequada no Brasil (ARAÚJO et al., 2013). Apesar de terem sido estabelecidas regiões endêmicas no país, alguns estudos relataram que a DVA apresenta prevalências preocupantes em todas as regiões do Brasil, sem distinção entre as diferentes classes econômicas e áreas metropolitanas estudadas (PINHEIRO et al., 2007; RAMALHO et al., 2008; RAMALHO, 2010).

Em relação a população de risco, entende-se que a DVA se concentra na população recém nata, nas crianças, gestantes e puérperas (RAMALHO, 2014). Entretanto, estudos recentes têm encontrado DVA em população antes não consideradas alvo, como a população adulta e idosa (MARTINS et al., 2011; CHAHAL et al., 2014; RAMALHO, 2014).

Essa realidade se tornou ainda mais preocupante quando o primeiro estudo de avaliação de consumo alimentar realizado com adultos brasileiros, em nível nacional, demonstrou a magnitude da inadequação de consumo da vitamina A muito elevada, chegando a 78,0% em todas as regiões estudadas, tanto em áreas urbanas como rurais (IBGE, 2011; ARAÚJO et al., 2013). Todos esses

achados vêm estimulando investigações sobre a relação da vitamina A com os processos envolvidos na senescência e no desenvolvimento das DCNT, com ênfase nas DCV.

### 2.5.2. ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA VITAMINA A

A atividade antioxidante dessa vitamina se dá a partir da junção entre o potencial oxidante do retinol e dos carotenóides. A forma ativa da vitamina A, o retinol, demonstra a sua atividade antioxidante, combinando-se com radicais peroxil, e impedindo assim a peroxidação no componente lipídico celular e a geração de hidroperóxidos, que são RL. Essa neutralização dos radicais peroxil, gera a oxidação do retinol através da decomposição unimolecular através da geração de 5,6-epóxido de retinol com a liberação subseqüente de um radical alcoxil, a reação do retinol com uma molécula de $O_2$, ou da combinação com mais radicais lipoperoxil (TESORIERE et al., 1997).

Os carotenóides possuem atividade antioxidante, incluindo a habilidade de neutralizar radicais peroxil e o oxigênio singleto (RAMALHO et al., 2014), reduzir a oxidação do DNA e lipídios, estando associados à DCNT como o câncer e as DCV (BOLHASSANI, 2015; GAMONNE et al., 2015).

Apesar dos carotenóides serem mais eficientes do que os retinóides na proteção contra o EO (GRUNE et al., 2010), a função primária dos carotenoides com atividade pró-vitamina A é serem convertidos a retinol, sendo o betacaroteno reconhecido como o mais potente precursor de retinol (SHETE e QUADRO, 2013). Desta forma, em todas as situações em que há diminuição sérica de retinol, há aumento na bioconversão destes carotenóides a retinol como forma de restabelecer as concentrações séricas de retinol e proteger o organismo dos efeitos deletérios da deficiência desse nutriente (MECOCCI et al., 2000). Assim, o estado nutricional adequado de retinol não apenas aumenta as defesas antioxidantes com a participação do retinol propriamente dito, como disponibiliza maior concentração de carotenóides, que são considerados potente varredores de RL, para o combate ao EO (FIEDOR e BURDA, 2014).

## 2.6 VITAMINA A NAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES E SUAS COMORBIDADES

### 2.6.1 VITAMINA A E DOENÇAS CARDIOVASCULARES ISQUÊMICAS

Considerando a elevada prevalência das DCV de etiologia isquêmica, e do aumento da demanda de vitamina A nas doenças crônicas, diversos estudos têm focado suas contribuições para melhor esclarecimento sobre a relação dos processos inerentes ao desenvolvimento e agravamento dessas doenças com o estado nutricional da vitamina A SUGAMURA et al., 2011; BRAZIONIS, 2012; MATOS et al.,2012; GODALA et al., 2014).

Estudos demonstraram que indivíduos com dislipidemia apresentaram graus mais elevados de peroxidação lipídica e concluíram que a dislipidemia, os altos níveis de peróxidos lipídicos e a diminuição da capacidade antioxidante implicam em risco aumentado de desenvolvimento de eventos cardiovasculares (SUGAMURA et al., 2011; MATOS et al.,2012). Tais resultados incentivaram pesquisas mais específicas com a vitamina A, que indicaram uma quantidade sérica de retinol e de seus precursores inversamente proporcional ao aumento de biomarcadores de DCV e da síndrome metabólica (GODALA et al., 2014; ZHANG, 2014; WOOD et al.,2014).

A avaliação do risco de complicações cardiovasculares em indivíduos que já cursam com a doença aterosclerótica, mostrou que o retinol sérico e betacaroteno se mostram inversamente relacionados com o aumento de chance para a ocorrência de complicações cardiovasculares, independente da presença de outros fatores de risco (BRAZIONIS, 2012; KARPPI, 2012). Esses resultados vão ao encontro dos resultados publicados por Min e Min (2014), que mostraram uma associação significativa entre a DVA circulante com um aumento na taxa de risco para mortalidade geral (2.9), por DCV (2.1) e por doença arteriocoronariana (2.5).

A explicação para essas associações inicialmente se apresentou em estudos que demonstraram baixas concentrações séricas de retinol e carotenóides associadas ao aumento do risco para o desenvolvimento de cardiopatias, devido à sua atuação na prevenção ou retardo do processo de aterogênese, através da inibição da oxidação do LDL-c e redução da formação das células esponjosas (D’AMBROSI et al, 2011; ZHANG et al., 2014). Estudos realizados com indivíduos em processo inflamatório também demonstraram a associação negativa entre a concentração sérica de vitamina A e a proteína C reativa (PCR), que é uma proteína de fase aguda relacionada ao aumento do EO nas DCNT (GARCIA et al., 2013).

O estudo desenvolvido por Dumitrescu et al (2012) também observou a interação da vitamina A com fatores genéticos associados ao desenvolvimento das dislipidemias. No estudo em questão, foram modeladas interações gene-ambientais entre vitamina A e 23 variantes associadas a lipídios, identificados previamente através de estudos de associação do genoma, e os resultados sugeriram que a vitamina A pode modificar as associações genótipo-fenótipo referentes às concentrações de lipoproteína de alta densidade (HDL-c), triglicerídeos (TG) e LDL-c, na população em geral.

Esses resultados têm sua aplicabilidade confimada a partir de estudos testes realizados em situação de DVA. O estudo desenvolvido por Relevy et al (2015), avaliou a relação entre a DVA e a aterogênese em camundongos com deficiência da apolipoproteína E, em grupos com DVA induzida, com e sem suplementação de uma dieta rica em betacaroteno. Seus resultados mostraram que a vitamina A, avaliada pelo retinol hepático, demonstrou decréscimo 30% maior no grupo com DVA quando comparado ao grupo controle, além de aumentar em 61% as concentrações plasmáticas de colesterol e a área da lesão aterosclerótica na cavidade aórtica. No grupo com DVA que recebeu a dieta fortificada com betacaroteno, foi observada inibição do aumento do colesterol plasmático e da aterogênese, indicando a importância da DVA no desenvolvimento da aterosclerose e do tratamento à base de fontes de betacaroteno.

É importante considerar também, a associação encontrada entre a DVA e alterações histológicas e estruturais a nível arterial, que podem ser associadas com o aumento do nível de EO e inflamação, importantes para o desenvolvimento do processo aterosclerótico (GATICA et al., 2012). Bobbert et al (2010) demonstraram em estudo com adultos com síndrome metabólica, que a concentração de retinol sérico é inversamente correlacionada a espessura da camada intimal de carótidas. Além disso, estudos também têm correlacionado a deficiência de retinol hepático e sanguíneo com a remodelação cardíaca e disfunção ventricular e cardíaca, que podem potencializar alterações cardiometabólicas associadas às DCV isquêmicas (AZEVEDO et al., 2010; MINICUCCI et al., 2010; LEE et al., 2014). A relação de maior demanda de vitamina A com o aumento do EO evidenciado durante a DCV isquêmica, também foi demonstrada por estudos que mostraram associação entre baixa concentração sérica de vitamina A e seus precursores, como o betacaroteno, com o diagnóstico de aterosclerose carotídea (RICCIONI et al., 2008; 2009; 2010).

Nesse sentido, é importante considerar que também tem sido demonstrada a ativação da via de sinalização do ácido retinóico (AR), principal metabólito ativo da vitamina A, durante ou após processos de isquemia cardíaca e cerebral, e doença arterial coronariana. Os resultados apontam que o AR, além de ter seus genes alvos mais ativados durante o processo

isquêmico, conseguem influenciar na proliferação de células envolvidas na remodelação cardíaca, mostrando ainda que a suplementação da vitamina A pode diminuir os danos isquêmicos e resposta inflamatória teciduais, e induzir proteção cerebral no caso de isquemia cerebral (KIM et al., 2013; BILBIJA et al., 2012; 2014; YANG et al., 2014). Estes resultados sinalizam para a maior utilização da vitamina A no controle e tratamento desses quadros, justificando a diminuição da sua reserva na DCV isquêmica.

### 2.6.2 VITAMINA A E ADIPOSIDADE

Nas DCV, é importante considerar também que um dos principais fatores de risco para o seu desenvolvimento, e que possui estreita relação com o estado nutricional da vitamina A é o ganho de peso. O sobrepeso e a obesidade, são considerados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC, 2013) fatores preponderantes que explicam o aumento de carga de doenças crônicas como as DCV no Brasil, e a obesidade vem sendo tratada como epidemia em países desenvolvidos desde os anos 2000 pela OMS (WHO, 2004). A sua relação com a DCV é observada em diversos estudos e se mostra cada vez mais dependente no sentido tanto de causa como consequência.

A obesidade, assim como a DCV, é uma doença crônica que induz o estado de baixo grau de inflamação constante, caracterizado pela infiltração e produção exacerbada de células imunes e citocinas pró-inflamatórias. Este ambiente considerado pró-inflamatório, além de contribuir para o desenvolvimento da resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias, dentre outras comorbidades associadas a DCV (APOSTOLOPOULOS et al., 2015), relaciona o quadro de obesidade com EO e com a demanda aumentada de antioxidantes.

Estudos sobre a interação do processo inflamatório da obesidade e antioxidantes como a vitamina A tem sido extensamente realizados. Segundo Garcia (2012), foi observada a produção de AR em tecidos com processo de inflamação iniciado. Presente no tecido, o AR regula a expressão de células do sistema imunológico, tais como neutrófilos, macrófagos, células dendríticas e células linfóides, incluindo as células T, as células T-reguladoras e células B (KIM, 2011; ROSS, 2011; ROSS et al., 2012; LO et al., 2014). As células B, que fazem parte da resposta imunitária reguladora e são indispensáveis para a produção de anticorpos, têm o AR como responsável pela sua maturação, proliferação e diferenciação em

células plasmáticas secretoras de anticorpos (KIM 2011; ALLAN et al., 2011; ROSS et al., 2011; GARCIA, 2012).

Em relação a resposta de células T, a vitamina A atua na regulação das respostas dos linfócitos T-helper 2 (Th2) e sub-regula a resposta do T-helper 1 (Th1), promovendo resposta anti-inflamatória através de Th2 e de vários mecanismos como a inibição do interferon-g (IFN-g), do fator de necrose tumoral alfa (TNFa), do NF-kB, da expressão de leptina e de outras adipocitocinas (CANTORNA et al., 1994; LUO e ROSS, 2005; CASTELLANI et al., 2010). Os retinóides também possuem importante papel na diferenciação celular, pois ativam receptores nucleares de ácido retinóico (RAR e RXR) que regulam a expressão de genes que influenciam na resposta inflamatória, como os da proteína de ligação ao retinol, leptina, IFN-g e TNF (LUO e ROSS, 2005; ZIUZENKOVA e PLUTZKY, 2008).

Além disso, a vitamina A possui importante participação na expansão e maturação do tecido adiposo durante a obesidade. A vitamina A mostra estar ativamente envolvida na diminuição da diferenciação celular e transcrição do principal regulador da adipogênese (receptores de ativação de proliferação perixomais (PPAR)) do tecido adiposo (GARCIA et al., 2012), estando também relacionada a inibição da adipogênese no tecido adiposo branco (TAB). No tecido adiposo marrom (TAM), a suplementação de AR induz a transcrição do gene de proteínas de desacoplamento (UCP) pela mediação pelos RAR e RXR, causando aumento da função termogênica no tecido (PRASHANTH et al., 2014). Estudos também mostram que algumas formas ativas de AR são capazes de prejudicar a expressão da leptina (adiponectina ligada a termogênese e a ativação de células imunológicas pró-inflamatória) e da resistina (adiponectina que induz a diferenciação dos adipócitos), contribuindo para a manutenção do peso corporal (FELIPE et al., 2004;2005; MORIKAWA et al., 2013).

Porém, em estados de DVA, como observados em doenças crônicas e de caráter inflamatório, todas essas funções se mostram prejudicadas. Nesses casos, observa-se resposta mediada por Th2 potencialmente prejudicada, caracterizada pela diminuição de citosinas anti-inflamatórias como a IL4 e IL10, e pelo aumento da resposta mediada por Th1 e de citosinas pró-inflamatórias como INFg e linfócitos T (GARCIA, 2012).

A DVA também está associada ao aumento da expressão da UCP-1 mRNA e expressão de mRNA UCP-2, promovendo uma redução na termogênese no TAM e o aumento do peso corporal, podendo contribuir ainda para o aumento das concentrações de leptina e resistina, para a promoção da adipogênese, para a diferenciação dos adipócitos através PPAR, e para o aumento do tempo de sobrevivência de pré-adipócito (BONET et al., 2000;

JEYAKUMAR et al., 2006;2015), podendo assim influenciar diretamente na instalação do quadro de obesidade.

Considerando a obesidade e o diagnóstico de síndrome metabólica na qual ela se insere como fator de risco para o desenvolvimento da DCV, o estudo publicado por Chaves et al (2010), em pacientes com obesidade classe III demonstrou que 61% dos pacientes com diagnóstico de síndrome metabólica de acordo com os critérios da WHO (1998), cursaram com a inadequação do retinol sérico. Foi observado ainda a inadequação de betacaroteno (42,8%) em pacientes com diagnóstico de síndrome metabólica, segundo a NCEP (2002). Os resultados de Bento (2013), também demonstraram redução significativa das concentrações séricas de retinol de acordo com o aumento do peso e do IMC, concluindo que a inadequação do estado nutricional de vitamina A está associada ao excesso de peso corporal e que este pode representar um fator agravante no aumento da adiposidade corporal.

### 2.6.3 VITAMINA A E ESTEATOSE HEPÁTICA

A obesidade e as DCV, além de influenciarem diretamente no aumento do tecido adiposo e na concentração sanguínea de lipídeos, estão sendo cada vez mais associados com o ganho de peso visceral ou acúmulo de gordura visceral, que acontece prioritariamente no fígado, sendo reconhecido também como esteatose hepática (ZHANG e LU, 2015).

A associação entre a obesidade e acúmulo de gordura hepática é bem estabelecida, sendo a obesidade considerada o principal fator de risco, e estando presente em aproximadamente 80% desta população (COTRIM, 2012; TARIQ et al., 2014). Entretanto, a relação entre a esteatose hepática e as DCV ainda vem sendo esclarecida, na tentativa de justificar dados recentes que mostram maior prevalência de morte e complicações cardiovasculares em comparação com as hepáticas, em pacientes com doenças hepáticas não alcóolicas (STEPANOVA e YOUNOSSI, 2012; LIM et al., 2015).

Esses dados podem ser explicados pela influência negativa do EO e da resistência à insulina na progressão do quadro de esteatose hepática e em complicações cardiometabólicas (LIM et al., 2015). Sob condições de resistência à insulina, há o aumento da liberação de ácidos graxos livres (AGL) pelo tecido adiposo, tendo como consequência o aumento de captação dessas gorduras pelo fígado. Este excesso de AGL hepático, durante o seu armazenamento em forma de triglicerídeos, aumenta a produção de EROS e diminui a atividade dos sistemas antioxidantes, induzindo assim o EO e inflamação no hepatócito.

Durante esse processo, o EO aumenta a produção hepática de moléculas de adesão e as interleucinas, que induzem um ciclo vicioso de inflamação e de acúmulo de gordura (GENDRIC et al., 2015; LIM et al., 2015).

Desse modo, entende-se que o indivíduo com inflamação crônica, apresenta maior chance de desenvolver o quadro de esteatose hepática, e que segundo a sua fisiopatogenia, este se torna mais um componente metabólico que demanda maior ação antioxidante. Diante disso, estudos como o de Ashla et al (2010) vêm confirmando a relação de doenças hepáticas gordurosas com o estado nutricional de vitamina A. Neste estudo foi observada maior expressão de genes de proteínas responsáveis pela conversão do éster de retinila a retinal na doença hepática gordurosa não alcóolica (DHGNA), e de genes de proteínas responsáveis pela oxidação e degradação do ácido all-trans-retinóico em humanos com DHGNA. Ainda tentando esclarecer essa relação, Liu et al (2015) encontraram expressão de RXR inversamente correlacionada com o grau de esteatose hepática, menor concentração da proteína em pacientes com DHGNA, além de concentrações sanguíneas de AR inversamente correlacionadas com o conteúdo de triglicerídeos intra-hepáticos, em pacientes com DHGNA.

Em estudo com obesos com DHGNA, foram observadas inadequação de 11,3 e 41,7% da concentração sérica de retinol e betacaroteno, respectivamente, além da associação significativa entre retinol sérico inadequado e a presença de resistência à insulina (CHAVES et al., 2008). Os mesmos autores, posteriormente mostraram prevalência de 35,9 e 67,5% de inadequação da concentração sérica e hepática de retinol (respectivamente), e associação negativa entre a gravidade da DHGNA e a concentração do retinol hepático, em indivíduos obesos classe 3 (CHAVES et al., 2014). Esses achados suportam a hipótese do aumento da utilização da vitamina A devido ao combate contra o EO instalado nas DHNGA, e indicam que o EN adequado da vitamina A pode ter efeito protetor, ao mesmo tempo em que a sua deficiência pode ser ainda mais prejudicial se tratando do acúmulo de gordura hepática.

## 2.7 AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DE VITAMINA A

Os indicadores bioquímicos são de grande importância e amplamente empregados em estudos de avaliação do estado nutricional de vitamina A em nível epidemiológico. A dosagem de retinol sérico e a análise da proteína transportadora de retinol (RBP) costumam ser as mais empregadas para avaliar o estado nutricional de vitamina A e identificar a sua deficiência, por serem intervenções custo-efetivos (TANUMIHARDJO, 2011). Além disso, a

dosagem do retinol sérico tem sido empregada na validação de outros indicadores do estado nutricional de vitamina A, tais como os indicadores funcional e dietético (PENG et al., 2014; AUGUSTO et al., 2015;).

Quanto ao estado nutricional da vitamina A, é importante considerar que o fígado é o local de maior armazenamento da vitamina, e que a redução das concentrações séricas de retinol está necessariamente relacionada ao estoque hepático depletado de vitamina (TANUMIHARDJO, 2011; ALAPPAT et al., 2013). Entretanto, essa relação entre as concentrações sérica e hepática não é observada em sentido contrário, pois a vitamina A é ativamente secretada no fígado e em outros tecidos, razão pela qual sua utilização por tecidos alvo pode parcialmente se adaptar à possível diminuição de oferta (BLOMHOFF et al., 1990; SCHREIBER et al., 2012).

Assim, as concentrações séricas de retinol não refletem diretamente a reserva hepática devido à existência desse controle homeostático que mantém as concentrações plasmáticas adequadas mesmo quando as reservas se encontram debilitadas. Tais adaptações servem para manter relativamente constantes as concentrações sanguíneas, até que as reservas orgânicas se depletem ao ponto em que a adaptação não possa ser compensada (BLOMHOFF et al., 1990; SCHREIBER et al., 2012). Logo, não é possível por este indicador convencional diagnosticar a DVA em seus estágios mais precoces.

O indicador bioquímico subclínico, por excelência, é a avaliação da reserva hepática de retinol (TANUMIHARDJO, 2011). Embora a sua utilização seja aceita como o indicador mais fidedigno do estado de vitamina A, seu uso apresenta dificuldades de natureza ética por requerer amostras de tecido hepático em indivíduos vivos. Porém, a obtenção de amostras por ocasião de necrópsias é mais viável e eticamente possível. Como não há evidências científicas de que a DVA seja causa primária ou secundária de morte, elimina-se o principal obstáculo à sua utilização como indicador precoce dessa deficiência (FLORES, 1993; RAMALHO et al., 2008).

A utilização de amostras de fígado de indivíduos necropsiados na avaliação do estado nutricional de vitamina A ganhou destaque após as observações de Flores et al (1989) em estudo sobre a distribuição intra-hepática de vitamina A realizado em 10 diferentes regiões de fígados de indivíduos falecidos por diversas causas. Os valores obtidos das diferentes porções do fígado foram representativos do seu conteúdo total, pois, foram correlacionados com o valor representativo do órgão.

Com isso, qualquer porção hepática pode ser selecionada para a avaliação da reserva hepática de vitamina A. Tal achado representa uma diminuição dos custos requeridos nos

estudos epidemiológicos de avaliação do estado nutricional de vitamina A, pois, dispensa a necessidade de profissional altamente qualificado com conhecimento em anatomia humana, para a obtenção de amostras dentro dos rigores metodológicos.

Outro achado de relevância foi a constatação da estabilidade da vitamina A do fígado à diferentes temperaturas. Foi observado que tanto à temperatura ambiente, quanto em refrigeração e congelamento, o retinol hepático se mostrou estável, diferentemente do que se observa em relação ao retinol sérico. Isso representa maior facilidade na padronização dos procedimentos de coleta e análise de amostras, aumentando o número de marcadores de estados pré-patológicos ou subclínicos da DVA (FLORES et al., 1989).

No entanto, devido a sua complexidade de coleta, a análise do estado nutricional da vitamina A, a partir da reserva hepática de retinol, é utilizado com bastante cautela. Estudos pioneiros que utilizaram essa metodologia abordaram, em sua maioria, recém-nascidos, crianças, adolescentes até a faixa dos 15 anos de idade, e adultos até os 59 anos. (FLORES e ARAÙJO, 1984; OLSON et al., 1984), avaliando a relação entre reserva hepática de retinol e a *causa mortis.*

Nesse sentido, apesar de Flores e Araújo (1984), não terem encontrado correlação entre a redução do estoque de retinol no fígado e a *causa mortis*, estudo realizado por Ramalho (2008), observou que adultos falecidos por DCV apresentaram reserva hepática de retinol significativamente menor quando comparados com os adultos falecidos por morte violenta, sugerindo assim a relação entre um estoque insuficiente de retinol hepático e a presença da DCV.

# 3 JUSTIFICATIVA

A transição demográfica brasileira cursa com aumento contínuo da população idosa, e esta apresenta alta prevalência de DCV. Considerando que a vitamina A tem papel relevante na instalação e agravamento dessa enfermidade, dada sua ação antioxidante, e dos achados que demonstram que a carência dessa vitamina é um importante problema de saúde pública em todo o país, a avaliação do estado nutricional da vitamina A através de um método mais fidedigno, como reserva hepática de retinol, em idosos falecidos por DCV se torna relevante. Nesse sentido, o presente estudo poderá contribuir para maior compreensão do estado nutricional da vitamina A nessa população específica, visando maior valorização dessa problemática nutricional.

# 4 OBJETIVOS

## 4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o estado nutricional de vitamina A mediante a quantificação da reserva hepática de retinol em idosos falecidos por DCV.

## 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a reserva hepática de retinol em indivíduos idosos falecidos por DCV;
- Estratificar a reserva hepática de retinol em idosos falecidos por DCV segundo a etiologia da doença, sexo, idade, peso corporal e peso do fígado;
- Determinar a associação entre reserva hepática de retinol com a etiologia da DCV.

# 5 CASUÍSTICA E MÉTODOS

## 5.1 DESENHO DE ESTUDO

Foi realizado estudo analítico do tipo transversal a partir do banco de dados construído com indivíduos necropsiados no Instituto Médico Legal (IML), localizado no Centro do Município do Rio de Janeiro, no período de 2010 a 2012.

Foi utilizada amostra de conveniência com os idosos que atendiam aos critérios estabelecidos pelo estudo e que chegaram ao IML durante o período estabelecido para a coleta.

## 5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Indivíduos de ambos os sexos, independentemente da etnia, com idade igual ou superior a 60 anos, que tivessem falecido por DCV, e sido necropsiados até 48 horas *post mortem.*

## 5.3 AVALIAÇÃO DA RESERVA HEPÁTICA DE RETINOL

A coleta de amostra de fígado foi realizada pelos técnicos do IML, realizada em indivíduos submetidos à necropsia em 3 turnos semanais de plantões de 6 horas, em dias da semana alternados e incluindo1(um) dia do final de semana e plantão no horário noturno, em duas das salas de procedimentos de necropsia do IML/RJ, escolhidas aleatoriamente a cada plantão.

Por ocasião da necropsia, através da abertura da cavidade abdominal utilizando faca de necropsia e tesoura de Mayo, o fígado foi exposto e posteriormente foi retirada amostra de aproximadamente 2 gramas do mesmo, segundo as recomendações de Flores et al (1989). As amostras foram identificadas e armazenadas em freezer a uma temperatura igual ou menor a –20º C até o transporte para o Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IN/UFRJ), onde foi realizada a quantificação do retinol hepático.

As amostras hepáticas foram homogeneizadas com solução de glicerol a 50% em água destilada, e tratadas conforme recomendações de Flores et al (1989). A determinação da concentração hepática de retinol foi realizada pelo método de cromatografia líquida de alta eficiência com detector ultravioleta (CLAE-UV), segundo técnica descrita por Hess et al (1991). O método consiste na extração de retinol com hexano, após saponificação. A seguir, por meio de centrifugação, separou-se a fase orgânica (sobrenadante) e evaporou-se o extrato de solvente com gás inerte (nitrogênio), redissolvendo o resíduo em metano. Após essas etapas, foi injetada a solução redissolvida na coluna do cromatógrafo, registrando a área de pico cromatográfico e o tempo de retenção de cada composto identificado pelo aparelho. Determinou-se a concentração de retinol utilizando os dados obtidos no gráfico da curva padrão, correlacionando a área de pico cromatográfico versus a quantidade de soluto injetado na coluna. Visto que o retinol não é padrão primário, a padronização dependeu da determinação da concentração de uma solução de acetato de retinila em metanol, construindo-se uma curva padrão, segundo os procedimentos do controle de qualidade recomendados pelo Grupo Internacional Consultor de Vitamina A – IVACG (ARROYAYE et al., 1982).

A prevalência de deficiência das concentrações de retinol hepático foi classificada com base na proposta de Olson et al (1979) como adequado, quando os valores fossem iguais ou superiores a 20µg/g, e inadequado, quando os valores fossem inferiores a 20µg/g.

## 5.4 COLETA DE DADOS

A captação das amostras foi realizada por equipe composta por pesquisador, aluno de pós-graduação e bolsistas de iniciação científica do NPqM/INJC/UFRJ, que foram submetidos a treinamento teórico e prático incluindo simulação da aplicação do instrumento utilizado no estudo, sendo reciclados periodicamente, visando a obtenção de dados mais seguros e fidedignos.

Foram coletadas as informações de idade, sexo, peso corporal, peso do fígado, e *causa mortis*. O peso corporal foi coletado no momento anterior da necropsia, através de balança horizontal específica para tal procedimento, da marca Filizola ® com capacidade máxima de 300 kg. O peso do fígado foi obtido por ocasião da necropsia através da balança específica Toledo com capacidade máxima de 5 kg. A *causa mortis* considerada no estudo foi a causa básica descrita pelo legista na certidão de óbito.

## 5.5 QUESTÕES ÉTICAS

Este projeto foi submetido ao IML para avaliação da pertinência de seu desenvolvimento em suas dependências assim como para avaliação das questões éticas dos procedimentos a ele pertinentes, sendo então aprovado pelo Comitê de Ética do IML do Rio de Janeiro ($n^0$0351.2713.000.555). Os indivíduos que tiveram indicação médica de necrópsia se constituíam possíveis candidatos a participar da pesquisa. Foram considerados integrantes do estudo os indivíduos que necessitavam ser necropsiados e que atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos no presente estudo.

Por tratar-se de óbitos que necessitavam de investigação para a determinação da *causa mortis*, a presente pesquisa enquadrou-se nos casos em que se justifica a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

A total confidencialidade dos dados foi assegurada através de: 1) a ficha de busca de dados utilizou o número de registro impedindo a identificação do necropsiado; 2) a pesquisa envolveu um grupo de indivíduos e por ocasião da divulgação será publicado o resultado do grupo, impossibilitando acesso a qualquer dado individual; 3) as dosagens divulgadas são das quantificações de retinol hepático o que impossibilita completamente a identificação do necropsiado.

## 5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

Os dados foram analisados de forma anônima e os resultados foram apresentados de forma agregada de maneira que não haja possibilidade da identificação dos pacientes.

A distribuição das variáveis foi identificada como não normal pelo teste de *Kolgomorov-Smirnov*. Foi realizada análise descritiva das variáveis como medida de tendência central e dispersão. As comparações múltiplas das variáveis numéricas entre os grupos de causa mortis foram realizadas pela análise de variância de *Kruskal Wallis*.

O teste não paramétrico de *Mann-Whitney* foi usado para comparar as variáveis numéricas entre dois grupos. Com base nos valores de reserva hepática de vitamina A, a amostra foi dividida em quartis para efeito da comparação da idade, peso corporal e peso do fígado, por meio do teste de *Kruskall Wallis*, seguido, quando apropriado, do teste de *Mann-Whitney*.

As correlações entre as variáveis numéricas foram testadas por meio do coeficiente de *Spearman*. A associação entre variáveis categóricas foi realizada por meio do Teste X2, sendo calculada também a razão de chance (*Ods Ratio*). As análises foram realizadas no programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) *for Windows* versão 20.0 (IBM Copr, 2011). O nível de significância adotado foi de 5% ($p<0,05$).

# 6 RESULTADOS

6.1. ARTIGO CIENTÍFICO REFERENTE A DISSERTAÇÃO

*(Aguardando contribuições da Banca para envio para*

*Revista "Nutrition and Metabolism")*

---

## ASSOCIAÇÃO DA DOENÇA CARDIOVASCULAR ISQUÊMICA COM INADEQUAÇÃO DE RESERVA HEPÁTICA DE RETINOL EM IDOSOS

LIMA, L.I.O. **Associação da doença cardiovascular isquêmica com inadequação de reserva hepática de retinol em idosos.** Dissertação - Mestrado em Nutrição –Programa de Pós Graduação em Nutrição, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

## Resumo

**Introdução:** O papel antioxidante da vitamina A tem tornado importante a relação dessa vitamina com as alterações metabólicas do processo de envelhecimento, e com a doença cardiovascular (DCV), prevalente nessa população. **Objetivo:** Avaliar a reserva hepática de retinol em idosos falecidos por doença cardiovascular e a sua relação com pesos corporal e hepático. **Metodologia**: Trata-se de estudo transversal realizado no Instituto Médico Legal do Rio de Janeiro, onde foi realizada análise da reserva de retinol hepático de indivíduos necropsiados, com idade superior ou igual a 60 anos, até 48 horas *post morten*, a partir do método de Cromatrografia Líquida de Alta Eficiência com detector ultravioleta. Foram coletados também o peso corporal e hepático, e a amostra foi categorizada por sexo e faixas etárias de 60 a 69 anos, e maiores que 70 anos. Foram realizadas análises de variância entre os grupos de *causa mortis* e a divisão dos quartis de retinol hepático, através do Teste de Kruskall Wallis; associação das variáveis categóricas pelo Teste qui-quadrado; e cálculo de Razão de Chance. O nível de significância adotado foi de 5%. **Resultados:** Os 65 idosos participantes foram estudados segundo a Classificação Internacional de Doenças, sendo classificados em falecidos por Doenças Isquêmica do Coração (G1), Doenças Cerebrovasculares (G2), Outras Formas de Doença do Coração (G3), ou Doenças Infecciosa do Coração (G4). Na mostra 52,3% (n=34) dos idosos eram homens e 47,7% (n=31) eram mulheres, enquanto 90,8% (n=59) tinha idade entre 60 a 69 anos, e 84,6% (n=29) pertencia ao G1. Foi observado que 20% (n=13) dos idosos apresentaram reserva de retinol hepático inadequada. Os homens apresentaram menor reserva de hepática de retinol ($p$=0,016) e maior de peso corporal (p= 0,050), enquanto os idosos do G1 apresentaram menor mediana de reserva hepática quando comparada ao G2 ($p$=0,012) e G3 ($p$=0,000). Foram observados maior peso corporal e hepático no quartil de menor retinol hepático, e associação significativa entre a inadequação da reserva e óbito por doenças isquêmicas do coração (p=0,001), com razão de chance de 10,38 para a ocorrência de reserva hepática de retinol inadequada nesse grupo. C**onclusão:** A DCV de etiologia isquêmica, e o aumento do peso corporal e hepático estão relacionados com maior comprometimento da reserva hepática de retinol em homens idosos.

***Palavras-chave: Doença Isquêmica do Coração; retinol; fígado; peso corporal; idosos.***

## Abstract

**Introduction:** The antioxidant role of vitamin A has become important to the relationship of this vitamin with the metabolic changes of the aging process, and with cardiovascular disease (CVD), prevalent in this population. **Objective:** To evaluate the hepatic reserve retinol in deceased elderly for cardiovascular disease and its relationship with body and liver weights. **Methodology:** This is cross-sectional study in Institute Forensic Medicine of Rio de Janeiro, which was carried out analysis of hepatic retinol reserves of autopsied individuals older than or equal to 60 years, up to 48 hours post mortem, from High-performance Liquid Chromatography with ultraviolet detector. They were also collected the body and liver weight, and the sample was categorized by sex and age groups 60-69 years and greater than 70 years. Analyses of variance were performed among the causes of death groups and the division of liver retinol quartile, by Kruskal Wallis test; association of categorical variables the chi-square test; and calculating Ods Ratio. The significance level was 5%.**Results:** The 65 elderly participants were studied according to the International Classification of Diseases, being classified as deceased of Ischemic Heart Disease (G1), Cerebrovascular Diseases (G2), Other Forms of Heart Disease (G3), or Infectious Heart Disease (G4). In the group, 52.3% (n = 34) of the elderly were men and 47.7% (n = 31) were women, while 90.8% (n = 59) were between 60-69 years and 84.6 % (n = 29) belonged to the G1. It was observed that 20% (n = 13) of subjects presented inadequate hepatic retinol reserves. The men had lower retinol liver reserve ($p$=0,016) and higher body weight ($p$=0,050), while G1 elderly subjects had lower median hepatic reserve compared to G2 ($p$= 0,012) and G3 ($p$=0,000). It was observed higher body and liver weights in lower quartil of hepatic retinol, and significant association between the inadequacy of reserve and death from ischemic heart disease ($p$=0,001), with an odds ratio of 10,38 for the occurrence of retinol hepatic reserve inappropriate for this group. **Conclusion:** The ischemic etiology of CVD, and increased body weight and liver are associated with a more severe hepatic retinol reserves in the elderly, especially in men elderly.


***Keywords: Myocardial ischemia; retinol; liver; body weight; elderly.***

## INTRODUÇÃO

O processo de envelhecimento populacional e as suas consequências epidemiológicas, além de serem bem estabelecidos em países desenvolvidos, também têm se destacado em países em desenvolvimento, como o Brasil. A Organização Mundial da Saúde[1] publicou que a expectativa de vida aos 60 anos de idade, nos últimos 20 anos, aumentou de 18 para 22 anos em ambos os sexos, e que no Brasil, a taxa de mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (514/100.000 de pessoas) vem acompanhando a proporção daquela apresentada por países desenvolvidos.

Dentre o panorama de morbimortalidade por DCNT instalado no país, estudos epidemiológicos[2,3] apontam que as principais causas de óbito na população idosa, principalmente dos idosos jovens (60 a 69 anos)[4] são as DCV. Dentre as DCV, destacam-se as de origem isquêmica, como as de maior impacto em óbitos em ambos os sexos[5].

Em 2010, a doença isquêmica cardíaca (DIC) foi considerada a doença que mais contribuiu para a carga global de doenças (5,2% de anos de vida incapacitados por doença), além de ser aquela que lidera o *ranking* de causas de morte a nível mundial[5,6]. No Brasil, vem sendo observado um aumento gradual no número de mortes por DIC em todo o país, que culminou em um total de 77.162 mil mortes no ano de 2011, liderado pela região Sudeste, a qual apresentou um total de 37.202 mil casos[7].

As doenças de etiologia isquêmica estão associadas ao prejuízo na irrigação sanguínea de artérias coronárias, causado por obstrução desses vasos por placas ateroscleróticas. A aterosclerose se inicia com um processo de lesão endotelial que estimula a circulação e agregação de moléculas com caráter pró-inflamatório nas artérias, favorecendo o aumento do estresse oxidativo local e aumentando a atividade antioxidante orgânica[8]. O estresse oxidativo, por sua vez, induz reações capazes de lesionar as estruturas dos sistemas biológicos podendo ser agente fisiopatológico ou consequência da DCV [9,10]. Desse modo, sugere-se que doenças de etiologia isquêmicas, derivadas de um processo aterosclerótico, apresentam maior demanda antioxidante para sua prevenção e tratamento quando comparadas a outras DCV não isquêmicas.

A demanda aumentada de antioxidante pelas DCV isquêmicas estabelece maior nível de dependência de antioxidantes exógenos para o controle do estresse oxidativo. Dentre estes antioxidantes encontra-se a vitamina A, que atua retardando ou impedindo a iniciação de processos ateroscleróticos como a peroxidação no componente lipídico celular e a geração de

hidroperóxidos[11]. A importância da vitamina A em relação ao desenvolvimento da aterosclerose vem sendo comprovado em estudos que evidenciam que a deficiência da vitamina A (DVA) pode estar relacionada com o aumento de LDL-colesterol plasmático e da lesão aterosclerótica em artérias de ratos[12], mostrando ainda aumento da influência negativa dos fatores de risco para aterosclerose na DVA[13].

O processo aterosclerótico também possui relação com outras doenças crônicas de base inflamatória, usualmente observadas em indivíduos com DCV, que tem como consequência o excesso de peso. O ganho de peso exacerbado, está intimamente relacionado com a instalação da obesidade, reconhecida como uma doença multifatorial constatada em 17,9% da população brasileira, com projeção de atingir no ano de 2025 mais de 700 milhões de adultos[14,15]. O excesso de peso crônico, evidenciado no quadro de obesidade, induz um quadro inflamatório de baixa intensidade, propiciando o aumento do estresse oxidativo, da aterosclerose, e a instalação de DCV como a hipertensão arterial sistêmica e doença arterial coronariana (DAC)[16,17]. Logo, entende-se que o ganho de peso exacerbado também demanda maior aporte antioxidante, o que pode ser confirmado em estudo que evidenciou maior prevalência da DVA em pacientes com obesidade, além de dados que sugerem o envolvimento da vitamina A na regulação do tecido adiposo[18].

Entendendo a participação da vitamina A na instalação e agravamento das DCV e a sua relação com o aumento da adiposidade corporal, a avaliação do estado nutricional (EN) dessa vitamina se destaca nesse contexto. Dentre os métodos utilizados para essa avaliação, a reserva hepática de retinol é considerada o método padrão ouro, pois o fígado é o principal local de armazenamento da vitamina A[19]. A concentração sérica de retinol, apesar de ser o método mais utilizado para avaliação do EN da vitamina A, não reflete diretamente a reserva hepática desse nutriente devido à existência do controle homeostático que mantém as concentrações plasmáticas adequadas mesmo quando as reservas se encontram debilitadas[19,20]. Nesse contexto, a avaliação da reserva hepática desta vitamina oferece maior fidedignidade e eficácia para a avaliação do EN da vitamina A.

Considerando o aumento da população idosa e das DCV, e a atuação da vitamina A como antioxidante, a nossa hipótese é de que indivíduos falecidos por DCV de etiologia isquêmica apresentem maior comprometimento da reserva hepática de retinol, quando comparada a idosos

falecidos por DCV de outras etiologias, e que apresentem ainda, a magnitude de associação significativa entre a reserva de retinol hepática, peso corporal e hepático.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo analítico do tipo transversal a partir da análise de banco de dados construído por indivíduos necropsiados no Instituto Médico Legal (IML), do Município do Rio de Janeiro, no período do ano de 2010 a 2012.

Foram incluídos no estudo 65 indivíduos de ambos os sexos, independentemente da etnia, com idade igual ou superior a 60 anos, falecidos por DCV, e necropsiados até 48 horas *post morten*. Foram coletadas informações sobre idade, sexo, peso corporal, peso do fígado e o tipo de *causa mortis* por DCV, sendo considerada como causa básica de óbito aquela descrita pelo legista na certidão.

O peso corporal foi obtido antes da necropsia, através de balança horizontal específica para tal procedimento da marca Filizola ® com capacidade máxima de 300 kg. O peso do fígado também foi obtido por ocasião da necropsia através da balança específica Toledo com capacidade máxima de 5 kg.

A coleta de amostra de fígado foi realizada pelos técnicos do IML, devidamente treinados, em indivíduos submetidos à necropsia em 3 turnos semanais de plantões de 6 horas, em dias da semana alternados e incluindo 1 (um) dia do final de semana e plantão no horário noturno, em duas das salas de procedimentos de necropsia do IML/RJ, escolhidas aleatoriamente a cada plantão. Por ocasião da necropsia, através da abertura da cavidade abdominal utilizando faca de necropsia e tesoura de Mayo, o fígado foi exposto e posteriormente foi retirada amostra de aproximadamente 2 gramas do mesmo. As amostras foram identificadas e armazenadas em freezer a uma temperatura igual ou menor a – 20º C até o momento da quantificação do retinol hepático.

Para a quantificação, as amostras hepáticas foram homogeneizadas com solução de glicerol a 50% em água destilada e tratadas conforme recomendações de Flores et al[21]. A determinação da concentração hepática de retinol foi realizada pelo método de cromatografia líquida de alta eficiência com detector ultravioleta (CLAE-UV), segundo técnica descrita por Hess et al[22]. O método consiste na extração de retinol com hexano, após saponificação. A seguir,

por meio de centrifugação, separou-se a fase orgânica (sobrenadante) e evaporou-se o extrato de solvente com gás inerte (nitrogênio), redissolvendo o resíduo em metano. Após essas etapas, injetou-se a solução redissolvida na coluna do cromatógrafo, registrando a área de pico cromatográfico e o tempo de retenção de cada composto identificado pelo aparelho. Determinou-se a concentração de retinol utilizando os dados obtidos no gráfico da curva padrão, correlacionando a área de pico cromatográfico versus a quantidade de soluto injetado na coluna. Visto que o retinol não é padrão primário, a padronização dependeu da determinação da concentração de uma solução de acetato de retinol em metanol, que foi elaborada a partir da construção de uma curva padrão, segundo os procedimentos do controle de qualidade recomendados pelo Grupo Internacional Consultor de Vitamina A (IVACG)[23].

As concentrações de retinol hepático (RH) foram classificadas com base na proposta de Olson et al[24] como adequado, quando os valores foram iguais ou superiores a 20μg/g, e inadequado, quando os valores foram inferiores a 20μg/g.

A distribuição das variáveis foi identificada como não normal pelo teste de Kolgomorov-Smirnov. Foi realizada análise descritiva das variáveis como medida de tendência central e dispersão. As comparações múltiplas das variáveis numéricas entre os grupos de causa mortis foram realizadas pela análise de variância de *Kruskal Wallis*. O teste não paramétrico de *Mann-Whitney* foi usado para comparar as variáveis numéricas entre dois grupos. Com base nos valores de reserva hepática de vitamina A, a amostra foi dividida em quartis para efeito da comparação da idade, peso corporal e peso do fígado, por meio do teste de Kruskall Wallis, seguido, quando apropriado, do teste de *Mann-Whitney*. As correlações entre as variáveis numéricas foram testadas por meio do coeficiente de *Spearman*. A associação entre variáveis categóricas foi realizada por meio do Teste qui-quadrado ($X^2$), sendo calculada também a razão de chances (OdsRatio). As análises foram realizadas no programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) *for Windows* versão 20.0. O nível de significância adotado foi de 5% ($p<0,05$).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do IML do Rio de Janeiro (n$^{0}$0351.2713.000.555), e por tratar-se de óbitos que necessitavam de investigação para a determinação da causa *mortis*, a presente pesquisa enquadrou-se nos casos em que se justifica a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

**RESULTADOS**

Os tipos de causas básicas de óbito coletadas foram estudadas segundo grupamento de Classificação Internacional de Doenças, 10ª Revisão (CID-10)[25] e classificadas em grupo: G1 – Doenças Isquêmica do Coração [CID-10: I20 a I25]; G2 - Doenças Cerebrovasculares [CID-10: I60 a I69]; G3 - Outras Formas de Doença do Coração (tais como doenças reumáticas não infecciosas, cardiopatias, insuficiência cardíaca e hipertensão) [CID-10: I05.0 a I08.9 e I10 a I15.9 e I24 e I31.2 a I31.9 e I34 a I37.9 e I39 a I39.4 e I42 a I51.9]; e G4 - Doenças Infecciosas do Coração (como endocardite, miocardite, pericardite derivadas ou não da doença reumática) [CID: I09.0 a I09.9 eI30.0 a I30.9 e I30.0 a I31.1e I32.0 a I33.9 eI38 e I39.8 a I41.8].

Um total de 65 idosos foi incluído no estudo, sendo 34 pacientes do sexo masculino (52,3%). A mediana da idade foi de 64 anos (60 - 85), sendo que 90,8% da amostra encontravam-se na faixa de 60 a 69 anos (Tabela 1).

Em relação a frequência dos grupos de DCV, foi observado 44,6% (n= 29) dos indivíduos no G1, 29,2% (n=19) no G2, 18,5% (n=12) no G3, e 7,7% no G4. A inadequação da reserva de retinol hepático foi observada em 20% (n=13) dos indivíduos avaliados (Tabela 1), sendo observado ainda que 100% (n= 13) destes apresentavam idade entre 60 a 69 anos, e que 84,6% (n=11) eram do sexo masculino e pertencentes ao G1. Nenhum indivíduo dos grupos G3 e G4 apresentou reserva inadequada de retinol hepático (Tabela 2).

**Tabela 1.** Frequência de distribuição das variáveis demográficas, clínicas e bioquímica em frequência, medianas e valores mínimos e máximos, da amostra total.

| Variáveis | Frequência (n=65)<br>% (n) |
|---|---|
| **Idade** | |
| 60 a 69 anos | 90,8 (59) |
| >70 anos | 9,2 (06) |
| **Sexo** | |
| Masculino | 52,3 (34) |
| Feminino | 47,7 (31) |
| **Causa Mortis** | |
| G1 | 44,6 (29) |
| G2 | 29,2 (19) |
| G3 | 18,5 (12) |
| G4 | 7,7 (05) |
| **Retinol hepático** | |
| Adequado | 80,0 (52) |
| Inadequado | 20,0 (13) |
| **Variáveis** | **Mediana (mínimo - máximo)** |
| **Idade (anos)** | 64 (60 - 85) |
| **Retinol hepático (µg)** | 101,3 (7,0 - 366,9) |
| **Peso corporal (kg)** | 65 (23,3 - 96,6) |
| **Peso hepático (g)** | 1500 (1050 - 2500) |

G1: Doença Isquêmica do Coração; G2: Doenças Cerebrovasculares; G3: Outras doenças do coração; G4: Doenças Infecciosas do coração.

**Tabela 2.** Frequência das variáveis demográficas, clínicas e bioquímica em frequência, medianas e valores mínimos e máximos, da amostra com inadequação de retinol hepático.

| | **Amostra com inadequação de retinol hepático** |
|---|---|
| **Variáveis** | **Frequência (n=13)**<br>**% (n)** |
| **Idade** | |
| 60 a 69 anos | 100 (13) |
| >70 anos | --- |
| **Sexo** | |
| Masculino | 84,6 (11) |
| Feminino | 15,4 (02) |
| **Causa Mortis** | |
| G1 | 84,6 (11) |
| G2 | 15,4 (02) |
| **Variáveis** | **Mediana (mínimo - máximo)** |
| **Idade (anos)** | 64 (60 - 67) |
| **Retinol hepático (µg)** | 12,2 (7,0 - 18,5) |
| **Peso corporal (kg)** | 75 (46 - 96,6) |
| **Peso hepático (g)** | 1940 (1150 - 2500) |

G1: Doença Isquêmica do Coração; G2: Doenças Cerebrovasculares.

Foi observado que os homens apresentaram menor mediana de retinol hepático ($p$=0,016), e maior mediana do peso corporal ($p$=0,050) quando comparado as mulheres. Não foram encontradas diferenças significativas entre os sexos e faixas etárias nos grupos de *causa mortis* por DCV, indicando que o fator predominante para a diminuição ou aumento da reserva hepática de retinol, peso corporal ou hepático está mais relacionado a etiologia da doença associada (Tabela 3).

Na análise de comparação múltipla foi evidenciada diferença significativa entre as medianas de retinol hepático dos grupos ($p$=0,000), observando-se ainda, que o G1 apresentou menor mediana quando comparada aos grupos G2 ($p$=0,012) e G3 ($p$=0,000), e que G3 apresentou maior mediana quando comparada ao G2 ($p$=0,007) e G4 ($p$=0,002) (Tabela 4). Não foi encontrada diferença significativa entre os grupos em relação ao peso corporal e hepático ($p$=0,645; $p$=0,429, respectivamente).

**Tabela 3.** Medianas da reserva hepática de retinol, peso corporal e hepático segundo as características de cada grupo de *causa mortis* por DCV.

| | | Retinol Hepático (µg) | *p* | Peso Corporal (kg) | *p* | Peso hepático (g) | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Amostra total** | **Idade** | | | | | | |
| | 60 a 69 anos | 111,3 (56,1 - 203,5) | 0,903 | 66,5 (24,4 - 96,6) | 0,423 | 1625 (1100 - 2500) | 0,423 |
| | >70 anos | 83,1 (7,0 - 366,9) | | 65 (23,3 - 85) | | 1500 (1100 - 2300) | |
| | **Sexo** | | | | | | |
| | Masculino | 83,1 (7 - 337) | 0,016* | 70,0 (23,3 - 96,6) | 0,050* | 1820 (1050 - 2500) | 0,159 |
| | Feminino | 129,0 (18,5 - 366,9) | | 54,2 (24,4 - 94) | | 1350 (1100 - 2300) | |
| **G1** | **Idade** | | | | | | |
| | 60 a 69 anos | 36,8 (7,01 - 294,30) | 0,542 | 70,0 (26,6 - 96,6) | 1,000 | 1810 (1100 - 2500) | 0,529 |
| | >70 anos | 88,7 (56,06 - 121,28) | | 59,2 (33,3 - 85,0) | | 1900 (1500 - 2300) | |
| | **Sexo** | | | | | | |
| | Masculino | 15,4 (7,01 - 254,16) | 0,092 | 70,0 (31,1 - 96,6) | 0,111 | 1850 (1150 - 2500) | 0,225 |
| | Feminino | 58,6 (18,47 - 294,30) | | 46,0 (26,6 - 94,0) | | 1400 (1100 - 2300) | |
| **G2** | **Idade** | | | | | | |
| | 60 a 69 anos | 128,9 (12,2 - 347,8) | 1,000 | 74,0 (27,7 - 92,0) | 0,140 | 1850 (1100 - 2300) | 0,234 |
| | >70 anos | 152,4 (101,3 - 203,5) | | 44,2 (23,2 - 65,0) | | 1275 (1050 -1500) | |
| | **Sexo** | | | | | | |
| | Masculino | 143,3 (12,2 - 337,0) | 1,000 | 76,9 (23,3 -92,0) | 0,904 | 2000 (1050 - 2300) | 0,778 |
| | Feminino | 115,1 (18,5 - 347,8) | | 69 (28,8 - 88,6) | | 1600 (1100 - 2300) | |
| **G3** | **Idade** | | | | | | |
| | 60 a 69 anos | 294.3 (73,6 - 366,9) | | 54,0 (30,0 - 92,0) | | 1350 (1300 - 2300) | |
| | >70 anos | | | | | | |
| | **Sexo** | | | | | | |
| | Masculino | 171,1 (101,3 - 240,9) | 0,182 | 60,5 (56,0 - 65,0) | 0,364 | 1450 (1400 - 1500) | 0,485 |
| | Feminino | 321,1 (73,6 - 399.9) | | 54,0 (30,0 - 92,0) | | 1350 (1300 - 2300) | |
| **G4** | **Idade** | | | | | | |
| | 60 a 69 anos | 101,3 (36,9 - 240,5) | | 55,0 (24,4 - 86,0) | | 1375 (1100 - 2150) | |
| | >70 anos | | | | | | |
| | **Sexo** | | | | | | |
| | Masculino | 203,5 (36,9 - 240,5) | 0,800 | 65 (56 -86) | 0,200 | 1400 (1050 - 2150) | 0,800 |
| | Feminino | 101, 3 (73,6 - 128,9) | | 39,2 (24,4 - 54,0) | | 1225 (1100 - 1350) | |

*Valores com significância estatística ($p \leq 0,05$). Teste Mann-Whitney; G1: Doença Isquêmica do Coração; G2: Doenças Cerebrovasculares; G3: Outras doenças do coração; G4: Doenças Infecciosas do coração.

**Tabela 4.** Comparações da reserva de retinol hepático segundo tipos de *causa mortis* por DCV.

| Grupos | Mediana de RH (µg) | Min | Máx | Comparações significativas | *p* |
|---|---|---|---|---|---|
| **G1** | 56,06 | 7,01 | 294,30 | G1 X G2 | 0,012 |
| **G2** | 128,99 | 12,23 | 347,80 | G1 X G3 | 0,000 |
| **G3** | 294,30 | 73,57 | 366,91 | G2 X G3 | 0,007 |
| **G4** | 128,99 | 36,97 | 240,47 | G3 X G4 | 0,0017 |

Teste Mann-Whitney ($p < 0,05$); G1: Doença Isquêmica do Coração; G2: Doenças Cerebrovasculares; G3: Outras doenças do coração; G4: Doenças Infecciosas do coração. RH: Retinol hepático

Na avaliação da correlação entre o peso corporal e hepático observou-se correlação positiva e significativa entre o peso corporal e hepático dos indivíduos ($p$<0,0001). A reserva hepática de retinol foi dividida em quartis, conforme demonstrado na tabela 5. Foi observado que indivíduos com maior peso corporal e hepático apresentaram menor reserva de retinol hepático, com diferenças significativas entre os Quartis 1 e 3 ($p$=0,015; $p$=0,011, respectivamente). Quando considerada a idade observou-se que os indivíduos mais velhos apresentaram menor reserva de retinol hepático, com diferença significativa entre os Quartis 1 a 4 ($p$=0,012), e entre os Quartis 3 e 4 ($p$=0,004) (Tabela 5). Esses resultados indicam que, na amostra estudada, quanto menor a reserva de retinol hepático maior a idade, o peso corporal, e o peso hepático.

Foi observada associação significativa entre reserva hepática de retinol inadequada e falecimento por DCV isquêmica (G1) (p=0,001) e por outras doenças do coração (G3) ($p$=0,055), e razão de chances de 10,38 para ocorrência de inadequação de reserva no G1, e de 1,32 no G3. Não foi evidenciada associação significativa entre a reserva inadequada e os grupos G2 ($p$=0,220) e G4 ($p$=0,245).

**Tabela 5.** Comparação do peso corporal, hepático e idade segundo os quartis de reserva de retinol hepático.

| | **Quartil 1** (7,0 – 36,8µg/g) (n=16) | **Quartil 2** (36,81 – 101,28µg/g) (n=17) | **Quartil 3** (101,29 – 254,16µg/g) (n=18) | **Quartil 4** (254,17 – 366,9µg/g) (n=14) |
|---|---|---|---|---|
| **PC (kg)** | 70 (30,1 - 96,6)* | 65 (26,6 - 94) | 56 (23,3 - 82,6) | 65 (28,8 - 92) |
| **PH (g)** | 1860 (1150 - 2500)£ | 1360 (1200 - 2300) | 1400 (1050 - 2150) | 1350 (1300 - 2300) |
| **ID (anos)** | 65 (60 - 67)¢ | 66 (60 - 85) | 65 (60 - 85)° | 61 (60 - 65) |

Teste Mann-Whitney ($p < 0,05$); PC: peso corporal; PH: peso hepático; ID: idade; *$p < 0,05$ quartil 1 vs. quartil 4; £$p < 0,05$ quartil 1 vs. quartil 4; ¢$p < 0,05$ quartil 1 vs. quartil 4; °$p < 0,05$ quartil 3 vs. quartil 4.

**DISCUSSÃO**

Os dados encontrados no presente estudo indicaram que dentre as DCV avaliadas, a DCV de etiologia isquêmica, mostrou importante relação com a inadequação da reserva hepática de retinol, assim como o aumento do peso corporal e hepático, principalmente nos homens idosos de 60 a 69 anos.

Os dados sobre sexo e faixa etária encontrados no presente estudo corroboram com os publicados por Martins e colaboradores[26], realizado com indivíduos com dor torácica, que identificou a hipertensão arterial sistêmica (HAS) como o fator de risco mais prevalente (65%), sendo mais presente no sexo masculino (66,2%); e demonstrando aumento do número de fatores de risco cardiovasculares com a idade, principalmente nas faixas etárias de 60 a 69 e 70 a 79 anos. Em estudo americano multiétnico de aterosclerose[27], também observou-se que o sexo masculino e a idade eram preditores independentes de falência cardíaca.

Chaimowicz et al[28], a partir de dados coletados pelo Ministério da Saúde em 2010, indicaram que as doenças isquêmicas do coração, eram a primeira causa de óbito entre idosos de 65 a 69 anos, enquanto as doenças cerebrovasculares se encontravam como as mais prevalentes em idosos de 80 anos ou mais, corroborando com os achados encontrados. Os autores também detalham maior prevalência do sexo masculino (62,1%) no grupo falecido por DCV isquêmica, o que segundo o autor, pode ser explicado, por diferenças sociais entre os sexos que sugerem maior acolhimento e presença das mulheres nos programas de Atenção Básica oferecidos no país.

No que concerne a avaliação da reserva de retinol hepática, os resultados de inadequação encontrados são relevantes considerando que a OMS estabelece como problema de saúde pública grave, prevalência igual ou maior a 20% de inadequação, segundo avaliação sérica da vitamina A[29]. Assim, os resultados deste estudo que evidenciaram 20% de inadequação obtido mediante a utilização do método padrão ouro para avaliação do EN da vitamina A, sugere inadequação sérica desse nutriente, exponencialmente maior nessa população. Esse dado se torna ainda mais preocupante se considerarmos que a inadequação do consumo é o principal fator etiológico relacionado ao desenvolvimento da DVA. Estudo que objetivou estimar a prevalência de ingestão inadequada de micronutrientes entre adultos brasileiros, demostrou que a magnitude da inadequação de consumo de micronutrientes no Brasil foi muito elevada, com a vitamina A apresentando 78% de inadequação, em todas as regiões estudadas, tanto em áreas urbanas como rurais[30,31].

A inadequação da reserva de retinol hepático encontrada no presente estudo se associa com dados apresentados em estudos anteriores. Apesar de não ter sido evidenciada em estudos que avaliaram a reserva hepática de retinol[32,33,34], a diferença entre os sexos foi demonstrada em estudos de consumo alimentar como o de Fisberg et al[35], que verificou inadequação de 68 e 83% em mulheres e homens, respectivamente, prevendo assim uma menor concentração sérica e hepática da vitamina A no sexo masculino. Resultados semelhantes foram encontrados na mesma região onde foi realizado o presente estudo[36,37].

A literatura sobre a avaliação do retinol hepático em população tão específica é escassa. Entretanto, apesar de não terem como principal objetivo a avaliação da população idosa acometida por DCV, estudos anteriores como o de Hoppner et al[32] no Canadá, identificou a partir da avaliação da reserva hepática de vitamina A em adultos de 51 a 60 anos, diminuição gradativa desta com o aumento da idade, prioritariamente encontrada nos idosos mais jovens (61 a 79 anos).

Mitchel et al[38] observaram resultados semelhantes em americanos quando comparadas as reservas hepáticas de vitamina A de indivíduos de 61 a 70 anos com as reservas de indivíduos com 51 a 60 anos e 71 a 80 anos. Nesse mesmo estudo, houve maior percentual (21,0%), de reserva deficiente nos indivíduos falecidos por DCV quando comparada ao percentual apresentado pelos falecidos por outras causas (17,2%), corroborando os dados do presente estudo.

Ramalho e colaboradores[39] avaliaram a reserva hepática de retinol em indivíduos adultos falecidos por diversas causas no município do Rio de Janeiro e demonstraram que aqueles falecidos por DCV, apresentaram maior depleção da reserva hepática quando comparados com aqueles falecidos por outras doenças crônicas não transmissíveis e por mortes violentas. Dentre os indivíduos falecidos por DCV, 38,0% apresentaram inadequação de reserva hepática desse nutriente e dentre esses, 100% haviam falecidos por DCV de etiologia isquêmica. Além disso, os autores observaram que, de maneira geral, os mais acometidos pelas DCV foram os adultos na faixa etária mais elevada. Tais dados corroboram com os achados do presente estudo, e sustentam a hipótese de que o processo de envelhecimento pode causar prejuízo da reserva de retinol mais expressivo na DCV.

Esta nova perspectiva encontrada na população senescente é amparada por extensa literatura que demonstra maior demanda de nutrientes antioxidantes no desenvolvimento e tratamento de DCV de etiologia isquêmica[40,41], além da diminuição progressiva da capacidade de

reserva da vitamina A com a idade[42]. O estudo de Sundboom e Olson[42] demonstrou que a deposição em forma micelar de éster de retinila no fígado foi inversamente relacionada com a idade em ratos, o que corrobora com os resultados encontrados segundo a avaliação por quartil.

Além das alterações relacionadas ao prejuízo no armazenamento da vitamina A citadas anteriormente, deve-se considerar que fatores relacionados ao envelhecimento cardíaco como alteração funcional, estrutural, celulares, tanto em nível vascular como cardíaco, e o prejuízo da resposta da superóxido desmutase e da biodisponibilidade do óxido nítrico, contribuem conjuntamente para o aumento do estresse oxidativo na senescência, que em longo prazo, pode estar relacionado com uma menor reserva hepática de vitamina A[9].

A relação de maior demanda de vitamina A com o aumento do estresse oxidativo evidenciado durante a DCV isquêmica, foi demonstrada anteriormente por estudos que mostraram associação entre baixa concentração sérica de vitamina A e seus precursores, como o betacaroteno, com o diagnóstico de aterosclerose carotídea sintomática e assintomática[43,44,45]. Estes resultados, sustentados pela ação expressiva da vitamina A na diminuição da peroxidação lipídica[11], podem explicar as menores medianas de retinol hepático encontradas nos grupos G1 e também no G2, considerando que cerca de 85% dos acidentes vasculares cerebrais (AVC) são causados por AVCs de origem isquêmica[46].

Nesse sentido, é importante considerar que a comprovada ativação da via de sinalização do ácido retinóico, durante ou após os processos isquêmicos, tem influenciado na maior ativação dos seus genes alvos, proliferação de células envolvidas na remodelação cardíaca e diminuição da resposta inflamatória e ao dano isquêmico tecidual cardiovascular e cerebral[47,48,49,50]. Tais achados, sinalizam a importância do papel coadjuvante da vitamina A no controle e tratamento da DCV isquêmica.

Considerando os eventos evidenciados post mortem, o edema corporal cadavérico pode tornar a utilização do peso corporal falha para a avaliação do estado nutricional, sobretudo se tratando de indivíduos cardiopatas. Entretanto, estudos demonstram que o fígado, ao contrário do observado em outros órgãos, não sofre alteração de peso após a morte, no período considerado pelo estudo. Além disso, as correlações positivas evidenciadas entre o peso hepático e o peso corporal, altura e índice de massa corporal[51, 52], valorizam a utilização da desses marcadores associados, corroborando com o achado do presente estudo em relação à correlação de peso corporal e hepático.

A relação entre a reserva hepática de retinol e o peso corporal encontrada em nosso estudo, está de acordo com o achado de Bento[53], que demonstrou redução significativa das concentrações séricas de retinol de acordo com o aumento do peso corporal e do índice de massa corporal ($p$< 0,001). Foi concluído que a inadequação do estado nutricional de vitamina A esteve associada ao excesso de peso corporal e que este pode representar uma causa importante de depleção desse nutriente, além de considerar a DVA como fator agravante do aumento da adiposidade corporal. Corrobora ainda com os achados de Laillou et al[54], que demonstraram a associação do valor marginal de vitamina A com o sobrepeso e obesidade, em mulheres vietnamitas.

O papel da vitamina A na regulação da resposta inflamatória em doenças de baixo grau de inflamação, como a obesidade, é bem estabelecida. Estudos evidenciaram que a DVA está associada com a inadequação das respostas dos linfócitos Th1 e Th2, além de estar associada ao aumento da expressão de leptina, que provocam aumento e diminuição da produção de citosinas pró e anti-inflamatórias, respectivamente[55,56].

A vitamina A também atua na regulação do peso corporal estimulando a mitocondriogênese, a termogênese do tecido adiposo marrom mediada pela proteína desacopladora UCP1, e a apoptose no tecido adiposo branco após a sua suplementação[18,57,58]. Essas evidências sustentam a hipótese do controle inadequado do peso corporal em indivíduos com DVA.

Além disso, o ganho de peso evidenciado frequentemente nas DCV, apresenta relação bem estabelecida com estímulo ao acúmulo de gordura visceral relacionado à esteatose hepática[59]. Apesar de não ter sido avaliada a presença da gordura hepática no presente estudo, pode-se inferir que a esteatose hepática, uma comorbidade frequente na DCV, poderia estar presente nesses indivíduos, relacionando-se ao aumento do peso corporal e hepático. Considerando este panorama, resultados semelhantes foram encontrados por Chaves et al[60], que mostraram uma prevalência de 67,5% de inadequação da reserva de retinol hepático em indivíduos obesos classe 3, além de mostrar uma associação negativa entre a gravidade histológica da doença hepática não alcóolica encontrada e a concentração do retinol hepático.

O presente estudo apresenta algumas limitações como o fato de não ter considerado possíveis agravos hepáticos, dada a utilização exclusiva da causa básica de morte para o seu desenvolvimento.

A partir dos achados apresentados, conclui-se que a DCV de etiologia isquêmica, e o aumento do peso corporal e hepático estão relacionados com maior comprometimento da reserva hepática de retinol na população idosa, principalmente nos homens idosos de 60 a 69 anos. Deve-se ressaltar o ineditismo do trabalho, a partir de tal metodologia em idosos com diferentes tipos de DCV e, considerando que a população idosa não é classificada como grupo de risco para o desenvolvimento da deficiência de vitamina A, os resultados sugerem cautela quanto ao acompanhamento desses indivíduos em vida, entendendo que a adequação do estado nutricional da vitamina A pode ser coadjuvante no tratamento das DCV.

**REFERÊNCIAS**

1.WHO, World Health Organization, **World Health Statistics 2015. Part II: Global health indicators.** World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2015a.

2. BRASIL. Ministério da Saúde, DATASUS: Informações em Saúde: Ministério da Saúde, **Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM)**, 2010. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt09uf.def. Acesso em: 13, jul, 2014.

3. IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa Nacional de Saúde 2013. Percepção de estado de saúde, estilo de vida e doenças crônicas.** IBGE, Rio de Janeiro, 2014. Disponível em: http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv91110.pdf. Acesso em: 16, set, 2015.

4. WHO, World Health Organization. **Active Ageing – A Policy Framework.** A contribution of the World Health Organization to the Second United Nations World Assembly on Ageing. World Health Organization, Madri, Spain, p. 4, 2002.

5. GBD, Global Burden of Disease Study. **Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013**. Lancet, v. 385, n. 9963, p. 117-71, 2015.

6. MORAN, A. E. et al. **1990-2010 global cardiovascular disease atlas**. Glob Heart, v. 9, n. 1, p. 3-16, 2014.

7. BRASIL. Ministério da Saúde, DATASUS: Informações em Saúde: Ministério da Saúde, **Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM**), 2011. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt09uf.def. Acesso em: 13, jul, 2014.

8. AIKAWA, M.; LIBBY, P. **The vulnerable atherosclerotic plaque: pathogenesis and therapeutic approach.** Cardiovasc Pathol, v. 13, n. 3, p. 125-38, 2004.

9. WU, J. et al. **The role of oxidative stress and inflammation in cardiovascular aging.** Biomed Res Int, v. 2014, p. 615312, 2014.

10. BUTTARI, B.; PROFUMO, E.; RIGANÒ, R. **Crosstalk between red blood cells and the immune system and its impact on atherosclerosis.** Biomed Res Int, v. 2015, p. 616834, 2015.

11. TESORIERE, L. et al. **Antioxidant reactions of all-trans retinol in phospholipid bilayers: effect of oxygen partial pressure, radical fluxes, and retinol concentration**. Arch Biochem Biophys, v. 343, n. 1, p. 13-8,1997.

12. RELEVY, N. Z. et al. **Vitamin A-deficient diet accelerated atherogenesis in apolipoprotein E(-/-) mice and dietary β-carotene prevents this consequence**. Biomed Res Int, v. 2015, p. 758723, 2015.

13. BRAZIONIS, L. et al. **Plasma retinol: a novel marker for cardiovascular diseasemortality in Australian adults.** Nutr Metab Cardiovasc Dis, v. 22, n. 10, p. 914-20, 2012.

14. BRASIL. Ministério da Saúde. **VIGITEL Brasil 2014: Vigilância de fatores de risco para doenças crônicas por inquérito telefônico.** Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/abril/15/PPT-Vigitel-2014-.pdf. Acesso em: 13, jul, 2014.

15. ABESO, Associação Brasileira para o Estudo de Obesidade e Síndrome Metabólica. **Mapa da Obesidade.** Disponível em: http://www.abeso.org.br/atitude-saudavel/mapa-obesidade Acesso: 24, set, 2015.

16. ZALESIN, K. C. et al. **Impact of obesity on cardiovascular disease**. Med Clin North Am, v. 95, n. 5, p. 919-37, Sep 2011.

17. APOSTOLOPOULOS, V. et al. **The complex immunological and inflammatory network of adipose tissue in obesity.** Mol Nutr Food Res, Sep 2015.

18. JEYAKUMAR, S. M.; VAJRESWARI, A. **Vitamin A as a key regulator of obesity & its associated disorders: Evidences from an obese rat model.** Indian J Med Res, v. 141, n. 3, p. 275-84, Mar 2015.

19. TANUMIHARDJO, S. A. **Vitamin A: biomarkers of nutrition for development**. Am J Clin Nutr, v. 94, n. 2, p. 658S-65S, 2011.

20. ALAPATT, P. et al. **Liver retinol transporter and receptor for serum retinol-binding protein (RBP4)**. J Biol Chem, v. 288, n. 2, p. 1250-65, 2013.

21. FLORES, H.; RAMALHO R.A.; RIBEIRO, A. R. P. **Intrahepatic Distribution of Vitamin A in Humans and Rats.** International Journal for Vitamin and Nutrition Research; Inglaterra, v. 58, n.0, p. 276-280, 1989.

22. HESS, D. et al. **Simultaneous determination of retinol, tocopherols, carotenes and lycopene in plasma by means of high-performance liquid chromatography on reversed phase**. Int J Vitam Nutr Res, v. 61, n. 3, p. 232-8, 1991.

23. ARROYAVE, G. et al. **Biochemical Methodology for the assessment of vitamin A status.** International Vitamin A Consultative Group. Washington, The Nutrition Foundation, 1982

24. OLSON, J. A.; GUNNING, D.; TILTON, R. **The distribution of vitamin A in human liver.** Am J Clin Nutr, v. 32, n. 12, p. 2500-7,1979.

25. WHO, World Health Organization. **International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (ICD-10)-2015**. World Health Organization, versão 2015, 2015.

26. MARTINS L.N. et al. **Prevalência dos Fatores de Risco Cardiovascular em Adultos Admitidos na Unidade de Dor Torácica em Vassouras, RJ.**Rev Bras Cardiol; 24(5):299-307, 2011.

27. CHAHAL, H. et al. **Heart failure risk prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis.** Heart, 2014.

28. CHAIMOWICZ, F. **Saúde do Idoso**. Belo Horizonte: NESCON UFMG: cap 3, p 32., 2013.

29. WHO, World Health Organization. **Indicators for assessing vitamin A deficiency and their application in monitoring and evaluating intervention programmes**. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1996.

30. IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: Análise do Consumo Alimentar Pessoal no Brasil.** IBGE, Ministério da Saúde, 2011.

31. ARAÚJO, M. C. et al. **Macronutrient consumption and inadequate micronutrient intake in adults.** Rev Saude Publica, v. 47 Suppl 1, p. 177S-89S, 2013.

32. HOPPNER, K. et al**. Survey of liver vitamin A stores of Canadians**. Can Med Assoc J, v. 99, n. 20, p. 983-6, 1968.

33. FLORES, H.; DE ARAÚJO, C. R. **Liver levels of retinol in unselected necropsy specimens: a prevalence survey of vitamin A deficiency in Recife, Brazil**. Am J Clin Nutr, v. 40, n. 1, p. 146-52, 1984.

34. OLSON, J. A.; GUNNING, D. B.; TILTON, R. A. **Liver concentrations of vitamin A and carotenoids, as a function of age and other parameters, of American children who died of various causes.** Am J Clin Nutr, v. 39, n. 6, p. 903-10, 1984.

35. FISBERG, R. M. et al. **Inadequate nutrient intake among the Brazilian elderly: National Dietary Survey 2008-2009**. Rev Saude Publica, v. 47 Suppl 1, p. 222S-30S, 2013.

36.TINÔCO, A.L.A. **Caracterização do padrão alimentar, da ingestão de energia e nutrientes da dieta de idosos de um município da Zona da Mata Mineira.** Rev. Bras. Geriatr. Gerontol. v.10 n.3, Rio de Janeiro, 2007.

37. MORIMOTO, J.M. **Ingestão habitual de nutrientes por adultos e idosos residentes no município de São Paulo**. Tese (Doutorado em Nutrição em Saúde Pública) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, 2011. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6138/tde-01032011-133044/>. Acesso em: 12, jul, 2014.

38. MITCHELL, G. V.; YOUNG, M.; SEWARD, C. R. **Vitamin A and carotene levels of a selected population in metropolitan Washington, D. C.** Am J Clin Nutr, v. 26, n. 9, p. 992-7, Sep 1973. ISSN 0002-9165.

39. RAMALHO A., et al; **Vitamin A liver store: a case-control study**. Int J FoodSciNutr. 2008, Maio; 59(3):202-10.

40. KODENTSOVA, V. M.; VRZHESINSKAIA, O. A.; MAZO, V. K. **Vitamins antioxidative stress**. Vopr Pitan, v. 82, n. 3, p. 11-8, 2013.

41. DESAI, C. K. et al. **The role of vitamin supplementation in the prevention of cardiovascular disease events.** Clin Cardiol, v. 37, n. 9, p. 576-81, 2014.

42. SUNDBOOM, J.; OLSON, J. A. **Effect of aging on the storage and catabolism of vitamin A in mice.** Exp Gerontol, v. 19, n. 4, p. 257-65, 1984.

43. RICCIONI, G. et al. **Plasma antioxidants and asymptomatic carotid atherosclerotic disease**. Ann Nutr Metab, v. 53, n. 2, p. 86-90, 2008. ISSN 1421-9697.

44._____. **Relationship between plasma antioxidant concentrations and carotid intima-media thickness: the Asymptomatic Carotid Atherosclerotic Disease In Manfredonia Study**. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, v. 16, n. 3, p. 351-7, 2009.

45._____. **Carotenoids and asymptomatic carotid atherosclerosis.** J Biol Regul Homeost Agents, v. 24, n. 4, p. 447-52, 2010.

46. SBDCV. Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares. **Doenças Cerebrovasculares.** Disponível em: < http://www.sbdcv.org.br/publica_avc.asp>. Acesso em: 02, jan, 2016.

47. YANG, Y. et al. **Effect of all-trans retinoic acid on cerebral ischemia injury and regulatory T cell accounts in stroke mice**. Xi Bao Yu Fen ZiMian Yi XueZaZhi, v. 30, n. 5, p. 458-61, 2014.

48. BILBIJA, D. et al. **Retinoic acid signallingis activated in the postischemic heart and may influence remodelling**. PLoS One, v. 7, n. 9, p. e44740, 2012.

49._____. **Expression of retinoic acid target genes in coronary artery disease**. Int J Mol Med, v. 33, n. 3, p. 677-86, 2014.

50. KIM, J. H. et al. **All-trans-retinoic acid rescues neurons after global ischemia by attenuating neuroinflammatory reactions.** Neurochem Res, v. 38, n. 12, p. 2604-15, 2013.

51. GRANDMAISON G.L. et al. **Organ weight in 684 adult autopsies: new tables for a Caucasoid population.** Forensic Sci Int. v.119, p.149-54, 2001.

52. VADGAMA D.K et al**. Autopsy Study of organ weights in relation do body weight and body length of adult cases in Jamnagar region**. J Indian Acad Forensic Med. V. 36, n.3, p.238-241, 2014.

53. BENTO, C. **Deficiência de vitamina A está associada ao índice de massa corporal e adiposidade corporal em mulheres**. Dissertação de Mestrado em Nutrição; Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil, 2013.

54. LAILLOU, A. et al. **Intra-individual double burden of overweight and micronutrient deficiencies among Vietnamese women.** PLoS One, v. 9, n. 10, p. e110499, 2014.

55. CANTORNA, M. T.; NASHOLD, F. E.; HAYES, C. E. **In vitamin A deficiency multiple mechanisms establish a regulatory T helper cell imbalance with excess Th1 and insufficient Th2 function.** J Immunol, v. 152, n. 4, p. 1515-22, 1994.

56. GARCÍA, O. P. **Effect of vitamin A deficiency on the immune response in obesity**. Proc Nutr Soc, v. 71, n. 2, p. 290-7, 2012.

57. MERCADER, J.; PALOU, A.; BONET, M. L. **Induction of uncoupling protein-1 in mouse embryonic fibroblast-derived adipocytes by retinoic acid**. Obesity (Silver Spring), v. 18, n. 4, p. 655-62, 2010.

58. PRASHANTH, A. et al. **Mitochondriogenesis and apoptosis: possible cause of vitamin A-mediated adipose loss in WNIN/Ob-obese rats**. Nutr Metab (Lond), v. 11, n. 1, p. 45, 2014.

59. WALKER, G. E. et al. **The pathophysiology of abdominal adipose tissue depots in health and disease.** Horm Mol Biol Clin Investig, v. 19, n. 1, p. 57-74, 2014.

60. CHAVES, G. V. et al. **Association between liver vitamin A reserves and severity of nonalcoholic fatty liver disease in the class III obese following bariatric surgery**. Obes Surg, v. 24, n. 2, p. 219-24, 2014.

# 7 CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos conclui-se que:

- Percentual expressivo dos idosos avaliados apresentaram reserva de retinol hepático inadequada;

- DCV de etiologia isquêmica, e o aumento do peso corporal e hepático estão relacionados com maior comprometimento da reserva de retinol hepático na população idosa; principalmente nos idosos homens de 60 a 69 anos.

- A DCV de origem isquêmica apresentou razão de chance 10,38 vezes maior para a ocorrência de inadequação de reserva de retinol hepático.

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A avaliação do estado nutricional da vitamina A realizada no presente estudo, pode contribuir para a investigação da participação de idosos com DCV, sobretudo de etiologia isquêmica, como possível grupo de risco para o desenvolvimento da DVA. Tal achado ressalta a necessidade do acompanhamento do estado nutricional desta vitamina em idosos.

Assim, os dados da presente pesquisa podem subsidiar novas estratégias dietéticas para o melhor controle do estado nutricional da vitamina A, beneficiando não só a população idosa, mas também indivíduos mais jovens acometidos precocemente por esta doença, no que se refere a prevenção e redução do agravamento das DCV.

## 9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


ALAPATT, P. et al. **Liver retinol transporter and receptor for serum retinol-binding protein (RBP4).** J BiolChem,v. 288, n. 2, p. 1250-65, 2013.

ALLAN, L. L. et al. **CD1d and CD1c expression in human B cells is regulated by activation and retinoic acid receptor signaling.** J Immunol, v. 186, n. 9, p. 5261-72, 2011.

APOSTOLOPOULOS, V. et al. **The complex immunological and inflammatory network of adipose tissue in obesity.** Mol Nutr Food Res, 2015.

AUGUSTO, R. A.; COBAYASHI, F.; CARDOSO, M. A. **Associations between low consumption of fruits and vegetables and nutritional deficiencies in Brazilian schoolchildren.**Public Health Nutr,v. 18, n. 5, p. 927-35, 2015.

ARAÚJO, M. C. et al. **Macronutrient consumption and inadequate micronutrient intake in adults.** Rev Saude Publica, v. 47 Suppl 1, p. 177S-89S, 2013.

ARROYAVE, G. et al. **Biochemical Methodology for the assessment of vitamin A status.** International Vitamin A Consultative Group. Washington, The Nutrition Foundation, 1982.

ASHLA A.A. et al. **Genetic analysis of expression profile involved in retinoid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease.** Hepatol Res. 40(6):594-604, 2010.

AYALA A.; MUNOZ M.F.; ARGUELLES S. **Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal.** Oxid Med Cell Longev. 2014.

AZEVEDO, P. S. et al. Ventricular remodeling induced by tissue vitamin A deficiency in rats. **Cell Physiol Biochem,** v. 26, n. 3, p. 395-402, 2010.

BARBOSA, K.B.F. et al .**Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios.** Rev. Nutr., Campinas , v. 23, n. 4, p. 629-643, 2010.

BENTO, C. **Deficiência de vitamina A está associada ao índice de massa corporal e adiposidade corporal em mulheres**. Dissertação de Mestrado em Nutrição; Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil, 2013.

BILBIJA, D. et al. **Retinoic acid signallingis activated in the postischemic heart and may influence remodelling**. PLoS One, v. 7, n. 9, p. e44740, 2012.

_____. **Expression of retinoic acid target genes in coronary artery disease**. Int J Mol Med, v. 33, n. 3, p. 677-86, 2014.

BLANER W.S.; OLSON J.A. **Retinol and Retinoic Acid Metabolism.** In The Retinoids, Biology, Chemistry and Medicine; SPORN M.B., ROBERTS A.B., GOODMAN D.S.; Raven Press: New York, NY, USA, p. 229–256; 1944.

BLOMHOFF R. et al. **Transport and storage of vitamin A.** Science, 250:404; 1990.

BOBBERT, T. et al. **Relation between retinol, retinol-binding protein 4, transthyretin and carotid intima media thickness.** Atherosclerosis**,** v. 213, n. 2, p. 549-51, 2010.

BOLHASSANI, A. **Cancer chemoprevention by natural carotenoids as an efficient strategy.** Anticancer Agents Med Chem, 2015.

BONET M.L. et al. **Opposite effects of vitamin A deficient diet-feeding and retinoic acid treatment on brown adipose tissue UCP1, UCP2 and leptin expression.** J Endocrinol; 166, 511–517, 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Anuário Estatístico de Saúde no Brasil, 2001- Mortalidade.** Ministério da Saúde, 2001. Disponível em: http://www.portal.saude.gov.br. Acesso em: 25, jan, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Indicadores e Dados Básicos de Saúde, Brasil, 2007.** Ministério da Saúde, 2007. Disponível em http://www.portal.saude.gov.br. Acesso em: 25, jan, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria 1395/GM – Política Nacional de Saúde do Idoso. Ministério da Saúde.** Brasil, 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), Dados de 2010.** Ministério da Saúde, DATASUS: Informações em Saúde, 2010. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt09uf.def. Acesso em: 13, jul, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigitel Brasil 2010: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Brasília, 2011a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação de Saúde. Brasil, Brasília, 2011b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), Dados de 2011.** Ministério da Saúde, DATASUS: Informações em Saúde, 2011c. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt09uf.def. Acesso em: 13, jul, 2014.

BRAZIONIS, L. et al. **Plasma retinol: a novel marker for cardiovascular disease mortality in Australian adults.** Nutr Metab Cardiovasc Dis, v. 22, n. 10, p. 914-20, 2012.

BRINKLEY, T. E. et al. **Plasma oxidized low-density lipoprotein levels and arterial stiffness in older adults: the health, aging, and body composition study.** Hypertension**,** v. 53, n. 5, p. 846-52, 2009.

BURRI, B. J.; CHANG, J. S.; NEIDLINGER, T. R. **β-Cryptoxanthin- and α-carotene-rich foods have greater apparent bioavailability than β-carotene-rich foods in Western diets**. Br J Nutr,v. 105, n. 2, p. 212-9, 2011.

CANTORNA, M. T.;et al. **In vitamin A deficiency multiple mechanisms establish a regulatory T helper cell imbalance with excess Th1 and insufficient Th2 function.** J Immunol, v. 152, n. 4, p. 1515-22, 1994.

CAROCHO, M.; FERREIRA, I.C.F.R. **A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives.** Food and Chemical Toxicology, 51, 15. 2013.

CASTELLANI, M. L. et al. **Interrelationship between vitamins and cytokines in immunity.** J Biol Regul Homeost Agents, v. 24, n. 4, p. 385-90, 2010.

CHAIMOWICZ, F. **Saúde do Idoso**. Belo Horizonte: NESCON UFMG: cap 3, p32, 2013.

CHAHAL, H. et al. **Heart failure risk prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis**. Heart, 2014.

CHAVES G.V. et al; **Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with the nutritional status of vitamin A in individuals with class III obesity**. Obes Surg. Apr;18(4):378-85, 2008.

CHAVES, G. V. et al. **Serum retinol and β-carotene levels and risk factors for cardiovascular disease in morbid obesity.** Int J Vitam Nutr Res. Jun;80(3):159-67, 2010.

CHAVES, G. V. et al. **Association between liver vitamin A reserves and severity of nonalcoholic fatty liver disease in the class III obese following bariatric surgery**. Obes Surg, v. 24, n. 2, p. 219-24, 2014.

CLARK, S.F. **The biochemistry of antioxidants revisited**. Nutr Clin Pract.; 17:5-17; 2002.

COOPER, A.D. **Hepatic uptake of chylomicron remnants.** J Lipid Res., 38, 2173–2192, 1997.

COTRIM, H. P. **Doença Gordurosa Não Alcoólica do fígado.** Reunião Monotemática da Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH), 2012. Disponível em: < http://www.sbhepatologia.org.br/artigos?id=45>.

D'AMBROSIO, D. N.; CLUGSTON, R. D.; BLANER, W. S. **Vitamin A metabolism: an**

**update.** Nutrients, v. 3, n. 1, p. 63-103, 2011.

DUMITRESCU, L. et al. **Serum vitamins A and E as modifiers of lipid trait genetics in the National Health and Nutrition Examination Surveys as part of the Population Architecture using Genomics and Epidemiology (PAGE) study.** Hum Genet, v. 131, n. 11, p. 1699-708, 2012.

FELIPE, F. et al. **Modulation of resistin expression by retinoic acid and vitamin A status**. Diabetes, v. 53, n. 4, p. 882-9, 2004.

_____. **Effects of retinoic acid administration and dietary vitamin A supplementation on leptin expression in mice: lack of correlation with changes of adipose tissue mass and food intake.** Biochim Biophys Acta, v. 1740, n. 2, p. 258-65, 2005.

FERREIRA A.L.A, MATSUBARA L.S. **Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo.** RAMB. 43(1):61-8; 1997.

FIEDOR, J.; BURDA, K. **Potential role of carotenoids as antioxidants in human health and disease.** Nutrients, v. 6, n. 2, p. 466-88, 2014.

FLORES, H.; DE ARAÚJO, C. R. **Liver levels of retinol in unselected necropsy specimens: a prevalence survey of vitamin A deficiency in Recife, Brazil**. Am J Clin Nutr, v. 40, n. 1, p. 146-52, 1984.

FLORES, H.; RAMALHO R.A.; RIBEIRO, A. R. P. **Intrahepatic Distribution of Vitamin A in Humans and Rats.** International Journal for Vitamin and Nutrition Research, Inglaterra, v. 58, n.0, p. 276-280, 1989.

FLORES, H. **Frequency distribution of serum vitamin A levels in cross-sectional survey and in surveys before and after vitamin A supplementation**. *In:* BRIEF Guide to Current Methods of Assessment of Vitamin A Status. Washington DC : The Nutrition Foundation, p.9-11; 1993.

GARCÍA, O. P. **Effect of vitamin A deficiency on the immune response in obesity**. Proc Nutr Soc, v. 71, n. 2, p. 290-7, 2012.

GARCÍA, O. P. et al. **Zinc, iron and vitamins A, C and e are associated with obesity, inflammation, lipid profile and insulin resistance in Mexican school-aged children.** Nutrients, v. 5, n. 12, p. 5012-30, 2013.

GAMMONE, M. A.; RICCIONI, G.; D'ORAZIO, N. **Carotenoids: potential allies of cardiovascular health?** Food Nutr Res, v. 59, p. 26762, 2015.

GAW. Global Aged Watch. **Global Age Watch Index 2015 - Insight report.** Help Age International, Londres, Inglaterra, 2015.

Disponível em: http://reports.helpage.org/global-agewatch-index-2015-insight-report.pdf
Acesso em: 02, jan, 2016.

GATICA, L. V. et al. **Implication of vitamin A deficiency on vascular injury related to inflammation and oxidative stress. Effects on the ultrastructure of rat aorta.** Eur J Nutr, v. 51, n. 1, p. 97-106, 2012.

GENTRIC G. et al. **Oxidative stress promotes pathologic polyploidization in nonalcoholic fatty liver disease.** J. Clin. Invest., 125, p. 981–992, 2015.

GODALA, M. et al. **Estimation of plasma vitamin A, C and E levels in patients with metabolic syndrome.** Pol MerkurLekarski, v. 36, n. 215, p. 320-3, 2014.

GOLDBERG, I.J. **Lipoprotein lipase and lipolysis: Central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis.** J Lipid Res. n. 37, 693–707; 1996.

GOULART A.F.A. **Doenças Crônicas Não Transmissíveis: Estratégias de Controle e Desafios para os Sistemas de Saúde.** Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da saúde, 2011.

GRUNE, T. et al. **Beta-carotene is an important vitamin A source for humans.** J Nutr**,** v. 140, n. 12, p. 2268S-2285S, 2010.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica.** Rio de Janeiro: Elsevier Ed., 2 ed, 2006.

GRAVINA CF, et al**. II Diretrizes Brasileiras em Cardiogeriatria.**Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol; 95(3 supl.2): 1-112, 2010.

HALLIWELL, B. **Antioxidant characterization, methodology and mechanism**. Biochem Pharmacol v.49, p.1341-47, 1995.

HALLIWELL B., GUTTERIDGE J.M. **The definition and measurement of antioxidants in biological systems.** Free Radic Biol Med. Jan;18(1):125-6; 1995

HALLIWEL B.; WHITEMAN M. **Measuring reactive species and oxidative damage *in vivo* and in cell culture: how should you do it and what do the results mean?** Br J Pharmacol.; 142(2): 231-55; 2004.

HARMAN D. **Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry**. J Gerontol. Jul; 11(3):298-300; 1956.

HESS, D. et al. **Simultaneous determination of retinol, tocopherols, carotenes and lycopene in plasma by means of high-performance liquid chromatography on reversed phase**. Int J Vitam Nutr Res, v. 61, n. 3, p. 232-8, 1991.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa Nacional por amostra de**

**domicílios (PNAD 2008)**. IBGE, Rio de Janeiro, Brasil, 2009.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: Análise do Consumo Alimentar Pessoal no Brasil.** IBGE, Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009_analise_consumo/pofanalise_2008_2009.pdf>. Acesso em: 10, jul, 2015.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo Demográfico: Estatística de Gênero e Idade.** IBGE, Brasil, 2010a. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/apps/snig/v1/?loc=0&cat=128,-1,-2,8&ind=4712. Acesso em: 10, jul, 2015.

IVACG, International Vitamin A Consultative Group. **Guidelines for the development of a simplified dietary assessment to identify groups at risk for inadequate intake of vitamin A.** Washington, USA International Life Sciences Institute, The Nutrition Foundation, 1989.

JEYAKUMAR, S. M.; VAJRESWARI, A.; GIRIDHARAN, N. V. **Chronic dietary vitamin A supplementation regulates obesity in an obese mutant WNIN/Ob rat model**.Obesity (Silver Spring**),** v. 14, n. 1, p. 52-9, 2006.

JEYAKUMAR, S. M.; VAJRESWARI, A. **Vitamin A as a key regulator of obesity & its associated disorders: Evidences from an obese rat model.** Indian J Med Res, v. 141, n. 3, p. 275-84, 2015.

JUDGE S.; et al. **Age-associated increases in oxidative stress and antioxidant enzyme activities in cardiac interfibrillar mitochondria: implications for the mitochondrial theory of aging**. FASEB J. Mar;19(3):419-21; 2005.

JÚNIOR, D.R.A.; SOUZA, R.B. **Os radicais livres de oxigênio e as doenças pulmonares**. Jornal Brasileiro de Pneumologia; 31 (1):60-68; 2005.

KARPPI, J. et al. **Low serum lycopene and β-carotene increase risk of acute myocardial infarction in men.** Eur J Public Health,v. 22, n. 6, p. 835-40, 2012.

KIM C.H. **Retinoic acid, immunity, and inflammation.** Vitam Horm, 86, 83–101. 2011.

KIM, J. H. et al. **All-trans-retinoic acid rescues neurons after global ischemia by attenuating neuroinflammatory reactions.** Neurochem Res, v. 38, n. 12, p. 2604-15, 2013.

LAKATTA E.G., LEVY D. **Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part II: the aging heart in health: links to heart disease.** Circulation.;107(2):346–354; 2003.

LEE, S. A. et al. **Cardiac dysfunction in β-carotene-15,15'-dioxygenase-deficient mice is associated with altered retinoid and lipid metabolism.** Am J Physiol Heart Circ Physiol, v. 307, n. 11, p. H1675-84, 2014.

LIU Y. et al .**Association of serum retinoic acid with hepatic steatosis and liver injury in nonalcoholic fatty liver disease.** Am J Clin Nutr, p 102: 5-6; 2015.

LIM S.; OH T.J.; KOH K.K. **Mechanistic link between nonalcoholic fatty liver disease and cardiometabolic disorders.** Int J Cardiol. 2015 Aug 10;201: 408-414; 2015.

LO, H. M. et al.. **Effects of all-trans retinoic acid, retinol, and β-carotene on murine macrophage activity.** Food Funct,v. 5, n. 1, p. 140-8, 2014.

LUO X.M.; ROSS A.C. **Physiological and receptor selective retinoids modulate interferon gamma signaling by increasing the expression, nuclear localization, and functional activity of interferon regulatory factor-1.**J Biol Chem; v. 280, p. 36228–36236; 2005.

MAHAN L.K., ESCOTT-STUMP S., **Krause - Alimentos, Nutrição e Dietoterapia**, Elsevier, 12 ed, Brasil, 2014.

MARTELLI, F.; NUNES, F.M.F. **Radicais livres: em busca do equilíbrio**. Cienc. Cult., São Paulo, v. 66, n. 3, 2014 .

MARTINS L.N. et al. **Prevalência dos Fatores de Risco Cardiovascular em Adultos Admitidos na Unidade de Dor Torácica em Vassouras, RJ.** Rev Bras Cardiol; 24(5):299-307; 2011.

MATOS S.A., SOUZA G.G., MOREIRA V., RAMALHO A**. Effect of vitamin A supplementation on clinical evolution in patients undergoing coronary artery bypass grafting, according to serum levels of zinc.** Nutr Hosp.; 27(6):1981-1986; 2012.

MECOCCI, P. et al. **Plasma antioxidants and longevity: a study on healthy centenarians**. Free Radic Biol Med**,** v. 28, n. 8, p. 1243-8, 2000.

MIN, K. B.; MIN, J. Y. **Relation of serum vitamin A levels to all-cause and cause-specific mortality among older adults in the NHANES III population.** Nutr Metab Cardiovasc Dis, v. 24, n. 11, p. 1197-203, 2014.

MINICUCCI, M. F. et al. **Tissue vitamin A insufficiency results in adverse ventricular remodeling after experimental myocardial infarction.** Cell Physiol Biochem,v. 26, n. 4-5, p. 523-30, 2010.

MORIKAWA, K. et al. **All-trans retinoic acid displays multiple effects on the growth, lipogenesis and adipokine gene expression of AML-I preadipocyte cell line.** Cell Biol Int, v. 37, n. 1, p. 36-46, 2013.

NAGESWARA R. MADAMANCHI R.S; MUNHOZ S. **Redox signaling in cardiovascular health and disease.** Free Radic Biol Med, 0:473-501; 2013.

OLSON, J. A.; GUNNING, D. B.; TILTON, R. A. **Liver concentrations of vitamin A and carotenoids, as a function of age and other parameters, of American children who died of various causes.** Am J Clin Nutr, v. 39, n. 6, p. 903-10, 1984.

OLSON, J. A.; GUNNING, D.; TILTON, R. **The distribution of vitamin A in human liver.** Am J Clin Nutr, v. 32, n. 12, p. 2500-7, 1979.

PANENI F. et al**. Deletion of the activated protein-1 transcription factor JunD induces oxidative stress and accelerates age-related endothelial dysfunction**. Circulation.*;*127(11):1229–1240; 2013.

PENG, R. et al. **Effect of dietary vitamin A intake on plasma vitamin A concentration in preschool children of Banan district, Chongqing, China.**Beijing Da XueXueBao,v. 46, n. 3, p. 366-72, 2014.

PINHEIRO M.M., et al. **Estudo Brazos Nutricional.** Universidade Federal de São Paulo; Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2007.

PISOSCHI, A. M.; POP, A. **The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review.** Eur J Med Chem, v. 97, p. 55-74, 2015.

POLJSAK, B.; ŠUPUT, D.; MILISAV, I. **Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants.** Oxid Med Cell Longev, v. 2013, p. 956792, 2013.

PRASHANTH, A. et al. **Mitochondriogenesis and apoptosis: possible cause of vitamin A-mediated adipose loss in WNIN/Ob-obese rats**. Nutr Metab (Lond), v. 11, n. 1, p. 45, 2014.

RAFIEIAN-KOPAEI, M. et al. **Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes.** Int J Prev Med, v. 5, n. 8, p. 927-46, 2014.

RAMALHO R.A.; PADILHA P.; SAUNDRES C.; **Análise crítica de estudos brasileiros sobre deficiência de vitamina A no grupo materno-infantil**. Rev Paul Pediatr;26(4):392-409; 2008.

RAMALHO R.A., et al; **Vitamin A liver store: a case-control study**. Int J Food Sci Nutr. Maio; 59(3):202-10; 2008.

RAMALHO, R.A. **Funções Plenamente Reconhecidas de Nutrientes: Vitamina A**.ILSI Brasil, International Life Sciences Institute do Brasil; vol 12, 2010.

RAMALHO, R.A. **Fome Oculta e Doenças Crônicas: Um novo desafio.** Atheneu; 1 ed., 2014.

RELEVY, N. Z. et al. **Vitamin A-deficient diet accelerated atherogenesis in apolipoprotein E(-/-) mice and dietary β-carotene prevents this consequence**. Biomed Res Int, v. 2015, p. 758723, 2015.

RICCIONI, G. et al. **Plasma antioxidants and asymptomatic carotid atherosclerotic disease**. Ann Nutr Metab, v. 53, n. 2, p. 86-90, 2008.

_____. **Relationship between plasma antioxidant concentrations and carotid intima-media thickness: the Asymptomatic Carotid Atherosclerotic Disease InManfredonia Study**. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, v. 16, n. 3, p. 351-7, 2009.

_____. **Carotenoids and asymptomatic carotid atherosclerosis.** J Biol Regul Homeost Agents, v. 24, n. 4, p. 447-52, 2010 Oct-Dec, 2010.

SUNDBOOM, J.; OLSON, J. A. **Effect of aging on the storage and catabolism of vitamin A in mice.** ExpGerontol, v. 19, n. 4, p. 257-65, 1984. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6499966 >.

ROSS, A. C. **Vitamin A and retinoic acid in T cell-related immunity**. Am J Clin Nutr,v. 96, n. 5, p. 1166S-72S, 2012.

ROSS, A. C.; CHEN, Q.; MA, Y. **Vitamin A and retinoic acid in the regulation of B-cell development and antibody production.**Vitam Horm,v. 86, p. 103-26, 2011

RIBEIRO, S.M.R et al. **A formação e os efeitos das espécies reativas de oxigênio no meio biológico**. Biosci. J., Uberlandia, v. 21, n. 3, p. 133-149, 2005.

RUDD J.H.F. et al. **Imaging os atherosclerosis – can we predict plaque rupture?**.Trends cardiovasc Med, vol 25, p 17-24, 2005.

SANTOS R.D., et al. **I Diretriz sobre o consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular.** Sociedade Brasileira de Cardiologia.:Arq Bras Cardiol. 2013;100(1Supl.3):1-40, 2013.

SARMENTO R. A. et al. **Micronutrientes antioxidantes e risco cardiovascular em pacientes com diabetes: uma revisão sistemática.** Arq. Bras. Cardiol. São Paulo, set, 2013, vol.101 no.3.

SBC, Sociedade Brasileira de Cardiologia. **I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular.** SBC, Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Volume 101, Nº 6, Suplemento 2, dez, 2013.

SCHNEIDER C.D., OLIVEIRA A.R. **Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico.** RBME; 10(10):308-13, 2004.

SCHMIDT, M. I. et al. **Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges.** Lancet,v. 377, n. 9781, p. 1949-61, Jun 2011a.

SCHREIBER, R. et al. **Retinyl ester hydrolases and their roles in vitamin A homeostasis.** Biochim Biophys Acta,v. 1821, n. 1, p. 113-23, 2012.

SIOMEK. A. **NF-κB signaling pathway and free radical impact.** Acta Biochim Pol. 2012;59(3):323-31; 2012.

SHETE, V.; QUADRO, L. **Mammalian metabolism of β-carotene: gaps in knowledge**. Nutrients,v. 5, n. 12, p. 4849-68, 2013.

SITI, H. N.; KAMISAH, Y.; KAMSIAH, J. **The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review**). Vascul Pharmacol**,** v. 71, p. 40-56, 2015.

IBM Corp. SPSS. **Statistical Package for the Social Sciences for Windows, Version 20.0.** Released 2011. Armonk, NY: IBM Corp; 2011.

STEPANOVA M.; YOUNOSSI Z.M. **Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population.** Clin. Gastroenterol. Hepatol., 10, pp. 646–650, 2012.

SUGAMURA, K.; KEANEY, J. F. **Reactive oxygen species in cardiovascular disease.** Free Radic Biol Med,v. 51, n. 5, p. 978-92, 2011.

TANG, G. **Bioconversion of dietary provitaminA carotenoids to vitamin A in humans**. Am J Clin Nutr,v. 91, n. 5, p. 1468S-1473S, 2010.

TANUMIHARDJO, S. A. **Vitamin A: biomarkers of nutrition for development**. Am J Clin Nutr, v. 94, n. 2, p. 658S-65S, 2011.

TARIQ, Z.; GREEN, C. J.; HODSON, L. **Are oxidative stress mechanisms the common denominator in the progression from hepatic steatosis towards non-alcoholic steatohepatitis (NASH)?** Liver Int,v. 34, n. 7, p. e180-90, 2014.

TESORIERE, L. et al. **Antioxidant reactions of all-trans retinol in phospholipid bilayers: effect of oxygen partial pressure, radical fluxes, and retinol concentration**. Arch Biochem Biophys, v. 343, n. 1, p. 13-8, 1997.

UNGVARI, Z. et al. **Increased mitochondrial H2O2 production promotes endothelial NF-kappaB activation in aged rat arteries.** Am J Physiol Heart Circ Physiol, v. 293, n. 1, p. H37-47, 2007.

VERSTREPEN L.; BEYAERT R.; **Receptor proximal kinases in NF-κB signaling as potential therapeutic targets in cancer and inflammation.** Biochem Pharmacol. 2014 Dec 15;92(4):519-29; 2014.

VOGEL S.; GAMBLE M.V.; BLANER W.S. **Biosynthesis, Absorption, Metabolism and Transport of Retinoids**. In Retinoids: The Biochemical and Molecular Basis of Vitamin A and Retinoid Action; NAU H.; BLANER W.S.; Springer Verlag Publishing: Heidelberg, Germany, 1999; Volume 139, pp. 31–95, 1999.

WARNER, R. H. **Superoxide dismutase, aging and degenerative disease.** Free Radical Biology and Medicine, New York, v. 17, n. 3, p. 249-258, Sept. 1994.

WHO. World Health Organization. **Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation**. WHO, Consultation on Obesity; Geneva, Switzerland, 2004.

WHO, World Health Organization. **Global Status Report noncommunicable diseases, 2014.** WHO, Geneva, Switzerland, 2014.

WHO, World Health Organization. **World Report on Ageing and Health.** World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2015a.

WHO, World Health Organization, **World Health Statistics 2015. Part II: Global health indicators.** World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2015b.

WHO, World Health Organization. **International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (ICD-10)-2015**. World Health Organization, versão 2015, 2015c.

WOOD, A. D. et al. **Patterns of dietary intake and serum carotenoid and tocopherol status are associated with biomarkers of chronic low-grade systemic inflammation and cardiovascular risk.** Br J Nutr, v. 112, n. 8, p. 1341-52, 2014.

WU, J. et al. **The role of oxidative stress and inflammation in cardiovascular aging.** Biomed Res Int, v. 2014, p. 615312, 2014.

YANG, Y. et al. **Effect of all-trans retinoic acid on cerebral ischemia injury and regulatory T cell accounts in stroke mice.** Xi Bao Yu Fen ZiMian Yi XueZaZhi**,** v. 30, n. 5, p. 458-61, 2014.

YIN H.;XU L.; PORTER N.A. **Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis**. Chem Rev. 2011 Oct 12;111(10):5944-72; 2011.

ZHANG P.Y. et al **Cardiovascular diseases: oxidative damage and antioxidant protection.** Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014 Oct;18(20):3091-6; 2014.

ZHANG Q.Q.; LU L.G. **Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Dyslipidemia, Risk for Cardiovascular Complications, and Treatment Strategy**. J Clin Transl Hepatol. Mar;3(1):78-84, 2015.

ZIOUZENKOVA, O.; PLUTZKY, J. **Retinoid metabolism and nuclear receptor responses: New insights into coordinated regulation of the PPAR-RXR complex**. FEBS Lett, v. 582, n. 1, p. 32-8, Jan 2008.

# 10 ANEXOS

## 10.1 APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DO INSTITUTO MÉDICO LEGAL

**INSTITUTO MÉDICO LEGAL AFRÂNIO PEIXOTO - IML**

**Projeto:** Avaliação da Reserva Hepática de Retinol em Idosos Falecidos por Diversas Causas no Município do Rio de Janeiro.
**Pesquisador:** Rejane Andréa Ramalho Nunes da Silva
**CAAE:** 03512713.0.000.5555

**Comentários e Considerações Sobre a Pesquisa:** considerando a alta taxa de mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis no Brasil, o estudo é de grande relevância.
**Adequação da Metodologia aos Objetivos Perseguidos:** abordagem adequada ao alcance dos objetivos propostos.
**Grau de Vulnerabilidade dos Sujeitos e Medidas Protetoras:** vulnerabilidade alta, considerando tratar-se de sujeitos mortos, sem expressar concordância em participar do estudo. Entretanto só participará da referida pesquisa os indivíduos que tiveram indicação médica de necropsia e que obtiverem autorização de seus familiares junto ao médico legista, no momento em que for dado consentimento para a realização da necropsia.

**Considerações Sobre os Termos de Apresentação Obrigatória:** instruções completas e adequadas ao processo, com todos os documentos necessários, presença dos compromissos exigidos do pesquisador, instituição responsável e identificação dos responsáveis pela coleta de informações.

**Recomendação:** Aprovação

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:** Aprovado

**Situação do Parecer:** Aprovado

**Necessidade de Reapresentação:** Não

Rio de Janeiro, 14 de dezembro de 2009.

Cesar Costa Filho

Coordenador

10. 2 FICHA DE COLETA DE DADOS

**NÚCLEO DE PESQUISA EM MICRONUTRIENTES**

**INSTITUTO DE NUTRIÇÃO/UFRJ**

Projeto: **AVALIAÇÃO DA RESERVA HEPÁTICA DE RETINOL EM IDOSOS FALECIDOS POR DOENÇA CARDIOVASCULAR.**

| **Nº Necropsia** | **Sexo** | **Idade** | **Peso Corporal** | **Peso do Fígado** | **Ret. Hepático** |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |