UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

THALIA MANFRIN MARTINS

Impacto da suplementação materna de vitamina A durante o puerpério no binômio mãe-filho: ensaio clínico aleatorizado duplo-cego placebo-controlado

RIBEIRÃO PRETO

2008

THALIA MANFRIN MARTINS

Impacto da suplementação materna de vitamina A durante o puerpério no binômio mãe-filho: ensaio clínico aleatorizado duplo-cego placebo-controlado

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Orientador: Prof. Dr. Ivan Savioli Ferraz.

RIBEIRÃO PRETO

2008

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Martins, Thalia Manfrin
Impacto da suplementação materna de vitamina A durante o puerpério no binômio mãe-filho: ensaio clínico aleatorizado duplo-cego placebo-controlado. Ribeirão Preto, 2008.
105 p. : il. ; 30 cm.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Orientador: Ferraz, Ivan Savioli.

1. Vitamina A. 2. Suplementação. 3. Deficiência de vitamina A. 4. Leite materno. 5. Lactentes.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Thalia Manfrin Martins

Impacto da suplementação materna de vitamina A durante o puerpério no binômio mãe-filho: ensaio clínico aleatorizado duplo-cego placebo-controlado.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____Assinatura:_____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____Assinatura:_____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____Assinatura:_____

Aos meus pais, Joaquim e Célia,

que sempre foram meu porto seguro, me proporcionando condições de estudar e realizar meus projetos profissionais.

Ao meu avô Aramis Manfrin e a minha tia Eliana Manfrin,

pelos exemplos que foram e ensinamentos que deixaram.

Ao meu orientador, Dr. Ivan,

minha grande admiração não somente por sua competência profissional, mas pela maneira amiga que me orientou.

Dedico este trabalho!

AGRADECIMENTOS

À Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo auxílio financeiro.

Ao Prof. Dr. Ivan Savioli Ferraz, pela confiança depositada em mim, pela paciência, preocupação e atenção dispensadas em todos os momentos do desenvolvimento deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Carlos Eduardo Martinelli Júnior, pela cooperação na realização do meu mestrado.

Ao meu noivo, Gabriel, e aos meus pais, Joaquim e Célia, meus grandes incentivadores, por apoiarem minhas decisões com compreensão, paciência e principalmente, amor.

Às mãezinhas e aos bebês que participaram como voluntários na pesquisa, meus sinceros agradecimentos. Sem vocês, nada seria possível.

À equipe de funcionários do CMCS Vila Lobato, Edna, Margarida, Verinha, Silvandira, Cidinha, Rosa, Eliana, Lúcia, Arlete, Maria, Cleuzinha, Malú e em especial a Marlene, Soninha, Vera, Roseli, Vanda e Sandra, que colaboraram na coleta de sangue.

Ao Prof. Dr. Júlio César Daneluzzi, Prof. Dr. Luiz Antônio Del Ciampo, Prof. Dr. Rubens Garcia Ricco e Profa. Dra. Maristela Carbol Patta, pela cooperação no decorrer da coleta de dados na Vila Lobato.

Ao Serviço de Atividades Industriais da Divisão de Assistência Farmacêutica do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, que confeccionou as cápsulas utilizadas.

Ao Prof. Dr. Alceu Afonso Jordão Júnior, Prof. Dr. Hélio Vannucchi, Guilherme Vannucchi Portari, Mônica Silva de Souza Meirelles e Paula Payão Ovídio, e aos colegas dos laboratórios, pelo auxílio nas dosagens laboratoriais.

À Profa. Dra. Daniela Saes Sartorelli e novamente ao Prof. Dr. Luiz Antônio Del Ciampo, pelas sugestões fornecidas durante o Exame Geral de Qualificação.

Ao Prof. Dr. Luiz de Souza, pela contribuição nas análises estatísticas.

À Sandra e demais funcionárias do Departamento de Puericultura e Pediatria.

Aos meus amigos pós-graduandos, Helena, Rafael, Flávia, Marina, Fernanda, Thais, Izabel, Karla, Karina e Camila, e em especial à Ana Vitoria, que dividiu comigo os bons e os maus momentos.

A Rosângela, Sérgio, Gabriel, Rafael e Daniel, minha família de Ribeirão.

Aos meus irmãos, Thaisa e Thales, e novamente aos meus pais, Joaquim e Célia, minha querida e amada família.

A Deus, por ter colocado todas estas pessoas iluminadas no meu caminho e por ter me abençoado com a capacidade necessária para superar este desafio e atingir meus objetivos.

Muito obrigada!

RESUMO

MARTINS, T.M. **Impacto da suplementação materna de vitamina A durante o puerpério no binômio mãe-filho: ensaio clínico aleatorizado duplo-cego placebo-controlado.** 2008. 105 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

Introdução: A deficiência de vitamina A (DVA) constitui grave problema de saúde pública em muitas regiões do mundo, atingindo principalmente o grupo materno-infantil e aumentando a morbimortalidade na infância. A suplementação materna pode ser uma estratégia eficaz no combate ao problema. **Objetivos:** Verificar o impacto da suplementação materna com vitamina A sobre a concentração de retinol do leite materno e do soro no binômio mãe-filho, além de estimar a prevalência da DVA neste grupo, verificar a associação entre mãe e filho e a influência de alguns fatores envolvidos na gênese da DVA. **Casuística e métodos:** 33 puérperas receberam cápsulas com 200.000 UI de vitamina A entre o 20º e o 30º dias pós-parto (grupo suplementado) e 33 receberam cápsulas idênticas com óleo de soja (grupo placebo). Amostras de sangue e leite maternos foram colhidas antes (T0) e após (T1) a intervenção (três meses pós-parto). Sangue dos lactentes foi colhido aos três meses. O retinol foi analisado pelo método de HPLC. Concentrações inferiores a 0,70 µmol/l no soro e 1,05 µmol/l no leite foram indicativas de DVA. Peso e altura foram aferidos e dados sociodemográficos e clínicos foram obtidos através de entrevista. **Resultados:** Concluíram a pesquisa 61 pares mãe-filho. Nas mães suplementadas, a concentração sérica de retinol aumentou de 1,05 ± 0,31 µmol/l no T0 para 1,17 ± 0,34 µmol/l no T1 (p=0,026), mostrando diferença estatisticamente significante em relação ao grupo placebo, cuja média foi 1,02 ± 0,28 µmol/l (p=0,032). No leite materno, houve redução significativa da concentração de retinol somente no grupo que não recebeu a vitamina (1,98 ± 0,78 µmol/l no T0 e 1,34 ± 0,89 µmol/l no T1, p=0,003). Nos lactentes, não houve diferença estatística nas médias de retinol entre os grupos (0,64 ± 0,30 µmol/l e 0,69 ± 0,26 µmol/l). Quanto à DVA materna sérica, encontrou-se 6,7% (T0) e 16,7% (T1) no grupo placebo e 6,5% (T0) e 3,2% (T1) no suplementado. DVA no leite materno foi observada em 7,4% (T0) e 55,6% (T1) das amostras do grupo placebo e 22,6% (T0) e 16,1% (T1) do suplementado. A DVA esteve presente em 66% dos lactentes (69% no grupo placebo e 63,3% no suplementado). Apenas uma puérpera apresentou subnutrição e um lactente apresentou risco nutricional. DVA materna associou-se à DVA no leite (p=0,015) e houve correlação positiva significante entre retinol sérico materno e do leite (r = 0,28; p=0,032). Não houve influência das variáveis paridade, escolaridade, renda, uso de polivitamínico, febre e diarréia no retinol de puérperas e lactentes. O retinol sérico materno não se alterou com o IMC, mas a idade das puérperas se correlacionou positivamente com o retinol (r = 0,29; p=0,024). **Conclusões:** A suplementação materna com 200.000 UI de vitamina A mostrou impacto positivo na concentração de retinol da mãe e do leite materno, porém não atingindo o lactente. Apesar de a população estudada ter sido considerada eutrófica em praticamente sua totalidade, elevada prevalência de DVA foi encontrada, principalmente nos lactentes de três meses de idade, questionando-se o ponto de corte empregado para esta faixa etária.

Palavras-chave: Vitamina A. Suplementação. Deficiência de Vitamina A. Leite materno. Lactentes.

ABSTRACT

MARTINS, T.M. **Impact of maternal vitamin A supplementation on mother-infant pair: a randomized double-blind placebo-controlled trial.** 2008. 105 p. Dissertation (Masters) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

Background: Vitamin A deficiency (VAD) is a severe public health problem in many regions of the world, affecting mainly the mother-infant group and increasing the morbimortality in childhood. The maternal supplementation can be an effective strategy to combat this problem. **Objectives:** To evaluate the impact of maternal vitamin A supplementation on serum and breast milk retinol concentrations; to estimate the VAD prevalence; to assess the association between mother and infant and the influence of some factors involved in the genesis of VAD. **Subjects and Methods:** 33 lactating women received capsules with 200.000 IU of vitamin A between the 20th day and the 30th day after delivery (supplemented group) and 33 lactating women received identical capsules with soybean oil (placebo group). Maternal blood and milk samples were collected before (T0) and after (T1) the intervention (three months after delivery). Infants' blood was collected at three months old. Retinol was determined by HPLC method. Levels lower than 0.70 µmol/l in serum and 1.05 µmol/l in milk indicated VAD. Weight and height measurements were collected and socio-demographic and clinical data were obtained through interview. **Results:** 61 mother-infant pairs concluded the study. In supplemented mothers, the serum retinol concentration increased from 1.05 ± 0.31 µmol/l at T0 to 1.17 ± 0.34 µmol/l at T1 (p=0.026), showing statistically significant difference in relation to placebo group, whose mean was 1.02 ± 0.28 µmol/l (p=0.032). In breast milk, there was significant reduction of retinol concentration only in the group that did not received the vitamin (1.98 ± 0.78 µmol/l at T0 and 1.34 ± 0.89 µmol/l at T1, p=0.003). In infants, there was not statistically difference in retinol means between groups (0.64 ± 0.30 µmol/l and 0.69 ± 0.26 µmol/l). Regarding serum maternal VAD, it was found 6.7% (T0) and 16.7% (T1) in placebo group and 6.5% (T0) and 3.2% (T1) in supplemented group. Breast milk VAD was found in 7.4% (T0) and 55.6% (T1) of the placebo and 22.6% (T0) and 16.1% (T1) of the supplemented group samples. The VAD was present in 66% of infants (69% in the placebo and 63.3% in the supplemented group). Only one lactating mother had malnutrition and one infant presented nutritional risk. Maternal VAD was associated to breast milk VAD (p=0.015) and maternal serum retinol was positively correlated to breast milk retinol (r = 0.28; p = 0.032). There was no influence of variables parity, education, income, use of multivitamin, fever and diarrhea on both infants and mothers retinol. The maternal serum retinol did not change with BMI, but the age of the lactating women was positively correlated to retinol (r = 0.29; p = 0.024). **Conclusions:** The maternal supplementation with 200.000 IU of vitamin A showed positive impact on maternal serum and milk retinol concentration, but it did not reach the infant. Although the study population was considered healthy in almost its entirety, high prevalence of VAD was found, mainly in infants from three months old, leading us to question the cut-off point used for this age group.

Keywords: Vitamin A. Supplementation. Vitamin A Deficiency. Breast milk. Infants.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Prevalência de DVA (retinol sérico ≤ 0,70µmol/l) em algumas regiões brasileiras..... 26

Quadro 2. Recomendação e limite superior tolerável de ingestão de vitamina A (IOM, 2001)..... 30

Quadro 3. Resumo de ensaios clínicos controlados que avaliaram o impacto da suplementação de vitamina A na mãe, no leite materno e no lactente..... 38

Quadro 4. Pontos de corte (P/I) estabelecidos para crianças menores de 7 anos..... 49

Quadro 5. Pontos de corte (IMC) estabelecidos para adultos..... 49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características gerais das puérperas participantes do estudo..... 52

Tabela 2. Características iniciais dos pares mãe-filho nos grupos placebo e suplementado..... 53

Tabela 3. Distribuição das puérperas avaliadas de acordo com o Índice de Massa Corporal..... 54

Tabela 4. Distribuição dos lactentes avaliados de acordo com o percentil de peso para idade..... 55

Tabela 5. Distribuição das concentrações de retinol entre os grupos e momentos estudados..... 61

Tabela 6. Proteína C reativa em puérperas e lactentes estudados..... 62

Tabela 7. Associação entre DVA sérica materna e a DVA no leite materno (T1)..... 62

Tabela 8. Associação entre DVA no leite materno e nos lactentes (T1)..... 63

Tabela 9. Associação entre DVA materna e de seus lactentes (T1)..... 64

Tabela 10. Níveis de retinol de puérperas e lactentes, segundo características sociodemográficas e clínicas..... 65

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estruturas químicas de alguns retinóides biologicamente ativos (NOY, 2000)..... 19

Figura 2. Organograma do seguimento dos indivíduos participantes do estudo (T0: 20 a 30 dias após o parto; T1: 3 meses após o parto), Ribeirão Preto, 2007..... 51

Figura 3. Concentração média de retinol sérico antes (n=30) e após (n=30) a intervenção (grupo placebo), em puérperas, Ribeirão Preto, 2007..... 55

Figura 4. Concentração média de retinol sérico antes (n=31) e após (n=31) a intervenção (grupo suplementado), em puérperas, Ribeirão Preto, 2007..... 56

Figura 5. Concentração média de retinol sérico dos grupos placebo (n=30) e suplementado (n=31) após a intervenção, em puérperas, Ribeirão Preto, 2007..... 56

Figura 6. Distribuição dos lactentes de acordo com o tipo de aleitamento ao final do estudo (n=59), Ribeirão Preto, 2007..... 57

Figura 7. Concentração média de retinol no leite materno antes (n=27) e após (n=27) a intervenção (grupo placebo), Ribeirão Preto, 2007..... 58

Figura 8. Concentração média de retinol no leite materno antes (n=31) e após (n=31) a intervenção (grupo suplementado), Ribeirão Preto, 2007..... 58

Figura 9. Concentração média de retinol no leite materno dos grupos placebo (n=27) e suplementado (n=31) após a intervenção, Ribeirão Preto, 2007..... 59

Figura 10. Médias das diferenças das concentrações de retinol no leite materno entre os momentos pré (T0) e pós-suplementação (T1) nos grupos placebo (n=27) e suplementado (n=31), Ribeirão Preto, 2007..... 59

Figura 11. Concentração média de retinol dos grupos placebo (n=29) e suplementado (n=30) após a intervenção, em lactentes, Ribeirão Preto, 2007..... 60

Figura 12. Diagrama de Dispersão. Correlação entre retinol sérico materno e retinol no leite (T1; n=58; r = 0,28; p = 0,032), Ribeirão Preto, 2007..... 63

Figura 13. Diagrama de dispersão. Correlação entre retinol sérico e idade das puérperas no T0 (n=61; r = 0,29; p = 0,024), Ribeirão Preto, 2007..... 66

Figura 14. Concentrações de vitamina A hepática em função da idade (n=170). Fonte: Olson et al., 1984..... 76

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A/I	altura por idade
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CLAE	cromatografia líquida de alta eficiência
CMSC	Centro Médico Social Comunitário
DRIs	Dietary Reference Intakes
DVA	deficiência de vitamina A
FMRP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HCRP	Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto
HPLC	high performance liquid chromatografy
IMC	índice de massa corporal
IOM	Institute of Medicine
IVACG	International Vitamin A Consultative Group
MRDR	modified relative dose response
NCHS	National Center for Health Statistics
NS	não significante
OMS	Organização Mundial da Saúde
P/A	peso por altura
PCR	proteína C reativa
P/I	peso por idade
RBP	retinol binding protein
RDA	Recommended Dietary Allowances
RDR	relative dose response
RE	Retinol Equivalente
RNAT	recém-nascido a termo

SM	salários mínimos
S30DR	serum 30-day dose response
T0	antes da suplementação
T1	após a suplementação
UI	Unidade Internacional
USP	Universidade de São Paulo
X1A	xerose da conjuntiva
X1B	mancha de Bitot
X2	xerose da córnea
X3	queratomalácia
XN	cegueira noturna
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO..... 18
1.1 Vitamina A..... 18
1.2 Deficiência de vitamina A..... 22
1.2.1 Indicadores da deficiência..... 22
1.2.2 Prevalência da deficiência de vitamina A no mundo e no Brasil..... 25
1.2.3 Causas e conseqüências da DVA..... 27
1.3 Vitamina A e DVA no binômio mãe-filho..... 29
1.4 Suplementação de vitamina A em puérperas..... 36
2. OBJETIVOS..... 39
2.1 Objetivo Geral..... 39
2.2 Objetivos Específicos..... 39
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS..... 40
3.1 Desenho do estudo..... 40
3.2 Aspectos éticos..... 40
3.3 Local de estudo..... 40
3.4 Participantes..... 41
3.5 Randomização e Suplementação..... 41
3.6 Coleta de dados..... 43
3.7 Análise dos dados..... 45
3.7.1 Procedimentos laboratoriais..... 46
3.7.2 Medidas antropométricas..... 48
3.8 Tratamento estatístico dos dados..... 50
4. RESULTADOS..... 51
4. 1 Caracterização da amostra..... 51
4.2 Estado nutricional do binômio mãe-filho..... 54
4.3 Vitamina A na mãe..... 55
4.4 Vitamina A no leite materno..... 57
4.5 Vitamina A no lactente..... 60
4.6 Proteína C reativa no binômio mãe-filho..... 61
4.7 Associação entre a deficiência de vitamina A materna sérica e a deficiência de vitamina A no leite materno..... 62

4.8 Associação entre a deficiência de vitamina A no leite materno e a deficiência de vitamina A nos lactentes..... 63
4.9 Associação entre a deficiência de vitamina A materna e a deficiência de vitamina A nos lactentes..... 64
4.10 Associação entre níveis de retinol e variáveis sociodemográficas e clínicas..... 64
5. DISCUSSÃO..... 67
6. CONCLUSÕES..... 82
REFERÊNCIAS..... 83

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido..... 100
APÊNDICE B - Protocolo de entrevista e resultados laboratoriais..... 103
ANEXO - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa..... 105

1. INTRODUÇÃO

1.1 Vitamina A

O termo *vitamina* foi criado em 1913 pelo químico polonês Casimir Funk para denominar uma substância desconhecida presente nos alimentos, erroneamente classificada no grupo das aminas e considerada de importância vital, fato este ocorrido no mesmo ano em que foi descoberto o "fator lipossolúvel A" pelo químico americano Elmer McCollum, sendo, dentro de pouco tempo, designado vitamina A (FABER, 1965).

Na natureza, a vitamina A é encontrada amplamente como um éster, e conseqüentemente, altamente solúvel em solventes orgânicos, mas não em soluções aquosas. O termo vitamina A é utilizado genericamente para definir todos os compostos com atividade biológica de transretinol, que são conhecidos como retinóides, sendo o retinol o principal constituinte do grupo. O termo pró-vitamina A também é genérico e refere-se a todos os carotenóides que exibem atividade biológica de vitamina A, sendo que apenas 10% dos 500 ou mais carotenóides isolados de fontes naturais são precursores de vitamina A, sendo o principal deles, o β-caroteno (OLSON, 1991).

A vitamina A pré-formada é encontrada somente em alimentos de origem animal, sendo fígado, leite integral, manteiga e ovo as maiores fontes. Os carotenóides pró-vitamina A são encontrados principalmente em frutas e vegetais verde-escuros e amarelo-alaranjados (GIBSON, 1990).

Quimicamente, retinóides são compostos de três domínios estruturais distintos: um anel β-ionona, uma cauda isoprenóide e um grupo final polar com um estado oxidativo que pode variar: um grupo hidroxila no retinol, um aldeído no retinal e um grupo carboxila no ácido retinóico, como apresentado na Figura 1 (NOY, 2000).

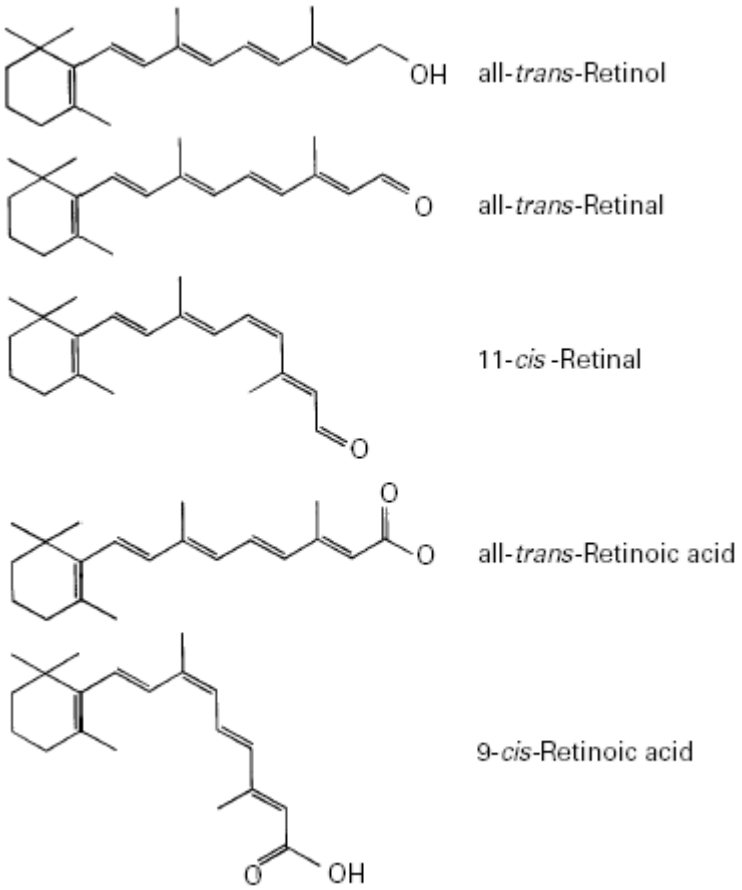

Figura 1. Estruturas químicas de alguns retinóides biologicamente ativos (NOY, 2000).

Todas as vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) são absorvidas com os lipídeos da dieta e na presença de enzimas pancreáticas e sais biliares. A absorção da vitamina A parece ocorrer por processo mediado por carreador e pela presença de proteínas presentes no citosol das células que especificamente se ligam ao retinol. Os ésteres de retinila são enzimaticamente hidrolisados na luz intestinal e também dentro da borda em escova das células epiteliais, antes de serem absorvidos. Os carotenóides são absorvidos intactos por mecanismo passivo e na mucosa intestinal, o β-caroteno, após oxidação, se reduz a retinol. Dentro do enterócito, o retinol é reesterificado, incorporado ao quilomícron e transportado pela via linfática, enquanto quantidades apreciáveis são absorvidas diretamente na circulação (ROMALDINI, 2003).

A vitamina A é armazenada principalmente no fígado e transportada no sangue ligada a uma proteína específica, a proteína de ligação do retinol (RBP – *"Retinol binding protein"*), que é sintetizada e liberada pelo fígado (GABY; BENDICH, 1991).

A vitamina A hepática (ésteres de cadeia longa, na sua maior parte, palmitato de retinil) representa mais de 90 por cento da reserva corporal de vitamina A e estes ésteres de retinil são estocados tanto em células do parênquima hepático como em células não-parenquimatosas (GOODMAN, 1984).

No plasma, a RBP circula ligada ao retinol (complexo holo-retinol-RBP), que interage fortemente com outra proteína (transtirretina ou pré-albumina) e circula normalmente como um complexo 1:1 molar retinol-RBP-transtirretina, que distribui o retinol aos tecidos alvos. A entrada da vitamina nas células depende de receptores específicos de membrana para a RBP (GOODMAN, 1984; ROMALDINI, 2003).

Além de ser esterificada para armazenamento, a forma de transporte retinol também pode ser oxidada em retinal e, então, em ácido retinóico. Uma vez formado o ácido retinóico e utilizado pelo organismo, ele é convertido em formas prontamente excretadas. As formas de cadeias curtas e oxidadas de vitamina A são excretadas na urina; formas intactas são excretadas na bile e perdidas com as fezes (COMBS JR., 2002).

A vitamina A desempenha várias funções no organismo. É um nutriente essencial para a reprodução, o crescimento, a resposta imune, a manutenção da pele e das membranas mucosas e o processo visual (GABY; BENDICH, 1991). Cada uma dessas funções pode ser satisfeita por ingestão de carotenóides pró-vitamina A, ésteres de retinil, retinol ou retinal (BEITUNE et al., 2003).

Os carotenóides e o retinol atuam como antioxidantes; o retinol e o ácido retinóico agem na regulação do crescimento, diferenciação celular e integridade epitelial e a forma 11-

cis-retinal tem papel direto no ciclo visual (IOM, 2001; CHANEY, 2003; BENDICH, 2004). O ácido retinóico é importante na defesa imunológica, pois contribui para o aumento do número e capacidade fagocitária dos macrófagos e células dendríticas (KATZ et al., 1987), aumento da produção de interleucinas 1 e 3 (TRECHSEL et al., 1985) e manutenção de níveis adequados de células *natural killers* circulantes, que possuem atividade citotóxica antiviral e antitumor (ZHAO; ROSS, 1995).

A vitamina A exerce grande influência nos períodos críticos de proliferação celular, crescimento e desenvolvimento de tecidos, ou seja, durante a gravidez, lactação, período neonatal e infância (UNDERWOOD, 1994).

Uma unidade internacional (UI) de vitamina A é definida como 0,3 µg de all-*trans*-retinol. Para propósitos nutricionais, a terminologia ideal deve ser "retinol equivalentes", usada para converter todas as fontes de vitamina A e carotenóides da dieta em uma unidade única. Assim, 1 µg de all-*trans*-retinol equivale a um retinol equivalente (RE). No geral, 1 µg de all-*trans*-retinol é biologicamente equivalente a 6 µg de β-caroteno ou a 12 µg de outros carotenóides pró-vitamina A (GOODMAN, 1984; OLSON, 1987).

A ingestão recomendada é de 400 µg de equivalentes de retinol, por dia, para bebês, subindo até 1.000 µg para adultos. Para obter 1.000 µg, seria necessário ingerir cerca de 250 ml de leite, 30 g de manteiga, 50 g de vegetais folhosos verde-escuro, 100 g de outros vegetais e 100 g de fruta. Estas quantidades constituem a base de uma boa alimentação, porém inalcançável para indivíduos de muitos países (OMS, 2003).

Por outro lado, a ingestão crônica de altas doses de vitamina A (de 10 a 20 vezes a quantidade diária recomendada) por longos períodos pode levar à hipervitaminose A, caracterizada por diversos sinais e sintomas, geralmente incluindo pressão intracraniana aumentada, dor de cabeça, náuseas e vômitos, alterações mucocutâneas, dor nos ossos,

podendo também ocorrer outras manifestações, tais como hepatomegalia, hipercalcemia e anormalidades hematológicas (GOODMAN, 1984).

1.2 Deficiência de vitamina A

1.2.1 Indicadores da deficiência

A deficiência de vitamina A (DVA) pode se manifestar de maneira clínica ou subclínica, havendo indicadores específicos para cada uma delas (OLIVEIRA, 2006).

Os efeitos clínicos da DVA são encontrados principalmente nos olhos e agrupados sob o termo “xeroftalmia” (que significa “olho seco”). Os sinais clínicos e sintomas da xeroftalmia progridem desde a cegueira noturna (XN) até a xerose da conjuntiva (X1A), mancha de Bitot (X1B), xerose da córnea (X2) e, por fim, à ulceração da córnea ou queratomalácia (X3), podendo levar a danos irreversíveis e cegueira (GOODMAN, 1984).

O indicador cegueira noturna (XN), que reflete a primeira manifestação funcional da DVA e o prejuízo na visão com pouca luz ou durante a noite, teve sua importância reconhecida em 1996 pela Organização Mundial da Saúde (OMS), sendo recomendada uma entrevista padronizada para sua investigação. Desde então, este indicador funcional da DVA tem sido validado e amplamente empregado em estudos populacionais (SAUNDERS et al., 2007).

A deficiência nutricional marginal ou subclínica ocorre quando as concentrações de vitamina A nos tecidos são suficientemente baixas para produzir conseqüências adversas à saúde, ainda que não estejam presentes sinais de xeroftalmia (UNDERWOOD, 1993 apud SAUNDERS et al., 2001).

Os indicadores subclínicos da DVA podem ser funcionais, bioquímicos ou histológicos. A dificuldade de adaptação ao escuro é um indicador funcional e a citologia de

impressão conjuntival, um indicador histológico. Já em relação aos marcadores bioquímicos, DVA subclínica é definida por concentração de retinol sérico menor ou igual a 0,70 µmol/l e concentração de retinol no leite humano menor ou igual a 1,05 µmol/l ou 8 µg/g lipídio. Há ainda os testes que avaliam, indiretamente, os estoques hepáticos de vitamina A: RDR (do inglês "*relative dose response*"), MRDR (do inglês "*modified relative dose response*") e o +S30DR (do inglês "*serum 30-day dose response*") (WHO, 1996).

No teste RDR, é calculada a diferença na concentração plasmática de retinol antes e cinco horas após a administração de dose padrão de vitamina A, onde uma diferença maior que 20% indica inadequação da vitamina A hepática. O MRDR é uma variação do teste RDR, requer uma única amostra de sangue e utiliza a vitamina A2 no teste, que não é encontrada no plasma humano (IOM, 2001).

O teste +S30DR é baseado no mesmo princípio do teste RDR, que é o fato de que, após a administração de vitamina A, somente indivíduos com baixas reservas hepáticas da vitamina responderão com um aumento significativo na concentração de retinol em relação à pré-suplementação, pois há acúmulo de RBP no fígado de indivíduos com DVA e maciça liberação do complexo retinol-RBP após a administração desta dose de vitamina (FERRAZ et al., 2004).

Este teste consiste na coleta de uma amostra de sangue para dosagem das concentrações de retinol sérico imediatamente antes (T_0) da suplementação com 200.000 UI de palmitato de retinil administrados por via oral e de uma nova coleta de sangue para a mesma dosagem de 30 a 45 dias após (T_1) a referida suplementação. Aplicando-se a fórmula T_1-T_0/T_1 x 100, têm-se que resultados individuais ≥ 20% indicam baixas reservas hepáticas de vitamina A (WHO, 1996).

Há ainda outros indicadores do status de vitamina A: a avaliação da ingestão da vitamina, o uso de isótopos diluídos, a concentração de RBP sérica e a concentração de

vitamina A no fígado avaliada por biópsia hepática, sendo que este último não é justificado eticamente em indivíduos saudáveis, sendo restrito a biópsias já indicadas para outro propósito ou após a morte (UNDERWOOD, 1990).

Devido à falta de padrão-ouro para o diagnóstico do estado nutricional de vitamina A, deve-se considerar que todo método apresenta vantagens e desvantagens e que a escolha depende do objetivo de seu uso.

Os indicadores clínicos apresentam facilidade, já que muitos são específicos da deficiência e de fácil detecção, mas são inadequados para avaliar a prevalência de deficiência subclínica; o indicador funcional é capaz de fazer o diagnóstico antes das manifestações clínicas aparecerem, todavia requer treinamento e habilidade; os indicadores histológicos, apesar da facilidade técnica, são subjetivos e não têm padronização na interpretação e os indicadores bioquímicos permitem a detecção de casos precoces de carência, no entanto, são de alto custo e invasivos (NETTO et al., 2006).

O retinol sérico é o indicador mais utilizado para a avaliação do estado nutricional de vitamina A; entretanto, para garantir sua fidedignidade seria importante utilizar algum marcador de infecção (NETTO et al., 2006). Isto é justificado pelo fato de que a inflamação e a infecção – e o conseqüente aumento das proteínas de fase aguda – diminuem as concentrações séricas de retinol (FILTEAU, 1999; TOMKINS, 2003; DANCHECK et al., 2005).

Stephensen e Gildengorin (2000) sugerem o uso da proteína C reativa para identificar os indivíduos que passam por processos infecciosos e reduzir o número de falsos positivos.

1.2.2 Prevalência da deficiência de vitamina A no mundo e no Brasil

A DVA é reconhecida como problema de saúde pública em muitas regiões do mundo há pelo menos três décadas (STOLTZFUS; UNDERWOOD, 1995). Crianças, mulheres grávidas e lactantes constituem grupos de alto risco para desenvolver esta deficiência, principalmente nos países em desenvolvimento (CHRISTIAN et al., 2000).

Além de acometer mundialmente cerca de 7,2 milhões de gestantes, estima-se que da população mundial de pré-escolares de 502,5 milhões, cerca de 127,2 milhões (25,3%) apresentem DVA e que 4,4 milhões apresentem xeroftalmia. As maiores prevalências de DVA em pré-escolares são encontradas na Índia (35,3 milhões), Indonésia (12,6 milhões), China (11,4 milhões) e Etiópia (6,7 milhões). Aproximadamente 6,5% (8,2 milhões) destas crianças vivem na região das Américas e 2,2 milhões vivem no Brasil (WEST JR., 2002).

A OMS definiu níveis de importância da DVA subclínica como um problema de saúde pública. Para valores séricos de retinol ≤ 0,70 µmol/l, consideram-se prevalências de 2 a 10% como problema de saúde pública leve, de 10 a 20% como moderado e acima de 20% como um problema grave; para valores de retinol no leite materno ≤ 1,05 µmol/l ou 8 µg/g lipídio, consideram-se prevalências < 10% como um problema leve, de 10 a 25% moderado e ≥ 25% como um problema de saúde pública grave (WHO, 1996).

Na América Latina e no Caribe, dados mostram que a DVA é, na maioria dos países, subclínica, sendo que tal prevalência varia de 6% no Panamá a 36% em El Salvador, em crianças menores de cinco anos de idade (MORA et al., 1998). Morasso et al. (2003) encontraram 5,1% de DVA em crianças argentinas de 6 a 24 meses de idade.

No Brasil, não existem dados nacionais que permitam estabelecer a prevalência e a gravidade da DVA na população geral (GERALDO et al., 2003). Contudo, dispõe-se de vários estudos, realizados em diversas regiões do país, desde a década de 70 até o presente

momento, que demonstram a deficiência de vitamina A como um importante problema de saúde pública (Quadro 1).

Quadro 1 - Prevalência de DVA (retinol sérico ≤ 0,70 µmol/l) em algumas regiões brasileiras.

Referência	**Local**	**n**	**População**	**DVA (%)**
Varela et al., 1972	Região sudeste de PE	1.045	pré-escolares	18
Roncada et al., 1978	São Paulo, SP	109	2 a 7 anos	51,4
Flores et al., 1984	Recife, PE	93	1 a 7 anos	12
Roncada et al., 1984	Cotia, SP	362	pré-escolares	30,2
Araújo et al., 1986	V. Jequitinhonha, MG	144	escolares	35,5
Prado et al., 1995	Cansanção, BA	161	6 a 72 meses	44,7
Gonçalves-Carvalho et al., 1995	Campinas, SP	131	3 a 10 anos	17,6
Ramalho et al., 1998	Rio de Janeiro, RJ	253	recém-nascidos	55,7*
Ramalho et al., 1999	Rio de Janeiro, RJ	220	puérperas	23,6*
Ferraz et al., 2000	Ribeirão Preto, SP	103	6 a 24 meses	21,4
Ramalho et al., 2001	Rio de Janeiro, RJ	175	pré-escolares	34,3*
Martins et al., 2004	16 municípios de SE	607	6 a 60 meses	32,1
Ferraz et al., 2004	Ribeirão Preto, SP	188	pré-escolares	32,4
Santos et al., 2005	Novo Cruzeiro, MG	241	6 a 14 anos	29
Fernandes et al., 2005	Recife, PE	311	pré-escolares	7
Paiva et al., 2006	Teresina, PI	631	pré-escolares	15,4
Lopes et al., 2006	Recife, PE	72	puérperas	25
Graebner et al., 2007	Planaltina, DF	155	5 a 18 anos	33,5

* Estudos em que foi adotado ponto de corte de retinol ≤1,05µmol/l para indicar deficiência.

Na região nordeste, estudos realizados por Flores et al. (1984) e Lopes et al. (2006) encontraram 12% de DVA em crianças de 1 a 7 anos de idade e 25% em puérperas de Recife (PE), respectivamente. Na zona rural da região semi-árida da Bahia, Prado et al. (1995), estudando 161 crianças de 6 a 72 meses de idade, encontraram concentrações séricas de

retinol deficientes (≤ 0,35 μmol/l) e baixos (≤ 0,70 μmol/l) em 44,7% dos analisados, sendo que a maior prevalência se concentrou na faixa etária menor de 24 meses de idade.

Na região sudeste, Ramalho et al. (1998) estudaram 253 recém-nascidos em dois hospitais da rede pública do município do Rio de Janeiro e encontraram 55,7% de DVA, independentemente da idade gestacional ou do peso ao nascer. No ano seguinte, o mesmo grupo de pesquisadores publicou um estudo em que avaliaram 220 puérperas e encontraram 23,6% de DVA (Ramalho et al., 1999).

No município de Ribeirão Preto (SP), Ferraz et al. (2000) encontraram 21,4% de concentrações séricas de retinol ≤ 0,70 μmol/l em 103 lactentes saudáveis atendidos em um ambulatório de puericultura da zona urbana do mesmo município.

1.2.3 Causas e conseqüências da DVA

A DVA pode ser causada por dois fatores principais. O primeiro é a persistente ingestão inadequada de vitamina A para satisfazer as necessidades orgânicas (potencializada por circunstâncias secundárias como consumo insuficiente de gordura, levando à baixa absorção da vitamina e na desnutrição energético-protéica, quando a RBP pode estar diminuída prejudicando a biodisponibilidade de vitamina A para os tecidos). O segundo fator é a freqüência de episódios infecciosos, através de uma diminuição do retinol circulante por uma espécie de “seqüestro” ou consumo periférico de vitamina A (RAMALHO et al., 2003).

Pesquisas dietéticas mostram que o consumo de vitamina A procedente de fontes alimentares é caracteristicamente baixo nas classes sociais pobres na maioria dos países em desenvolvimento e a maioria das crianças destes não alcança o nível seguro de ingestão recomendado. Além do custo, o desconhecimento do valor nutritivo e o tabu quanto a

determinados alimentos são fatores implicados na gênese da DVA (SOUZA; VILAS BOAS, 2002).

Segundo Ross e Harvey (2003), além da baixa ingestão de alimentos de origem animal nos países em desenvolvimento, outros fatores podem explicar a maior incidência de DVA nestes países, como o baixo conteúdo de gordura na alimentação, as altas ingestões de fibras dietéticas (que podem reduzir a biodisponibilidade de carotenóides), as infecções e as deficiências de ferro e zinco.

Até o início da década de 1980, a DVA causava preocupação apenas em relação a seus sinais clínicos, que vão desde a cegueira noturna até a cegueira nutricional irreversível. Na primeira metade daquela década surgiram evidências de que a carência subclínica de vitamina A, sem sinais como xeroftalmia, mancha de Bitot e ceratomalacia, também pode contribuir para a morbidade e mortalidade em crianças, recém-nascidos e mulheres em idade fértil, os grupos tradicionalmente considerados de risco (RAMALHO et al., 2002).

A DVA causa múltiplas anormalidades que se refletem na natureza sistêmica, sendo específicas (como sinais oculares e baixas concentrações de retinol sérico) e não-específicas (como metaplasia epitelial e disfunção imunológica) e que aumentam a suscetibilidade do organismo a infecções (HUMPHREY; WEST, 1991). A resistência diminuída a infecções pode ser devido a quebras das barreiras naturais, ou seja, à queratinização das células epiteliais, propiciando o desenvolvimento de fissuras nas membranas mucosas, o que permite a entrada de microrganismos (CHANEY, 2003).

A DVA está associada ao risco aumentado de doença respiratória, de diarréia e ao aumento da morbimortalidade infantil (SOMMER et al., 1983; SOMMER et al., 1984; MILTON et al., 1987). Velasques-Melendez et al. (1994) encontraram diminuição das concentrações plasmáticas de vitamina A em crianças durante as infecções. Os pesquisadores

ressaltam que tal associação ocorra em uma relação bidirecional, isto é, crianças com DVA estão mais sujeitas a ter infecções e tais infecções podem acarretar em DVA.

É também descrita na literatura a relação entre DVA e anemia. Semba e Bloem (2002) ressaltam que a vitamina A está envolvida na patogênese da anemia através de diversos mecanismos biológicos: por participar da eritropoese, aumentando o crescimento e diferenciação dos eritrócitos; por mobilizar os estoques de ferro dos tecidos e por potencializar a resposta imune, reduzindo a anemia da infecção/inflamação.

1.3 Vitamina A e DVA no binômio mãe-filho

Em gestantes, a vitamina A é importante para a gestação, para o crescimento, desenvolvimento e constituição de reserva hepática do feto e para o crescimento tecidual materno (SAUNDERS et al., 2001).

A vitamina A é transferida da mãe ao feto através da placenta, porém de maneira limitada, sendo que a concentração desta no sangue fetal é aproximadamente metade da encontrada na mãe (DANCIS et al., 1992). Tanto o retinol quanto seu precursor atravessam a barreira placentária e representam o único suprimento deste nutriente para o feto, sendo definido pela ingestão materna (MOGHISSI, 1981).

No início da gestação, durante o período de desenvolvimento do embrião e do feto, a ingestão de vitamina A materna deve ser controlada, porque tanto a falta quanto o excesso de vitamina A estão associados com defeitos congênitos. A ingestão insuficiente de vitamina A durante este período pode levar a abortos e anormalidades congênitas (UNDERWOOD, 1994).

A ingestão de altas doses de vitamina A durante a gestação parece ser teratogênica, sendo este assunto difícil de ser estudado em humanos. Rothman et al. (1995) concluíram que

um a cada 57 bebês nascidos de mulheres que tomaram suplementos de vitamina A pré-formada em dose superior a 10.000 UI/dia teve malformação atribuída ao suplemento. Por outro lado, Mills et al. (1997), em estudo similar, não encontraram associação entre a exposição periconcepcional a doses > 10.000 UI/dia e malformações do feto.

Recentemente, as recomendações nutricionais foram revisadas pelo *Food and Nutrition Board* do IOM (*Institute of Medicine*) e foram adotadas as *Dietary Reference Intakes* (DRIs), ou seja, ingestões dietéticas de referência, cuja abrangência é bem maior do que as RDA (*Recommended Dietary Allowances*), publicadas anteriormente (de 1941 a 1989) pela Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos (COZZOLINO; COLLI, 2001). O quadro 2 apresenta as DRIs para mulheres, gestantes, lactantes e crianças até um ano de idade.

Quadro 2 - Recomendação e limite superior tolerável de ingestão de vitamina A (IOM, 2001).

	Recomendação		**Limite superior tolerável**	
	µgRAE/dia	UI/dia	µgRAE/dia	UI/dia
Mulheres	700	2.300	3.000	10.000[1]
Gestantes	770	2.600	3.000	10.000
Lactantes	1.300	4.300	3.000	10.000[1]
Crianças 0- 6 meses	400	1.300	600	2.000[2]
Crianças 7-12 meses	500	1.700	600	2.000[3]

[1] Se a infertilidade/anticoncepção garantida, suplemento em dose única de $\leq$ 200.000 UI.
[2] Suplemento em dose única de 50.000 UI ou duas doses de 25.000 UI a cada seis meses.
[3] Suplemento em dose única de 100.000 UI a cada seis meses.

A maioria dos países recomenda que a suplementação de vitamina A durante a gravidez seja evitada, examinando cada caso de acordo com o risco-benefício, levando em consideração o estado nutricional de vitamina A estimado ou aferido da gestante, a disponibilidade de alimentos fonte de vitamina A na dieta e suplementação supervisionada. Em áreas de DVA endêmica, a OMS recomenda a suplementação com doses diárias e

semanais que não excedam 10.000 UI e 25.000 UI, respectivamente (AZAÏS-BRAESCO; PASCAL, 2000).

Especialmente no final da gestação, o adequado estado nutricional em vitamina A materno e a adequada ingestão deste nutriente são importantes, pois nesta fase ocorre intensa transferência de vitamina A para o feto e o preparo para o parto e a lactação (UNDERWOOD, 1994).

Neste sentido, a principal conseqüência do baixo suprimento em vitamina A durante a gestação é o inadequado estado nutricional em vitamina A ao nascimento e nos próximos meses (AZAÏS-BRAESCO; PASCAL, 2000).

Ao longo do terceiro trimestre, o feto cresce rapidamente e parece apresentar necessidades semelhantes às do recém-nascido a termo, mesmo tendo dimensões inferiores. Como os estoques fetais de vitamina A são acumulados principalmente no terceiro trimestre de gestação, a deficiência materna nesse período pode repercutir de forma mais marcante sobre o estado nutricional de vitamina A do concepto (RAMALHO, 2003).

Ortega et al. (1997) estudaram mulheres espanholas no terceiro trimestre de gestação e mostraram que a ingestão e as concentrações séricas de vitamina A durante a gravidez influenciam a composição do leite materno. A suplementação semanal de vitamina A (4800 RE por semana durante 18 semanas) na gestação tem efeito positivo no retinol do leite materno (MUSLIMATUN et al., 2001) e no retinol sérico dos bebês aos quatro meses de idade (SCHMIDT et al., 2001).

Mulheres lactantes são também vulneráveis à DVA devido à grande quantidade de vitamina A que é secretada no leite. Se a ingestão não for suficiente para repor a vitamina que é transferida à criança através do leite, os estoques maternos podem ficar depletados

(HASKELL; BROWN, 1999). As recomendações de ingestão de vitamina A para lactantes podem ser observadas no quadro 2.

Segundo Haskell e Brown (1999), os bebês nascem com baixos estoques de vitamina A, independentemente do estado nutricional em vitamina A materno, devido ao fato da transferência de retinol pela placenta ser controlado.

O aleitamento materno exerce importante papel, possibilitando aumento das reservas corporais dos recém-nascidos (SAUNDERS et al., 2001). O conteúdo de vitamina A no colostro (3 a 6 dias) é alto e tende a permanecer expressivo no leite de transição (7 a 20 dias), estabilizando-se no leite maduro (em torno de 21 dias pós-parto) (VÍTOLO et al., 1999).

Sabe-se que o leite materno é a única fonte de vitamina A para o lactente em aleitamento materno exclusivo (VINUTHA et al., 2000) e que o conteúdo de vitamina A do leite humano é dependente do status de vitamina A da mãe (WHO, 1995). Assim, se o estado nutricional em vitamina A materno é pobre e o conteúdo de vitamina A do leite materno é baixo, o bebê pode ficar suscetível à DVA ainda nos primeiros seis meses de vida (BASU et al., 2003).

Em estudo realizado em West Java (Indonésia), Dijkhuizen et al. (2001) encontraram deficiência subclínica de vitamina A em 54% dos bebês de 2 a 10 meses de idade e em 18% das mães; os pesquisadores também observaram uma forte inter-relação entre o *status* de vitamina A da mãe e do bebê e a concentração de retinol do leite materno.

A primeira causa de DVA no lactente é a DVA materna. Mães de países em desenvolvimento são comumente deficientes por duas razões principais: elas têm uma alimentação pobre em vitamina A e passam um grande tempo de suas vidas amamentando (alta paridade e prolongado aleitamento). Crianças se tornam deficientes por duas principais razões: suas mães são deficientes, produzindo leite pobre em vitamina A e a alimentação

complementar destas crianças fornece um conteúdo muito baixo de vitamina A. Um terceiro fator contribuinte é que elas passam grande parte da infância doentes, com anorexia, má-absorção e catabolismo aumentado, o que piora ainda mais seu *status* de vitamina A (MILLER et al., 2002).

A manifestação clínica da deficiência geralmente ocorre após o desmame, quando a criança que já possuía reserva baixa ou ausente, devido à deficiência materna, passa a receber uma alimentação pobre em vitamina A e gordura. E como este é um período crítico em termos de estado nutricional, muitas vezes a DVA é associada à carência de outros micronutrientes. Além disso, episódios repetidos de diarréia e doenças infecto-parasitárias atuam como agravante à medida que interferem na absorção da vitamina A e aumentam sua necessidade (EUCLYDES, 2005).

A incidência de cegueira devido à DVA é quase exclusivamente limitada às crianças de 6 meses a 6 anos de idade, devido aos baixos estoques de vitamina A ao nascer, ao rápido crescimento e diferenciação celular durante os dois primeiros anos de vida; e também ao próprio metabolismo e *turnover* de nutrientes, mais intenso do que em pessoas de maior idade (OLSON, 1991). Contudo, os transtornos associados à deficiência desta vitamina não se restringem à cegueira. Como anteriormente citado, estão relacionados também ao aumento da morbimortalidade na infância (SOMMER et al., 1984; MILTON et al., 1987; MARTINS et al., 2004).

Teoricamente, a concentração de vitamina A no leite materno pode ser usada como um indicador de DVA em três populações alvo: mulheres (pela alta correlação existente entre leite e estoques hepáticos de vitamina A); lactentes e crianças de até três anos de idade (já que o leite é a maior fonte de vitamina A enquanto os alimentos complementares são normalmente pobres neste nutriente; portanto, sua concentração reflete a ingestão de vitamina A e também os estoques hepáticos). A OMS tem recomendado recentemente que as concentrações de

vitamina A no leite materno sejam usadas junto com outros indicadores para avaliar a prevalência da DVA e monitorar o impacto de programas de intervenção (WHO, 1995).

No leite humano, a vitamina A encontra-se principalmente na forma de ésteres de retinil, embora haja também retinol. A presença de lipase no leite estimulada por sais biliares do tubo digestivo contribui para a hidrólise desses ésteres, favorecendo a absorção da vitamina A, já que esta é menos eficiente que a absorção de adultos pela imaturidade do trato gastrointestinal (EUCLYDES, 2005).

A transferência de retinol da circulação para a glândula mamária ocorre via complexo RBP-retinol. Também pode ocorrer a transferência da vitamina A de origem dietética, diretamente dos quilomícrons (HASKELL; BROWN, 1999).

Em média, a concentração de vitamina A do leite de mulheres de países desenvolvidos é de 2,1 µmol/l (60 µg/dl) enquanto em mulheres de países em desenvolvimento é de 1,75 µmol/l (50 µg/dl). Estes dados são provenientes do estudo de Newman (1993), que reuniu 19 estudos feitos em países industrializados e 32 estudos em países não-industrializados (NEWMAN, 1993 apud UNDERWOOD, 1994; HASKELL; BROWN, 1999).

O conteúdo de vitamina A no leite materno varia conforme o estado nutricional de vitamina A da mãe e o estágio da lactação (MARTINEZ et al., 1997; ROSS; HARVEY, 2003). A concentração de vitamina A é maior no colostro, diminuindo significativamente (em média, 50%) conforme aumenta a duração do aleitamento (CHAPPELL et al., 1985; GROSS et al., 1998; MACIAS et al., 2001). Também há evidências de que o leite do começo da mamada contém menor quantidade de retinol do que o leite posterior (RIBEIRO; DIMENSTEIN, 2004).

Fatores como paridade, idade e estado antropométrico da mãe não mostraram associação com a concentração de retinol no leite materno (PANPANICH et al., 2002). Barua

et al. (1997) demonstraram que a concentração deste nutriente não é afetada pela idade da mãe, mas ao comparar grupos de níveis socioeconômicos diferentes, encontraram concentração maior de retinol no leite de mulheres de alta renda, o mesmo observado por Gebre-Medhin et al. (1976), ao avaliarem o leite de mães suecas e etíopes.

Dimenstein et al. (2003) estudaram as variáveis renda, escolaridade da mãe e peso ao nascer do bebê e estas não interferiram na concentração de retinol do leite, somente o estado antropométrico da mãe na gestação. No estudo de Ramalho et al. (2006), a DVA materna não apresentou associação estatisticamente significativa com as variáveis sociodemográficas escolaridade materna e renda per capita.

Em relação à idade gestacional, há controvérsias na literatura. Thomas et al. (1981) observaram maior concentração de retinol no leite de mães de prematuros, enquanto Melo et al. (2004) encontraram valor médio de retinol no colostro de mães a termo estatisticamente superior ao valor do leite de mães pré-termo.

Investigando a influência da inflamação nos níveis de vitamina A do leite materno, sendo a inflamação avaliada pelo nível de proteína C reativa e outras proteínas de fase aguda, Dancheck et al. (2005) concluíram que a concentração de retinol no leite materno e a proporção de puérperas com retinol no leite $\leq$ 1,05 umol/l não difere entre mulheres com ou sem inflamação, assim sugerindo que, como indicador do *status* de vitamina A, o retinol no leite materno é menos susceptível à variação causada pela infecção subclínica/inflamação do que o retinol sérico.

1.4 Suplementação de vitamina A em puérperas

A fortificação de alimentos e a educação nutricional da população são estratégias de combate à DVA a longo prazo. Programas de suplementação de vitamina A constituem medidas em curto prazo que podem ser implementadas em regiões de risco de deficiência (TANUMIHARDJO, 2004).

A suplementação profilática de vitamina A dos três grupos de risco (crianças de zero a 59 meses, mulheres grávidas e puérperas dentro das primeiras seis semanas pós-parto) é recomendada em todas as populações em que a DVA é um problema de saúde pública (ROSS, 2002).

Muitos países em desenvolvimento têm programas de suplementação infantil de vitamina A (BAHL et al., 2002). Em populações cujas taxas de aleitamento materno são altas, a suplementação materna de vitamina A oferece muitas vantagens. Através da amamentação, o bebê recebe diariamente quantidades adequadas da vitamina. Esta vitamina é bem absorvida e utilizada, podendo ser considerado o meio mais seguro de oferecer vitamina A ao recém-nascido (BASU et al., 2003). A suplementação via leite materno evitaria os potenciais efeitos colaterais que poderiam ocorrer na suplementação dada diretamente à criança nos seis primeiros meses de vida (DINIZ, 2001).

Além disso, a suplementação da lactante com vitamina A é uma estratégia que beneficia tanto a mãe quanto a criança (STOLTZFUS et al., 1993).

Em reunião organizada pela Organização Mundial da Saúde no ano 2000, o IVACG (*International Vitamin A Consultative Group*) apontou que a suplementação com duas doses de vitamina A (200.000 UI cada) para lactantes (administradas separadamente com intervalo de 24 horas para evitar o aumento de ácido retinóico no leite a níveis tóxicos) deve ser administrada dentro de seis semanas pós-parto em áreas onde a DVA é um importante

problema de saúde pública. Esta recomendação substituiu a antiga recomendação da OMS (dose única de 200.000 UI), pois poderia ser mais efetiva na manutenção das concentrações adequadas de retinol no leite materno quando comparada com a suplementação em dose única (ROSS, 2002).

No Brasil, por meio da portaria 729 de 13 de maio de 2005, o Ministério da Saúde instituiu o Programa Nacional de Suplementação de Vitamina A, destinado a prevenir e/ou controlar essa deficiência nutricional mediante a suplementação, em crianças e puérperas[1] no pós-parto imediato, pertencentes à região Nordeste, ao Vale do Jequitinhonha em Minas Gerais e ao Vale do Ribeira em São Paulo. A portaria estabelece, em seu parágrafo primeiro, que *poderão ser incorporadas ao programa, a qualquer tempo, outras áreas ou regiões que detectem sinais da deficiência em crianças ou identifiquem, por meio de pesquisa científica, evidências da deficiência direta ou indireta* (BRASIL, 2006).

West Jr. (2002), reunindo dados sobre o impacto de alguns programas de suplementação de vitamina A existentes, observou que a DVA na infância e a proporção de xeroftalmia sofreram redução de 15 e 60%, respectivamente, em países com cobertura de suplementação de vitamina A ≥ 75%.

Como apresentado no quadro 3, o impacto da suplementação de puérperas com vitamina A é variável segundo o estudo realizado e tal fato pode estar relacionado a diferenças no estado nutricional de vitamina A das mulheres e à quantidade de vitamina A administrada.

Uma recente revisão sistemática que avaliou os efeitos da suplementação de vitamina A em lactantes demonstrou que não há evidências de benefícios da suplementação em relação à morbi-mortalidade infantil e mortalidade materna, mas que há indicação de que a suplementação seja protetora em relação à morbidade materna e esteja relacionada à manutenção de concentração adequada de retinol no leite humano até o sexto mês e à maior

[1] 100.000 UI em crianças de 6 a 11 meses e 200.000 UI em crianças de 12 a 59 meses e em puérperas.

concentração sérica de retinol materno e infantil no terceiro mês pós-parto (OLIVEIRA, 2006).

Quadro 3 - Resumo de ensaios clínicos controlados que avaliaram o impacto da suplementação de vitamina A na mãe, no leite materno e no lactente.

Autores, ano	Stoltzfus et al., 1993	Roy et al., 1997	Rice et al., 1999	Vinutha et al., 2000	Bahl et al., 2002	Basu et al., 2003
País	Indonésia	Bangladesh	Bangladesh	Índia	Ghana, Índia e Peru	Índia
Retinol inicial nas mães[a]						
Suplementado	1.17 ± 0.4	1.38	1.79 ± 0.6	0.83 ± 6.6	---	0.98
Controle	1.31 ± 0.5 NS	1.18 NS	1.6±0.7 NS	0.99 ± 7.7 NS	---	0.92 NS
Dose vitamina e freqüência	300000 UI, única, 1-3 semanas pp	200000 UI, única, 24h pp	200000 UI, única, 1-3 semanas pp	200000 UI, dupla, 48 h pp	200000 UI, única, 18-42 dias pp [#]	200000 UI, única, 24 h pp
Mães com DVA						
Suplementado	---	---	18% [1]	36.1% [1]	15.2%[3]	0.67%[1]
Controle	---	---	54% **	69.6%	25.6% *	22% **
Retinol no leite						
Suplementado	2.45 ± 1.23 [1 a]	1.34 [1 a]	1.20 ± 1.0 [1 a]	1.09 ± 7.7 [1a]	49.8 ± 25 [3b]	1.54 [1a]
Controle	1.82 ± 1.28 **	1.12 **	0.83 ± 0.4 *	0.92 ± 6.8 **	42.7 ± 22 *	0.81 **
Retinol nos bebês[a]						
Suplementado	0.67 ± 0.19 [2]	---	0.84 ±0.2 [2]	1.06 ± 6.0 [1]	0.83 ± 0.3 [2]	1.60 [1]
Controle	0.65 ± 0.26 NS	---	0.77 ± 0.2 *	0.76 ± 5.8 **	0.80±0.3 NS	0.80 **
Bebês com DVA						
Suplementado	10% [2]	---	87% [2]	2.6% [1]	30% [2]	0% [1]
Controle	23% *	---	93% NS	45%	37% NS	37% **

NS = não significante; * = p <0.05; ** = p<0.01; pp = pós-parto.
[1] aos 3 meses pós-parto/ de idade; [2] aos 6 meses pós-parto/ de idade; [3] aos 2 meses pós-parto/ de idade.
[a] µmol/l; [b] nmol/g gordura.
[#] bebês receberam 3 doses de 7,5 mg (6, 10 e 14 semanas de idade).

Tendo em vista a importância da vitamina A na saúde materno-infantil, conhecendo os efeitos deletérios de sua deficiência e diante dos achados de altas taxas de DVA na comunidade pediátrica local (FERRAZ et al., 2000; FERRAZ et al., 2004; CUSTÓDIO et al., 2007), objetivou-se conhecer a prevalência desta deficiência em puérperas e seus respectivos filhos. Além disso, diante dos benefícios mostrados na suplementação com vitamina A durante o puerpério, visou-se conhecer o impacto de tal suplementação na comunidade local, além de estudar alguns fatores envolvidos na gênese da DVA.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- ✓ Verificar o impacto da suplementação materna com vitamina A sobre os níveis de retinol do leite materno e os níveis de retinol sérico no binômio mãe-filho.

2.2 Objetivos Específicos

- ✓ Verificar, por medidas antropométricas, o estado nutricional do binômio mãe-filho;
- ✓ Verificar a prevalência de deficiência de vitamina A nas puérperas;
- ✓ Comparar as concentrações de retinol no soro e no leite materno das puérperas antes e após a suplementação e entre os grupos placebo e suplementado;
- ✓ Verificar a prevalência de deficiência de vitamina A nos lactentes aos três meses de idade;
- ✓ Comparar as concentrações de retinol sérico entre os lactentes dos grupos placebo e suplementado;
- ✓ Verificar os níveis séricos de proteína C reativa no binômio mãe-filho e correlacioná-los com os níveis séricos de retinol;
- ✓ Verificar associação entre a deficiência de vitamina A materna e a deficiência de vitamina A nos lactentes;
- ✓ Correlacionar as concentrações de retinol das mães com as concentrações de retinol dos filhos e do leite materno;
- ✓ Verificar a influência de variáveis sociodemográficas e clínicas sobre os níveis de retinol.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um ensaio clínico aleatorizado duplo-cego placebo-controlado.

3.2 Aspectos éticos

O projeto, incluindo o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto - processo HCRP nº. 5510/2006 (Anexo).

Todos os sujeitos participaram do estudo mediante consentimento informado por escrito, através de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice).

3.3 Local de estudo

O estudo foi realizado no Centro Médico Social Comunitário (CMSC) de Vila Lobato, que fica localizado em um bairro periférico da cidade de Ribeirão Preto-SP, o qual está ligado à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto em convênio com o Hospital das Clínicas da FMRP-USP e a Secretaria Municipal de Saúde do município de Ribeirão Preto. Oferece atendimento em nível primário de atenção à saúde nas áreas de Pediatria e Ginecologia e Obstetrícia.

As características sócio-econômicas e culturais das famílias das crianças atendidas no CMSC de Vila Lobato foram levantadas em trabalho realizado recentemente para a verificação da prevalência de DVA em 188 pré-escolares: a média geral da renda "per capita" das famílias das crianças estudadas foi de US$ 115,21/mês (mediana US$ 86,00/mês); 53,7%

(101/188) das mães e 58,7% (84/143) dos pais das crianças pesquisadas apresentavam menos de 8 anos de estudo completados com sucesso, ou seja, não haviam completado o ensino fundamental (FERRAZ et al., 2004).

3.4 Participantes

A amostra do presente estudo constituiu-se de 66 pares de puérperas e lactentes (binômio mãe-filho). Os critérios de inclusão adotados foram: mulheres com idade superior a 18 anos, em aleitamento materno exclusivo[2] no início do estudo, mães de recém-nascidos a termo (RNAT, ou seja, crianças nascidas entre 37 a 41 semanas e 6 dias de gestação) e de peso ao nascer adequado (> 2.500 g), ambos saudáveis, sem intercorrências no período periparto e sem malformações congênitas, mães de feto único e não usuárias de medicamentos e suplementos vitamínicos durante a lactação.

O total de participantes foi dividido em dois grupos, sendo que 33 puérperas receberam suplementação oral de vitamina A (grupo suplementado) e 33 receberam apenas placebo (grupo placebo).

3.5 Randomização e suplementação

O primeiro contato com as participantes ocorria antes do nascimento da criança, durante o acompanhamento pré-natal, momento no qual o estudo era apresentado às mães. Na primeira semana após o parto, quando as puérperas se dirigiam à unidade para iniciar as consultas médicas do recém-nascido, era feita a inclusão da participante na pesquisa e agendava-se a coleta de dados iniciais, que ocorria entre o 20º e o 30º dia pós-parto (devido ao

[2] Aleitamento materno exclusivo: quando a criança recebe somente leite materno, diretamente da mama ou extraído, e nenhum outro alimento líquido ou sólido, com exceção de gotas ou xaropes de vitaminas, minerais e/ou medicamentos (BRASIL, 2004).

fato de que, neste período, o leite materno já se caracteriza como leite maduro[3]). Então, no período proposto, a puérpera retornava à unidade, os objetivos e as etapas de participação do binômio mãe-filho no estudo eram novamente explicados, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido era apresentado, assinado pela pesquisadora e pela participante, em duas vias, uma para cada parte envolvida. Realizava-se então a coleta inicial de dados para a pesquisa, ou seja, aplicava-se uma breve entrevista, colhiam-se as amostras iniciais (leite e sangue maternos) e administrava-se a intervenção.

A intervenção consistiu na suplementação com 200.000 UI de palmitato de retinil (vitamina A) ou óleo de soja (placebo), através de cápsulas idênticas quanto à cor, formato, tamanho e textura, embaladas individualmente e identificadas somente com as letras A ou B. As participantes tomavam as cápsulas na presença da pesquisadora responsável. As cápsulas foram produzidas pelo Setor de Atividades Industriais da Divisão de Assistência Farmacêutica do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, o qual foi responsável pelo controle da alocação das participantes nos grupos suplementado ou placebo. Somente ao final do estudo, por meio da abertura do envelope entregue inicialmente pelo setor à pesquisadora, foi revelada a definição das letras A e B.

A coleta de dados finais era agendada para o dia em que o lactente completasse três meses de idade, quando do retorno da criança para consulta no Programa de Puericultura. Neste momento, colhiam-se amostras de leite materno e amostras de sangue da puérpera e do lactente.

---

[3] Considerando as alterações na composição ao longo da lactação, o leite recebe três diferentes denominações: colostro, leite de transição e leite maduro. Colostro é a secreção láctica inicial (1-7 dias pós-parto); leite de transição < 3 semanas e leite maduro > 3 semanas (KUNZ et al., 1999).

3.6 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada durante um ano, no período de setembro de 2006 a setembro de 2007. As últimas participantes, incluídas na pesquisa em setembro de 2007, tiveram as últimas amostras colhidas em novembro de 2007.

O estado nutricional de vitamina A das puérperas foi avaliado pela concentração sérica de retinol, em dois momentos: amostras colhidas antes (20 a 30 dias após o parto) e após a intervenção (três meses pós-parto). O estado nutricional de vitamina A dos lactentes foi avaliado pela concentração sérica de retinol aos três meses de idade. O conteúdo de retinol no leite materno foi avaliado através da coleta de duas amostras: uma amostra de leite materno obtida antes da intervenção (20 a 30 dias após o parto) e outra amostra, após a intervenção (três meses pós-parto).

No total, foram coletados 9 ml de sangue das puérperas em cada momento e 3 ml dos lactentes. Nas mães, as amostras de sangue foram obtidas por punção venosa e coletadas em tubos Vacutainer®, sendo que para a dosagem de retinol sérico, foram colhidos 4 ml em tubos de tampa vermelha sem anticoagulante e revestidos com papel alumínio para evitar a entrada de luz e, assim, a fotodegradação da vitamina A. Para a dosagem de proteína C reativa, 5 ml de sangue das mães foram colhidos em tubos Vacutainer® de tampa amarela com anticoagulante. Nos bebês, o sangue era colhido com o auxílio de agulha e seringa (ou escalpe) e o conteúdo era distribuído nos tubos (o procedimento a vácuo não foi aplicado a fim de ser colhido o mínimo de sangue possível dos lactentes). Para a análise do retinol, foram separados 2 ml de sangue e colocados em tubos de tampa vermelha sem anticoagulante e revestidos com papel alumínio para evitar a entrada de luz e, assim, a fotodegradação da vitamina A. Para a dosagem de proteína C reativa, 1 ml de sangue dos bebês foi colhido em tubo de tampa amarela com anticoagulante. Todas as amostras eram imediatamente transportadas, à temperatura ambiente, ao Laboratório de Nutrição da Faculdade de Medicina

de Ribeirão Preto. No laboratório, as amostras eram centrifugadas por 10 minutos a 3.500 rpm para a separação do soro e dos elementos celulares. Ao término da centrifugação, o soro era separado do sangue com o auxílio de micropipetas e transferidos para tubos de congelamento. As amostras eram mantidas congeladas a – 70° C até o momento das análises. As amostras relativas à dosagem de proteína C reativa eram enviadas ao Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP) para as análises.

As amostras de leite materno foram coletadas no início da manhã, entre 7:30 e 9:00 horas, por expressão manual. A própria puérpera, sem jejum noturno, colhia 5 ml de leite de qualquer mama, em tubo de polipropileno de 50 ml; o conteúdo era imediatamente transferido para tubo de polipropileno de 15 ml, revestido com papel alumínio para proteger a amostra da luz e evitar a fotodegradação da vitamina A. As amostras eram imediatamente transportadas, à temperatura ambiente, ao Laboratório de Nutrologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, onde eram mantidas congeladas a -70° C até o momento das análises.

Além das coletas de sangue e leite materno, no primeiro contato era conduzida uma entrevista com a participante, onde dados sobre a renda *per capita* familiar mensal, número de pessoas no domicílio, escolaridade dos pais, peso e altura da puérpera, presença de um episódio febril e/ou diarréico nos 15 dias anteriores[4], paridade, duração da gestação, peso e comprimento ao nascer e aos três meses de idade do lactente e tempo decorrido da última mamada foram coletados através de um questionário preenchido pela pesquisadora (Apêndice).

A renda mensal foi considerada como a soma dos salários e outros tipos de ganhos (rendas provenientes de aluguel de bens ou imóveis, *"tickets"*, etc.) em reais (R$) de todos os

[4] Segundo Baqui et al. (1991), febre é definida por temperatura axilar >37.0°C e diarréia é considerada como três ou mais evacuações líquidas ou qualquer número de evacuação contendo sangue visível em um período de 24 horas.

residentes da casa dividido pelo número de pessoas moradoras no domicílio, obtendo-se assim a renda *"per capita"* mensal da família, em reais (R$).

Quanto à escolaridade dos pais, obteve-se, durante a entrevista, o último ano da série escolar cursado de forma completa e com sucesso pela mãe e pelo pai. Dessa forma, o nível de escolaridade podia ser classificado em: analfabeto (ausência de escolaridade ou nenhum ano escolar completado com sucesso); fundamental incompleto (iniciou, mas não completou com sucesso o ensino fundamental); fundamental completo (completou com sucesso o ensino fundamental); médio incompleto (completou com sucesso o ensino fundamental; iniciou, mas não completou com sucesso o ensino médio); médio completo (completou com sucesso o ensino médio); superior incompleto (completou com sucesso o ensino médio; iniciou, mas não completou com sucesso o ensino superior); superior completo (completou com sucesso o ensino superior).

O peso das puérperas foi aferido pela pesquisadora utilizando-se balança eletrônica digital da marca Filizola® com precisão de 100 gramas e a altura foi aferida utilizando-se antropômetro de madeira com precisão de 0,1 cm. Todas foram pesadas e medidas estando descalças e usando roupas leves.

O peso dos lactentes foi aferido pela equipe de enfermagem utilizando-se balança pediátrica eletrônica digital da marca Filizola® com precisão de 5 gramas e o comprimento dos lactentes foi aferido utilizando-se antropômetro pediátrico horizontal com precisão de 0,1 cm. Todos foram pesados e medidos completamente despidos.

Todas as medidas antropométricas foram realizadas de acordo com as normas da OMS (WHO, 1995).

3.7 Análise dos dados

3.7.1 Procedimentos laboratoriais

A. Dosagem de retinol sérico

A determinação de retinol sérico foi realizada no Laboratório de Nutrição da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, através do método de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) ou HPLC (*High Performance Liquid Chromatography)*, seguindo os procedimentos propostos por Arnaud et al. (1991). Utilizou-se cromatógrafo Shimadzu (*Japan*), modelo LC-9, de coluna ODS tipo C18 (25 cm x 0,46 cm), detector Shimadzu UV/Vis (SPD-6AV), controlador Shimadzu (SCL-6B) e registrador Shimadzu (C-R6A).

Toda cromatografia baseia-se no fato de que as moléculas têm diferentes pesos moleculares e diferentes cargas elétricas em sua superfície, percorrendo em tempos diferentes uma dada coluna com partículas também carregadas eletricamente (LEHNINGER, 1984). Desse modo, o aparelho é capaz de separar substâncias, fazendo as leituras em tempos diferentes e em diferentes comprimentos de onda. A CLAE é uma otimização da cromatografia clássica, que emprega alta pressão na separação dos componentes da amostra, tornando a análise muito mais rápida e eficiente, além de possuir ainda sofisticados detectores e processadores (CECCHI, 1999).

Para as dosagens, as amostras de soro foram descongeladas a 4º C e homogeneizadas. Foram retirados 500 µl de cada amostra e adicionado 1 ml de etanol, agitando-se em seguida para a desproteinização. Para continuar a extração da vitamina, adicionou-se também 1 ml de n-hexano, agitando a solução por cerca de um minuto. Após esse procedimento, fez-se a centrifugação da mesma por 10 minutos a 3.500 rpm. Em seguida, retiraram-se 500 µl do sobrenadante, secando a amostra em nitrogênio gasoso. Posteriormente, a amostra foi ressuspensa com 500 µl de fase móvel (70% de acetonitrila; 20% de diclorometano; 10% de metanol) e 20 µl foram injetados no cromatógrafo, usando um fluxo de 1,0 ml/min e comprimento de onda de 325 nm.

Na cromatografia, a amostra é carreada pela fase móvel, que percorre a coluna contendo a fase estacionária, separando assim as substâncias contidas na amostra. A leitura da concentração de retinol é feita através de um "pico" elétrico no cromatograma, o qual é representado por uma área; para se obter a concentração final da amostra (em µmol/l), compara-se a área observada do cromatograma com a área obtida pela solução padrão, realizando-se uma "regra de três". A detecção do retinol foi feita em UV em tempo médio de 2,5 minutos. O padrão externo de retinol (*all-trans retinol*) utilizado nas dosagens foi o da marca Sigma®.

Os limites de detecção do método são 0,016 e 13,7 µmol/l (ARNAUD et al., 1991).

A fim de se verificar a ocorrência de variabilidade entre as dosagens, foram realizados testes de reprodutibilidade - onde a amostra a ser dosada é quantificada várias vezes no cromatógrafo - e testes de recuperação - onde o padrão externo e a amostra a ser dosada são quantificados juntos.

Em algumas amostras, a quantidade de soro utilizado foi de 100 µl, devido à escassez de material. Nestes casos, os reagentes foram adicionados em quantidades proporcionais.

B. Dosagem de retinol no leite materno

A determinação de retinol no leite materno foi realizada no Laboratório de Nutrição da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, através do método de HPLC, seguindo os procedimentos propostos por Strobel et al. (2000). Utilizou-se cromatógrafo Shimadzu (*Japan*) modelo LC-20AT, de coluna Shimadzu CLC-ODS (25 cm), detector Shimadzu UV/Vis (SPD-20A), auto-injetor SIL-20A e desgaseificador DGU-20AS.

Para as dosagens, as amostras de leite foram descongeladas a 4º C e homogeneizadas. Foram retirados 500 µl de cada amostra e adicionados 500 µl de hidróxido de potássio

(solução KOH 50% 12,5 mol/l) e 1 ml de etanol, agitando a solução por cerca de um minuto. Esta mistura foi levada ao aquecedor por 25 minutos a 80º C para a saponificação. Após esse procedimento, a amostra foi resfriada, adicionou-se 1 ml de n-hexano e fez-se a centrifugação da mesma por 3 minutos a 4.500 rpm. Em seguida, retiraram-se 200 µl do sobrenadante, secando a solução em nitrogênio gasoso. Posteriormente, a amostra foi ressuspensa com 200 µl de fase móvel (70% de acetonitrila; 20% de diclorometano; 10% de metanol) e 20 µl foram injetados no cromatógrafo, usando um fluxo de 1,0 ml/min e comprimento de onda de 325 nm.

A detecção do retinol foi feita em UV em tempo médio de 2,8 minutos. A leitura da concentração de retinol no leite materno é feita da mesma maneira como é feita para o soro. O padrão externo de retinol (*all-trans retinol*) utilizado nas dosagens foi o da marca Sigma®.

C. Dosagem de proteína C reativa

A concentração de proteína C reativa (PCR) no sangue das mães e dos lactentes foi avaliada através do método de turbidimetria (WINKLES et al., 1987; LEDUE et al., 1989). A PCR foi utilizada como indicador laboratorial da presença de infecção ou inflamação. Concentrações ≥ 0,5 mg/dl foram consideradas anormais.

3.7.2 Medidas antropométricas

Os dados de peso, comprimento e idade dos lactentes foram combinados tornando-se índices de peso por idade (P/I), altura (ou comprimento) por idade (A/I) e peso por altura (ou comprimento) (P/A). Estes índices individuais foram comparados com a população de referência recomendada pela OMS e adotada pelo Ministério da Saúde, ou seja, dados do NCHS (*National Center for Health Statistics)* do *Centers for Disease Control and Prevention*

(CDC, 2000). Utilizou-se o indicador P/I e os pontos de corte (percentis) 3, 10 e 97, recomendados pelo Ministério da Saúde para classificação do estado nutricional infantil, conforme quadro abaixo (BRASIL, 2004).

Quadro 4 - Pontos de corte (P/I) estabelecidos para crianças menores de 7 anos.

Percentil	**Diagnóstico Nutricional**
< 3	Peso baixo para a idade
≥ 3 e < 10	Risco nutricional
≥ 10 e < 97	Adequado ou eutrófico
≥ 97	Risco de sobrepeso

Fonte: Brasil, 2004.

Os dados de peso e altura das puérperas foram convertidos em Índice de Massa Corporal (IMC) através da fórmula:

$$IMC = peso\ (kg)/altura^2\ (m)$$

Os dados resultantes foram analisados de acordo com a classificação preconizada pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 1998).

Quadro 5 - Pontos de corte (IMC) estabelecidos para adultos.

Índice de Massa Corporal (IMC)	**Diagnóstico Nutricional**
< 18,5	Baixo peso
≥ 18,5 e < 25	Peso adequado ou eutrofia
≥ 25 e < 30	Sobrepeso
≥ 30	Obesidade

Fonte: WHO, 1998.

3.8 Tratamento estatístico dos dados

O tratamento estatístico dos dados foi realizado em etapas. Inicialmente, foi realizada análise estatística descritiva através do cálculo de medidas de tendência central e de dispersão, além do cálculo de freqüências e proporções.

Posteriormente, foi realizada a análise estatística inferencial. Para todos os dados, foram aplicados testes de normalidade para verificar a distribuição dos dados (teste de Kolmogorov-Smirnov ou Shapiro-Wilk). Caso a distribuição dos dados fosse normal, seguiam-se os testes paramétricos; do contrário, eram aplicados testes não-paramétricos.

O nível de significância (α) adotado no presente estudo foi de 5% ($p \leq 0,05$). O Intervalo de Confiança utilizado foi de 95%.

Para a comparação das médias dos níveis séricos de retinol pré e pós-suplementação, foi utilizado o teste "t" de *Student* para amostras pareadas (teste "t" pareado), assim como para os níveis obtidos do leite materno.

Para a comparação das médias dos níveis séricos de retinol entre os grupos suplementado e placebo foi utilizado o teste "t" de *Student* para amostras independentes, assim como para os níveis obtidos do leite materno.

As freqüências/prevalências de DVA entre os grupos foram avaliadas através do teste exato de Fisher, o mesmo utilizado para verificar associação entre as variáveis.

Para verificar correlação entre as variáveis estudadas foi utilizado o Coeficiente de Correlação de Pearson.

Em relação às variáveis sociodemográficas e clínicas, utilizou-se o teste t de *Student* para amostras independentes para a comparação das médias de retinol entre dois grupos.

4. RESULTADOS

4. 1 Caracterização da amostra

Ao todo, foram incluídos na pesquisa 66 pares de puérperas e lactentes, sendo que 61 pares finalizaram a pesquisa. Portanto, este estudo de seguimento teve perda de 7,5%, que correspondeu aos seguintes motivos: recusa em continuar o seguimento na pesquisa (n=4) e óbito do bebê (n=1). Além disso, não foi possível realizar coleta de sangue de dois lactentes devido à recusa dos pais. Assim, a pesquisa foi concluída com a participação completa de 61 puérperas e 59 lactentes, atendidos no ambulatório de Puericultura e Pediatria do CMSC de Vila Lobato, em Ribeirão Preto-SP (Figura 2).

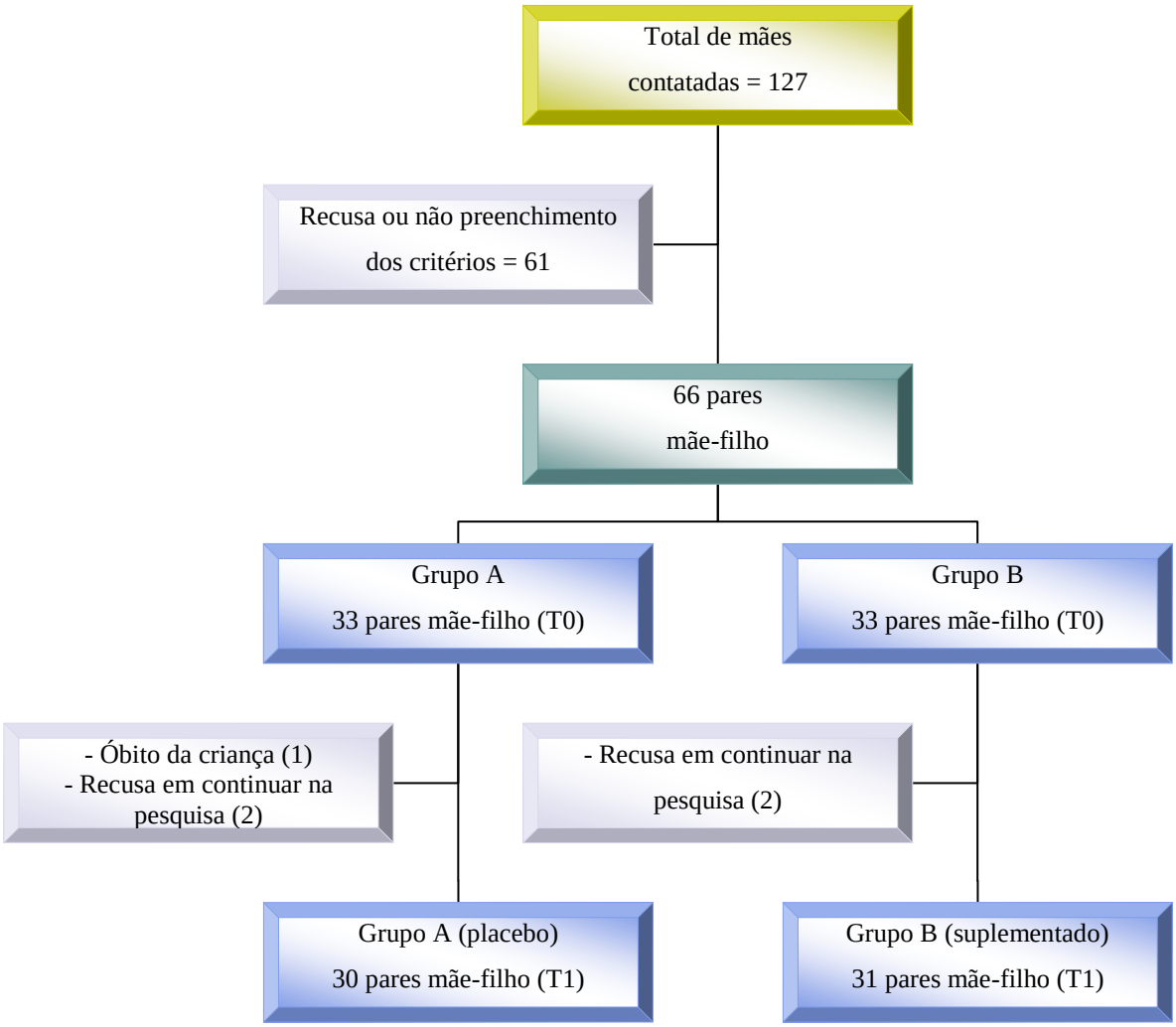

Figura 2. Organograma do seguimento dos indivíduos participantes do estudo (T0: 20 a 30 dias após o parto; T1: 3 meses após o parto), Ribeirão Preto, 2007.

A descrição das principais características das 61 puérperas e dos 59 lactentes que participaram deste estudo de seguimento encontra-se nas tabelas 1 e 2. A idade das puérperas variou entre 18 e 42 anos; apenas uma delas (1,6%) apresentou subnutrição; a maioria era primípara (57,4%) e possuía renda inferior a três salários mínimos (52,5%) e 28% delas tinha 8 ou menos anos de estudo. 62,7% de seus filhos (lactentes participantes da pesquisa) eram do sexo feminino.

Tabela 1 - Características gerais das puérperas participantes do estudo.

Variáveis	**n**	**%**
Paridade		
Primíparas	35	57,4
Multíparas	26	42,6
Total	61	100,0
Escolaridade		
Fundamental incompleto	9	14,8
Fundamental completo	8	13,1
Médio incompleto	9	14,8
Médio completo	21	34,4
Superior incompleto	3	4,9
Superior completo	11	18,0
Total	61	100,0
Renda familiar mensal		
< 3 salários mínimos	32	52,5
≥ 3 salários mínimos	29	47,5
Total	61	100,0
Estado nutricional		
Subnutrição	1	1,6
Eutrofia	28	45,9
Sobrepeso	23	37,7
Obesidade	9	14,8
Total	61	100,0
Uso de polivitamínico na gestação		
Sim	13	21,3
Não	48	78,7
Total	61	100,0
Sexo do bebê		
Masculino	22	37,3
Feminino	37	62,7
Total	59	100,0

Ao iniciar o estudo, as puérperas randomizadas para os grupos placebo e suplementado não eram significativamente diferentes, de acordo com as características apresentadas na tabela 2. Deste modo, podemos notar que este estudo teve início partindo-se de dois grupos homogêneos, pois nenhuma das variáveis estudadas apresentou diferença estatisticamente significante entre os grupos.

Tabela 2 - Características iniciais dos pares mãe-filho nos grupos placebo e suplementado.

Características	**Grupo placebo (n=30)**	**Grupo suplementado (n=31)**	**p valor**
Idade materna (anos)	27,8 ± 7,0	25,0 ± 5,7	NS
Paridade (filhos)	1,7 ± 0,9	1,5 ± 0,8	NS
Duração da gestação (semanas)	39,2 ± 1,5	39,4 ± 1,4	NS
Peso do bebê ao nascer (kg)	3,227 ± 0,401	3,176 ± 0,393	NS
Escolaridade da mãe (anos)	10,0 ± 3,2	10,4 ± 3,2	NS
Escolaridade do pai (anos)	10,0 ± 3,2	9,6 ± 3,0	NS
Número de pessoas na residência	4,8 ± 1,7	4,3 ± 1,3	NS
Renda *per capita* mensal (SM)	0,85 ± 0,65	1,1 ± 1,0	NS
IMC da mãe (kg/m^2)	25,2 ± 4,9	26,7 ± 4,6	NS
Proteína C reativa na mãe (mg/dl)	0,69 ± 0,89	0,68 ± 0,98	NS
Retinol sérico materno (µmol/l)	1,04 ± 0,29	1,05 ± 0,31	NS
Retinol no leite materno (µmol/l)	1,98 ± 0,78	1,75 ± 0,80	NS

NS=não significativo (p>0,05); SM=salários mínimos; IMC=índice de massa corporal.

No início do estudo (antes da suplementação de vitamina A), das 66 puérperas avaliadas, quatro delas (6,1%) apresentaram concentração sérica de retinol ≤ 0,70 µmol/l, ou seja, deficiência de vitamina A, sendo duas puérperas no grupo placebo e duas no grupo suplementado. Ao se avaliar a concentração de retinol presente no leite materno, verificou-se que 18,2% das amostras (12/66) apresentaram valores inferiores a 1,05 µmol/l, indicativos de DVA, sendo cinco delas no grupo placebo e sete no grupo suplementado.

Dentre as 61 puérperas que iniciaram e finalizaram a pesquisa, DVA esteve presente em 6,6% das amostras de soro e em 15,5% das amostras de leite no início do estudo. No soro, o grupo placebo apresentou 6,7% e o grupo suplementado 6,5% de DVA (p=1,0; NS) e no leite observou-se 7,4% de DVA no grupo placebo e 22,6% no suplementado (p=0,154; NS).

A dosagem de proteína C reativa no sangue das puérperas no momento inicial revelou valores acima de 0,5 mg/dl em 36,5% delas (23/63, sendo 11 do grupo placebo e 12 do suplementado).

4.2 Estado nutricional do binômio mãe-filho

A tabela 3 apresenta a distribuição das puérperas de acordo com a classificação do estado nutricional antropométrico. Nota-se que apenas uma delas encontrava-se subnutrida, enquanto 98,4% tinham peso adequado ou acima, em ambos os momentos de avaliação.

Tabela 3 - Distribuição das puérperas avaliadas de acordo com o Índice de Massa Corporal.

Índice de Massa Corporal	**T0 (20º - 30º dia pós-parto)**		**T1(3º mês pós-parto)**	
	n	**%**	**n**	**%**
< 18,5 (baixo peso/subnutrição)	1	1,6	1	1,6
≥ 18,5 e < 25 (eutrofia)	25	41,0	28	45,9
≥ 25 e < 30 (sobrepeso)	26	42,6	23	37,7
≥ 30 (obesidade)	9	14,8	9	14,8
Total	61	100	61	100

Aos três meses de idade, 91,5% dos lactentes apresentou adequado estado nutricional, ou seja, percentil de peso para idade entre 3 e 97, sendo que um lactente apresentou risco nutricional (P/I ≥ P3 e < P10) e quatro (6,8%) apresentaram risco de sobrepeso (P/I ≥ P97) (Tabela 4).

O peso médio dos lactentes aos três meses foi de 5,837 (±0,605) kg e de 5,957 (±0,685) kg no grupo suplementado e placebo, respectivamente; a média de comprimento foi de 59,8 (±2,6) cm no grupo suplementado e de 60,3 (±2,0) cm no grupo placebo, não havendo diferença estatisticamente significante entre os grupos, para ambas as medidas.

Tabela 4 - Distribuição dos lactentes avaliados de acordo com o percentil de peso para idade.

Percentil P/I	**n**	**%**
< 3	0	0
≥ 3 e < 10	1	1,7
≥ 10 e < 97	54	91,5
≥ 97	4	6,8
Total	59	100

4.3 Vitamina A na mãe

No grupo placebo, a concentração média de retinol antes da suplementação foi de 1,04 ± 0,29 µmol/l (valor mínimo: 0,61 µmol/l; valor máximo: 1,65 µmol/l) e após a suplementação de 1,02 ± 0,28 µmol/l (mínimo: 0,53 µmol/l; máximo: 1,63 µmol/l) (Figura 3). A prevalência de DVA (retinol ≤ 0,70 µmol/l) encontrada no grupo placebo foi de 6,7% antes e 16,7% após a suplementação (p=0,424; NS).

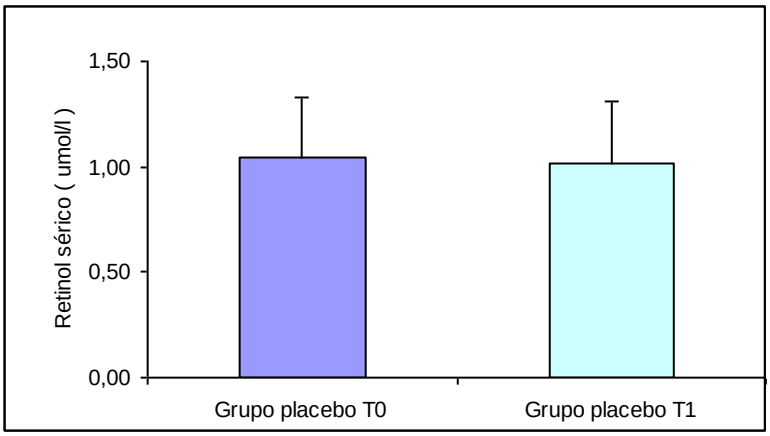

Figura 3. Concentração média de retinol sérico antes (n=30) e após (n=30) a intervenção (grupo placebo), em puérperas, Ribeirão Preto, 2007. NS.

No grupo suplementado, a concentração média de retinol antes da suplementação foi de 1,05 ± 0,31 µmol/l (mínimo: 0,56 µmol/l; máximo: 1,93 µmol/l) e de 1,17 ± 0,34 µmol/l (mínimo: 0,64 µmol/l; máximo: 2,22 µmol/l) após, com diferença estatisticamente significante entre os dois momentos (p=0,026) (Figura 4). A prevalência de DVA encontrada no grupo suplementado foi de 6,5% antes e 3,2% após a suplementação (p=1,0; NS).

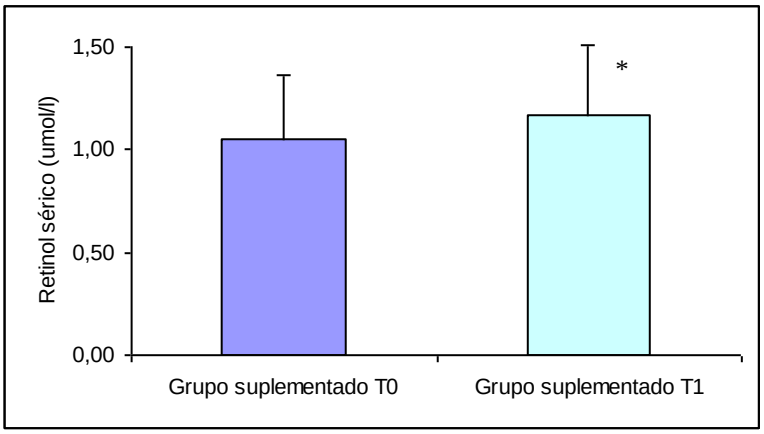

Figura 4. Concentração média de retinol sérico antes (n=31) e após (n=31) a intervenção (grupo suplementado), em puérperas, Ribeirão Preto, 2007. * p=0,026.

Ao compararmos os dois grupos no momento final (T1) do estudo, ou seja, após a suplementação com vitamina A, verificamos diferença estatisticamente significante entre a concentração de retinol do grupo suplementado em relação ao grupo placebo, com médias de 1,17 ± 0,34 µmol/l e 1,02 ± 0,28 µmol/l, respectivamente (p=0,032) (Figura 5).

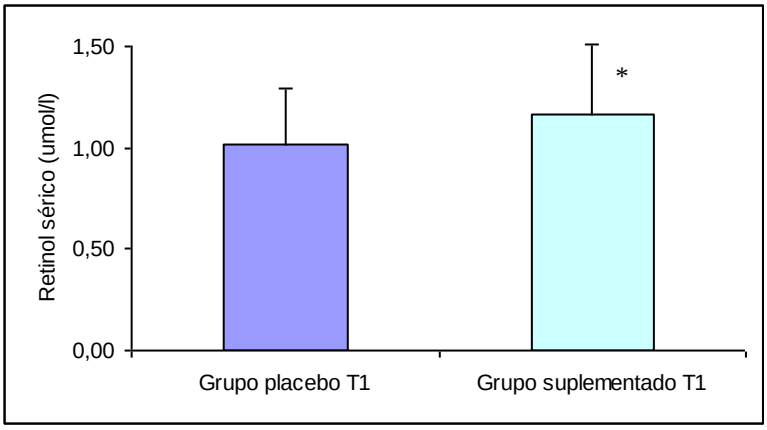

Figura 5. Concentração média de retinol sérico dos grupos placebo (n=30) e suplementado (n=31) após a intervenção, em puérperas, Ribeirão Preto, 2007. * p=0,032.

Após a intervenção, a prevalência de DVA no grupo placebo foi de 16,7% e no grupo suplementado foi de 3,2% (p=0,103; NS).

4.4 Vitamina A no leite materno

Em relação ao aleitamento materno, 46 (75,4%) continuaram em regime de aleitamento materno exclusivo, enquanto 12 (19,7%) e 3 (4,9%) apresentaram-se em aleitamento misto e artificial, respectivamente, aos três meses de idade do bebê (Figura 6). Não foi possível a coleta das três amostras de leite referentes aos bebês em aleitamento artificial devido à insuficiência de amostra.

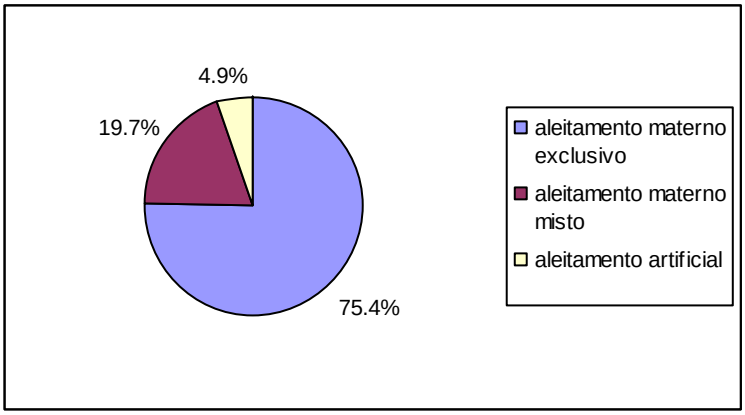

Figura 6. Distribuição dos lactentes de acordo com o tipo de aleitamento ao final do estudo (n=59), Ribeirão Preto, 2007.

No grupo placebo, a concentração média de retinol no leite materno antes da suplementação foi de 1,98 ± 0,78 µmol/l (mínimo: 0,73 µmol/l; máximo: 4,09 µmol/l) e após a suplementação de 1,34 ± 0,89 µmol/l (mínimo: 0,27 µmol/l; máximo: 3,59 µmol/l), com diferença estatisticamente significante entre os dois momentos (p=0,003) (Figura 7). A prevalência de DVA (retinol no leite materno ≤ 1,05 µmol/l) encontrada no grupo placebo foi de 7,4% antes e 55,6% após a suplementação (p=0,0003).

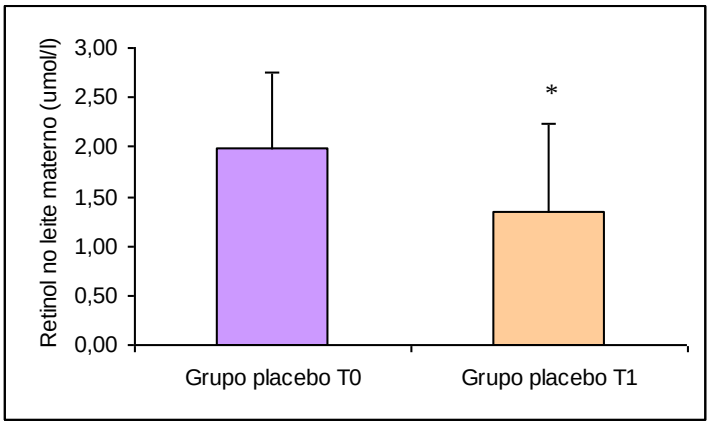

Figura 7. Concentração média de retinol no leite materno antes (n=27) e após (n=27) a intervenção (grupo placebo), Ribeirão Preto, 2007. * p=0,003.

No grupo suplementado, a concentração média de retinol no leite antes da suplementação foi de 1,75 ± 0,80 µmol/l (mínimo: 0,66 µmol/l; máximo: 3,68 µmol/l) e após a suplementação de 1,56 ± 0,57 µmol/l (mínimo: 0,64 µmol/l; máximo: 2,98 µmol/l) (Figura 8). A prevalência de DVA encontrada no grupo suplementado foi de 22,6% antes e 16,1% após a suplementação (p=0,749; NS).

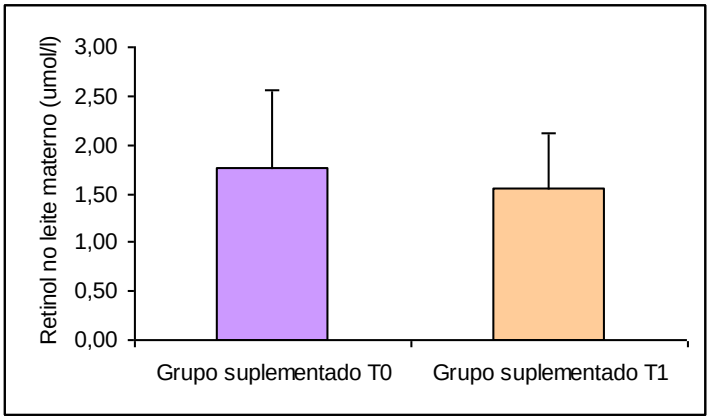

Figura 8. Concentração média de retinol no leite materno antes (n=31) e após (n=31) a intervenção (grupo suplementado), Ribeirão Preto, 2007. NS.

Ao compararmos os dois grupos no momento final (T1) do estudo, ou seja, após a suplementação com 200.000 UI de vitamina A, verificamos diferença estatisticamente

significante entre a prevalência de DVA no grupo placebo (55,6%) e no grupo suplementado (16,1%) (p=0,002) e médias finais de retinol no leite materno de 1,34 ± 0,89 µmol/l e 1,56 ± 0,57 µmol/l, nos grupos placebo e suplementado, respectivamente (Figura 9).

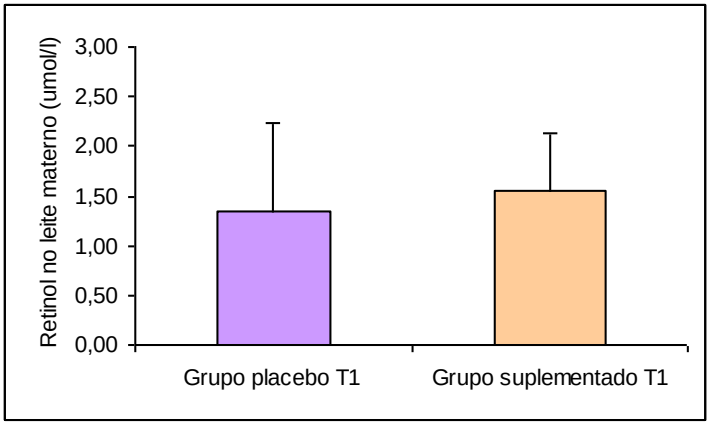

Figura 9. Concentração média de retinol no leite materno dos grupos placebo (n=27) e suplementado (n=31) após a intervenção, Ribeirão Preto, 2007. NS.

A fim de compararmos a queda nas concentrações de retinol do leite materno entre os grupos placebo e suplementado antes e após a suplementação, aplicou-se novamente o teste t, desta vez entre as médias das diferenças (T0 – T1), observando-se diferença estatisticamente significante (p=0,029) entre elas (0,64 ± 1,02 µmol/l no grupo placebo e 0,19 ± 0,74 µmol/l no grupo suplementado) (Figura 10).

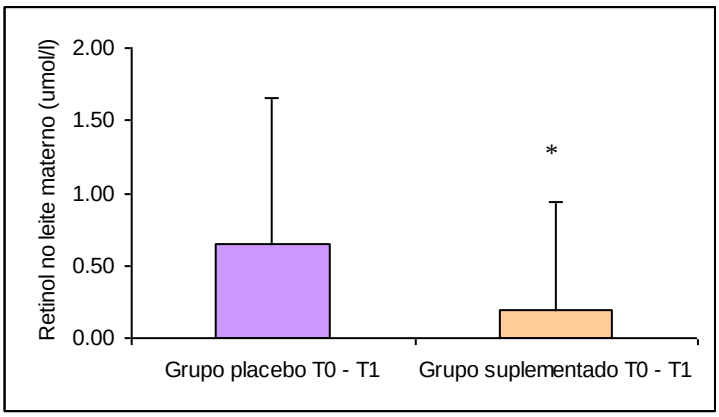

Figura 10. Médias das diferenças das concentrações de retinol no leite materno entre os momentos pré (T0) e pós-suplementação (T1) nos grupos placebo (n=27) e suplementado (n=31), Ribeirão Preto, 2007. * p=0,029.

4.5 Vitamina A no lactente

Do total de lactentes avaliados, 66,1% (39/59) apresentaram DVA subclínica, com concentrações séricas de retinol ≤ 0,70 µmol/l aos três meses de idade. Trinta e seis lactentes (61%) tiveram retinol sérico entre 0,35 e 0,70 µmol/l e três (5%) tiveram retinol < 0,35 µmol/l. Dos 33,9% restantes, 14 (23,7%) apresentaram concentrações de retinol sérico entre 0,70 µmol/l e 1,05 µmol/l e 6 (10,2%) apresentaram valores > 1,05 µmol/l.

De acordo com a figura 11, no grupo de lactentes cujas mães receberam placebo, a concentração média de retinol sérico foi de 0,64 ± 0,30 µmol/l (mínimo: 0,27 µmol/l; máximo: 1,88 µmol/l) e no grupo cujas mães receberam vitamina A, a média foi de 0,69 ± 0,26 µmol/l (mínimo: 0,32 µmol/l; máximo: 1,34 µmol/l). A prevalência de DVA foi de 69,0% e 63,3% respectivamente (p=0,785; NS).

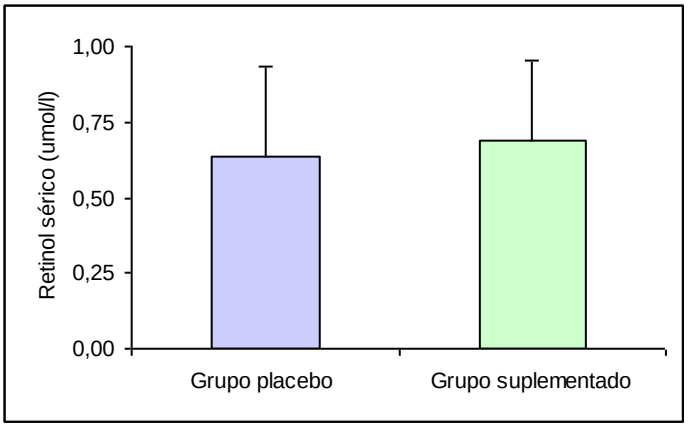

Figura 11. Concentração média de retinol dos grupos placebo (n=29) e suplementado (n=30) após a intervenção, em lactentes, Ribeirão Preto, 2007. NS.

Nos lactentes que receberam apenas leite materno até o 3º mês de idade, observou-se a prevalência de 67,4% de DVA e média de retinol sérico de 0,63 ± 0,25 µmol/l, enquanto o grupo que recebeu fórmula infantil ou leite de vaca (aleitamento misto ou artificial) apresentou 53,3% de DVA e média de retinol de 0,77 ± 0,35 µmol/l, sem diferença estatisticamente significante em ambas as análises.

No sexo masculino, foi observada prevalência de DVA de 59,1%, com média de retinol de 0,69 ± 0,24 µmol/l; entre as meninas, observamos 70,3% de DVA, com média de retinol de 0,65 ± 0,30 µmol/l, sem diferença estatisticamente significante em ambas as análises.

A tabela abaixo reúne todos os dados encontrados referentes às concentrações de retinol no soro das mães e de seus filhos e também no leite materno.

Tabela 5 - Distribuição das concentrações de retinol entre os grupos e momentos estudados.

	Soro (puérpera)				**Leite materno**				**Soro (lactente)**	
	Placebo		Suplementado		Placebo		Suplementado		Placebo	Suplem.
	T0	T1	T0	T1	T0	T1	T0	T1	T1	T1
n	30	30	31	31	27	27	31	31	29	30
média	1,04	1,02	1,05	1,17 [a]	1,98	1,34 [b]	1,75	1,56	0,64	0,69
desvio	0,29	0,28	0,31	0,34	0,78	0,89	0,80	0,57	0,30	0,26
mínimo	0,61	0,53	0,56	0,64	0,73	0,27	0,66	0,64	0,27	0,32
máximo	1,65	1,63	1,93	2,22	4,09	3,59	3,68	2,98	1,88	1,34
%DVA	6,7	16,7	6,5	3,2	7,4	55,6 [b]	22,6	16,1 [c]	69	63,3

[a] diferença estatisticamente significante em relação ao T0 do grupo suplementado e ao T1 do grupo placebo.
[b] diferença estatisticamente significante em relação ao T0.
[c] diferença estatisticamente significante em relação ao T1 do grupo placebo.

4.6 Proteína C reativa no binômio mãe-filho

No que se refere à proteína C reativa, todos os lactentes avaliados apresentaram valores inferiores a 0,50 mg/dl, enquanto que nas puérperas encontramos concentração ≥ 0,5

mg/dl em 35,6% e 11,7% delas, antes (T0) e após (T1) a intervenção, respectivamente (Tabela 6). Vale ressaltar que, para algumas amostras de sangue, não foi possível a dosagem de proteína C reativa devido às condições das mesmas, como insuficiência de material ou hemólise.

Tabela 6 - Proteína C reativa em puérperas e lactentes estudados.

Proteína C reativa	**Puérperas - T0**		**Puérperas - T1**		**Lactentes**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
< 0,5 mg/dl	38	64,4	53	88,3	56	100
≥ 0,5 mg/dl	21	35,6	7	11,7	0	0
Total	59	100	60	100	56	100

Não foi encontrada correlação entre os níveis de retinol e proteína C reativa nas puérperas no T0 (r = -0,25; p = 0,055), o mesmo sendo observado para as concentrações de retinol e proteína C reativa nos lactentes (r = -0,10; p = 0,461).

4.7 Associação entre a deficiência de vitamina A materna sérica e a deficiência de vitamina A do leite materno

De acordo com a tabela 7, a DVA sérica materna associou-se à DVA no leite materno (p=0,015) no momento T1; o mesmo não ocorrendo no momento T0.

Tabela 7 - Associação entre a DVA sérica materna e a DVA no leite materno (T1).

	leite com DVA	**leite sem DVA**	**Total**	**p valor**
Mãe com DVA	5	1	6	
Mãe sem DVA	15	37	52	0,015
Total	20	38	58	

Além da associação, também houve correlação positiva significante entre as concentrações de retinol sérico materno e as concentrações de retinol no leite (Figura 12).

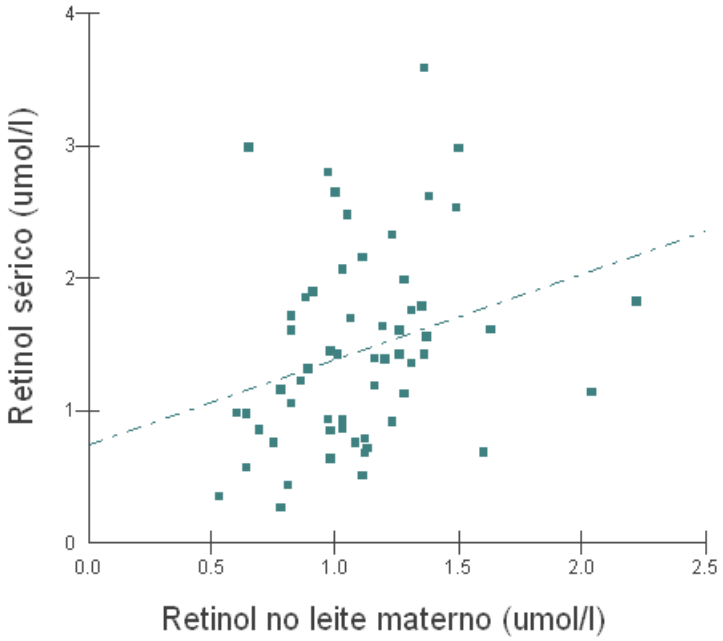

Figura 12. Diagrama de Dispersão. Correlação entre retinol sérico materno e retinol no leite (T1; n=58; r = 0,28; p = 0,032), Ribeirão Preto, 2007.

4.8 Associação entre a deficiência de vitamina A no leite materno e a deficiência de vitamina A nos lactentes

De acordo com a tabela 8, a DVA no leite materno não esteve associada à DVA nos lactentes (p=0,995).

Tabela 8 - Associação entre DVA no leite materno e nos lactentes (T1).

	Lactente com DVA	**Lactente sem DVA**	**Total**	**p valor**
Leite com DVA	14	6	20	
Leite sem DVA	24	12	36	0,995 (NS)
Total	38	18	56	

NS=não significativo (p>0,05)

Não foi observada correlação entre as concentrações de retinol no leite materno e as concentrações de retinol sérico nos lactentes (r = 0,16; p = 0,234).

4.9 Associação entre a deficiência de vitamina A materna e a deficiência de vitamina A nos lactentes

De acordo com a tabela 9, a DVA sérica materna não se associou à DVA sérica nos lactentes (p=0,975).

Tabela 9 - Associação entre DVA materna e de seus lactentes (T1).

	Lactente com DVA	**Lactente sem DVA**	**Total**	**p valor**
Mãe com DVA	4	2	6	
Mãe sem DVA	35	18	53	0,975 (NS)
Total	39	20	59	

NS=não significativo (p>0,05)

Não foi observada correlação entre as concentrações de retinol sérico nas mães e as concentrações de retinol sérico nos seus lactentes (r = 0,14; p = 0,282).

4.10 Associação entre níveis de retinol e variáveis sociodemográficas e clínicas

A tabela 10 apresenta as médias de retinol sérico das puérperas e dos lactentes estudados, de acordo com algumas características sociodemográficas e clínicas apresentadas. Não houve diferença estatisticamente significante entre as concentrações séricas de retinol em relação às variáveis paridade, escolaridade, renda familiar *per capita*, uso de polivitamínico durante a gestação, presença de febre e/ou diarréia.

Tabela 10 - Níveis de retinol de puérperas e lactentes, segundo características sociodemográficas e clínicas.

	Puérperas			**Lactentes**		
Características	n	Retinol sérico (µmol/l)	p valor	n	Retinol sérico (µmol/l)	p valor
Paridade						
Primíparas	35	1,00 ± 0,27	0,140	34	0,66 ± 0,26	0,863
Multíparas	26	1,11 ± 0,33	(NS)	24	0,67 ± 0,30	(NS)
Escolaridade						
≤ 8 anos	17	1,04 ± 0,32	0,946	17	0,66 ± 0,23	0,995
> 8 anos	44	1,05 ± 0,29	(NS)	42	0,66 ± 0,30	(NS)
Renda familiar *per capita*						
≤ 1 S.M.	39	1,03 ± 0,29	0,456	38	0,69 ± 0,32	0,282
> 1 S.M.	22	1,09 ± 0,31	(NS)	21	0,61 ± 0,17	(NS)
Polivitamínico na gestação						
Sim	13	1,08 ± 0,27	0,625	12	0,71 ± 0,39	0,569
Não	48	1,04 ± 0,31	(NS)	47	0,65 ± 0,25	(NS)
Febre						
Sim	7	0,91 ± 0,13	0,191	3	0,61 ± 0,40	0,730
Não	54	1,07 ± 0,31	(NS)	56	0,67 ± 0,28	(NS)
Diarréia						
Sim	3	0,99 ± 0,36	0,748	2	0,60 ± 0,01	0,741
Não	58	1,05 ± 0,30	(NS)	57	0,67 ± 0,28	(NS)

NS=não significativo (p>0,05)

Para as variáveis IMC e idade, utilizou-se a análise de correlação. Não foi encontrada correlação entre as concentrações de retinol sérico das puérperas e de IMC (r = -0,09; p = 0,457). Houve correlação positiva entre a idade das puérperas e as concentrações de retinol sérico das mesmas (Figura 13).

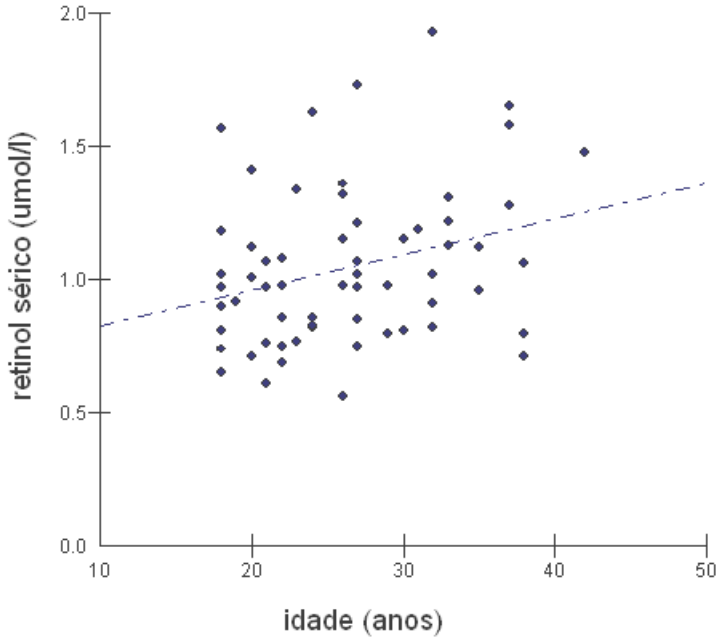

Figura 13. Diagrama de dispersão. Correlação entre retinol sérico e idade das puérperas no T0 (n=61; r = 0,29; p = 0,024), Ribeirão Preto, 2007.

5. DISCUSSÃO

O presente estudo pretendeu avaliar o impacto da suplementação materna de vitamina A durante o primeiro mês pós-parto nas concentrações séricas de retinol do binômio mãe-filho e na concentração de retinol do leite materno, assim como as possíveis associações entre estas variáveis; além disso, procurou-se estudar as possíveis associações destas variáveis laboratoriais com outras características materno-infantis. Ao se avaliarem as concentrações de retinol no sangue e no leite, pôde-se também estimar a prevalência de DVA na população estudada, ou seja, em puérperas e lactentes atendidos no CMSC Vila Lobato, no município de Ribeirão Preto-SP, durante o período de setembro de 2006 a setembro de 2007.

A DVA é um importante problema de saúde pública em muitas regiões do mundo e no Brasil (WHO, 1996; WEST JR.; 2002). Estratégias de combate estão sendo estudadas e implementadas a fim de diminuir a magnitude e as conseqüências do problema na população mais acometida: a materno-infantil.

No Brasil, há um programa de suplementação de vitamina A visando atingir puérperas e crianças dos estados da região Nordeste e dos vales do Jequitinhonha e do Ribeira (BRASIL, 2005). Porém, a portaria na qual se baseia o programa alerta para a necessidade de estudos científicos que comprovem a existência de DVA em outras regiões brasileiras, para a incorporação dessas áreas ao programa.

Devido à constatação de DVA em lactentes de 6 a 24 meses (FERRAZ et al., 2000), pré-escolares (FERRAZ et al., 2004) e escolares (CUSTÓDIO et al., 2007) em estudos anteriores realizados nesta mesma comunidade em Ribeirão Preto-SP, surgiu a motivação de se avaliar as concentrações de retinol no sangue de crianças menores de seis meses, como também no leite e no sangue de suas respectivas mães; nestas, também se realizou a suplementação com vitamina A preconizada pela Organização Mundial da Saúde – já

implementada nas áreas abrangidas pelo programa em território nacional – o que permitiu verificar o impacto desta intervenção na população estudada.

No início do estudo, os grupos placebo e suplementado apresentaram-se semelhantes – quanto à idade, paridade, escolaridade, renda, IMC, duração da gestação, peso do recém-nascido, PCR e retinol – o que é muito importante em termos de homogeneidade da amostra, podendo-se avaliar os desfechos da intervenção com maior precisão. A descontinuidade da participação no estudo por parte de algumas mães, no decorrer do seguimento, representou 7,5% do total, perda considerada pequena frente às dificuldades inerentes a este tipo de estudo (como a coleta de sangue em bebês saudáveis e o próprio tempo decorrido entre as coletas de dados inicial e final). Em se tratando deste assunto, vale salientar que não foi possível colher sangue dos bebês da pesquisa no momento inicial (T0), pois estes se encontravam ainda no período neonatal e a recusa dos pais em realizar este procedimento em crianças saudáveis recém-nascidas tornou-se um fator de impedimento.

A população estudada em praticamente sua totalidade foi considerada eutrófica perante avaliação antropométrica, com baixo índice de subnutrição e risco nutricional.

No presente estudo, a intervenção mostrou efeitos benéficos no *status* de vitamina A da mãe e no conteúdo de vitamina A do leite materno, porém não demonstrou o mesmo efeito positivo no bebê, aos três meses de idade.

Nas puérperas, houve um aumento significativo nas concentrações séricas de retinol no grupo suplementado após a intervenção, sendo sua média final maior que a do grupo placebo, também com significativa diferença estatística (1,17 vs. 1,02 µmol/l). Estes resultados são semelhantes aos encontrados em ensaios clínicos aleatorizados realizados anteriormente. Stoltzfus et al. (1993), administrando uma dose um pouco maior de vitamina A (300.000 UI) em puérperas dentro de uma a três semanas após o parto, observaram médias de

retinol sérico significativamente superiores em relação ao grupo placebo aos três meses pós-parto (1,39 vs. 1,24 µmol/l). Tal fato também foi observado no estudo de Roy et al. (1997), que se utilizaram da mesma dose de vitamina A do presente estudo (200.000 UI), porém dentro de 24 horas após o parto (1,59 vs. 1,33 µmol/l aos três meses). Os autores ressaltam que esta diferença estatística em relação ao grupo placebo não foi observada nas dosagens realizadas aos 6 e aos 9 meses pós-parto.

Outro importante estudo sobre o tema, que acompanhou o retinol sérico de mulheres lactantes na Indonésia sem, contudo, realizar a suplementação das puérperas, foi o publicado por Tanumihardjo et al (1996), que verificaram média de 0,94 µmol/l um mês após o parto e concentrações abaixo de 0,70 µmol/l em 17% delas; no mesmo estudo foi observado que no 3º mês pós-parto a média foi 0,80 µmol/l e 26% delas apresentaram DVA. No nosso estudo, as puérperas do grupo que não recebeu a vitamina tiveram, no primeiro mês pós-parto, média de retinol sérico de 1,04 µmol/l e 6,7% de DVA; no 3º mês pós-parto a média foi 1,02 µmol/l e foi encontrada 16,7% de DVA.

Apesar de nosso estudo não ter caráter epidemiológico, se compararmos a prevalência de DVA encontrada nas puérperas aos níveis de importância definidos pela OMS, podemos constatar que esta indica problema de saúde pública leve no momento pré-suplementação (6,6%) e moderado após a suplementação somente para o grupo placebo (16,7%), pois o grupo que recebeu a vitamina permaneceu com taxas que classificam o problema como leve (3,2%) (WHO, 1996).

Fatores como a baixa ingestão de alimentos ricos em vitamina A e a demanda elevada de micronutrientes própria da fase de lactação podem ajudar a explicar a elevada prevalência de DVA no grupo placebo. Tal fato não foi observado no grupo de intervenção provavelmente devido ao efeito “protetor” da suplementação com a vitamina. No presente estudo, não foram

aplicados inquéritos alimentares para avaliação da ingestão de vitamina A, o que poderia corroborar na elucidação das questões encontradas. Assim, ressalta-se a necessidade de mais estudos serem conduzidos abrangendo a temática, dando continuidade a esta linha de pesquisa.

Em relação ao leite materno, o impacto da suplementação não se referiu a um aumento da concentração de retinol como ocorreu no sangue das puérperas, mas sim ao impedimento da redução desta concentração ao longo dos primeiros três meses pós-parto. No grupo placebo, a redução foi estatisticamente significante (1,98 para 1,34 µmol/l; p=0,0003), o mesmo não observado no grupo suplementado (1,75 para 1,56 µmol/l; p=0,155; NS). Apesar das médias finais de retinol entre os dois grupos não apresentarem diferença estatisticamente significante (1,34 no placebo e 1,56 µmol/l no suplementado; p=0,259; NS), as porcentagens de DVA encontradas (níveis de retinol no leite materno ≤ 1,05 µmol/l) foram diferentes (55,6% vs. 16,1%; p=0,002).

Novamente, a baixa ingestão de alimentos ricos em vitamina A aliada à demanda metabólica aumentada durante a lactação poderiam explicar tal observação. Além disso, o fato de não se observar diferença significante nos níveis de retinol no leite materno entre os grupos pode ser devido à ocorrência valores extremos no grupo placebo, os quais podem ter afetado o valor médio, uma vez que a prevalência de DVA foi significativamente maior no grupo placebo.

Efeitos benéficos no leite após a suplementação da mãe com vitamina A também foram observados em outros estudos. Rice et al. (1999), suplementando mulheres no período de 1 a 3 semanas pós-parto com 200.000 UI de vitamina A, observaram valores significativamente superiores no grupo que sofreu a intervenção em relação ao grupo placebo no terceiro mês após o parto (1,20 vs. 0,83 µmol/l); efeitos positivos da suplementação

também puderam ser observados na proporção de amostras com concentração de retinol ≤ 1,05 µmol/l (79% vs. 57%; p<0,01).

Também aos três meses pós-parto, em um estudo prospectivo randomizado único-cego realizado na Índia, Vinutha et al. (2000) observaram que 70% das mães do grupo controle tiveram níveis de retinol no leite materno inferiores a 1,05 µmol/l, se opondo a 36% no grupo suplementado. Vale ressaltar que este estudo utilizou suplementos de 200.000 UI de vitamina A, administrados às puérperas nas primeiras 48 horas após o parto.

Basu et al. (2003) suplementaram mulheres com 200.000 UI logo após o parto e as avaliaram durante os seis meses de aleitamento materno, encontrando durante todo o seguimento, um declínio gradual na concentração de retinol do leite materno, em ambos os grupos suplementado e placebo; porém a população que recebeu a vitamina naquele estudo mostrou uma concentração significativamente superior de retinol no leite materno aos três meses pós-parto (1,54 vs. 0,81 µmol/l).

Redução ao longo do tempo em ambos os grupos e concentração de retinol sem diferença entre eles aos três meses de idade do bebê foram encontrados em outro estudo que utilizou a mesma dose de vitamina A (200.000 UI) também logo após o parto (BHASKARAM et al., 2000), em que as médias de retinol no leite materno aos três meses de idade foram 1,70 e 1,46 µmol/l nos grupos placebo e suplementado, respectivamente. Os pesquisadores ressaltam que efeito positivo na concentração de retinol do leite materno foi encontrado nas dosagens realizadas até um mês após a suplementação.

De modo geral, o conteúdo médio de retinol no leite materno em nosso estudo esteve dentro dos valores em leite maduro descritos por outros pesquisadores, ou seja, entre 0,79 µmol/l e 2,85 µmol/l (GEBRE-MEDHIN et al., 1976; BUTTE; CALLOWAY, 1981; HUSSEIN et al., 1987; KIM et al., 1990; GRIGRO'EVA et al., 1991; ORTEGA et al., 1997;

MARTINEZ et al., 1997; BARUA et al., 1997; GROSS et al., 1998; VÍTOLO et al., 1999; SEMBA et al., 2000; MACIAS; SCHWEIGERT, 2001; PANPANICH et al., 2002; GOES et al., 2002; LOPEZ et al., 2005).

Stoltzfus e Underwood (1995) ressaltam que em partes do mundo onde a DVA é comum, o leite materno maduro normalmente contém cerca de 1 µmol/l de vitamina A, concentração esta suficiente para atender a demanda metabólica dos lactentes, sem contudo permitir acúmulo de estoques corporais da vitamina.

Estudando se o leite das mães avaliadas no presente estudo seria capaz de suprir as necessidades nutricionais dos lactentes amamentados no que se refere à vitamina A, elaborou-se o seguinte cálculo: considerando que a recomendação de ingestão diária de vitamina A para lactentes de até seis meses é 400 µgRAE ou 1,40 µmol (IOM, 2001) e que o consumo médio diário de leite nesta idade é estimado em 780 ml (EUCLYDES, 2005), temos que o valor médio encontrado no leite antes da suplementação (1,86 µmol/l ou 533 µgRAE/l) forneceria 416 µgRAE/dia e seria suficiente para atender as necessidades do bebê. Todavia, o leite materno do 3º mês pós-parto não atingiria a recomendação, tanto no grupo placebo quanto no suplementado, pois forneceriam 300 e 350 µgRAE/dia, respectivamente.

Neste contexto, algumas colocações devem ser feitas. Primeiramente, atentamos para o fato de que suplementação com 200.000 UI instituída dentro do primeiro mês pós-parto não seja suficiente até o terceiro mês. Outra questão a ser levantada se refere à necessidade de se avaliar o leite neste período decorrido entre as duas avaliações, para determinar o possível efeito da suplementação logo após sua realização e, caso este fosse comprovado, determinar até quando se estenderia, já que tais avaliações não foram contempladas pelo presente trabalho. Por fim, a decisão da utilização de uma segunda dose de vitamina A 24 horas após a primeira, conforme sugerido pelo IVACG/OMS (ROSS, 2002) não estaria descartada, pois

poderia ser mais efetiva na manutenção das concentrações adequadas de retinol no leite materno quando comparada com a suplementação em dose única.

No presente estudo, não houve impacto significante no *status* de vitamina A do bebê alimentado ao seio após a suplementação da mãe. Tal desfecho é semelhante aos encontrados por Bhaskaram et al. (2000) e por Bahl et al. (2002) e oposto aos demonstrados em outros estudos (STOLTZFUS et al., 1993; WHO/CHD ILVASSG, 1998; RICE et al., 1999; VINUTHA et al., 2000; BASU et al., 2003). Vale ressaltar que em alguns destes estudos também houve a suplementação do bebê e os desfechos foram avaliados aos seis meses de idade**.**

No presente estudo, a média de retinol sérico e a prevalência de DVA no grupo de lactentes cujas mães receberam a vitamina foram semelhantes às encontradas no grupo cujas mães receberam placebo (0,64 vs. 0,69 µmol/l e 69% vs. 63%, respectivamente). Médias de 0,89 e 0,94 µmol/l; 0,76 e 1,06 µmol/l; 0,80 e 1,60 µmol/l (nos grupos placebo e suplementado, respectivamente) foram relatados em estudos de suplementação materna utilizando a mesma dose de vitamina A do nosso (BHASKARAM et al., 2000; VINUTHA et al., 2000; BASU et al., 2003). Somente no primeiro estudo citado não foi encontrada diferença estatística entre os grupos e nota-se que todas as médias são superiores às do presente estudo. Estes trabalhos mostraram também menor prevalência de DVA em comparação ao nosso. Bhaskaram et al. (2000) encontraram cerca de 30% em ambos os grupos, enquanto Vinutha et al. (2000) e Basu et al. (2003) relataram menor prevalência do problema no grupo suplementado (2,6% vs. 45% e 0% vs. 37%, respectivamente). Vale ressaltar que Vinutha et al (2000) utilizou solução aquosa (emulsão) de vitamina A, que resulta em maiores concentrações séricas e hepáticas e menores perdas fecais da vitamina, quando comparado às soluções à base de óleo (OLIVEIRA et al., 2006).

As baixas médias de retinol e as altas prevalências de DVA entre os lactentes do nosso estudo são difíceis de serem explicados, já que, na média, as mães apresentaram concentração de retinol no leite materno dentro da faixa de normalidade (>1,05 µmol/l), em ambos os grupos e momentos estudados.

As concentrações séricas de retinol apresentadas pelos nossos lactentes foram baixas, porém similares aos de lactentes da mesma idade de Bangladesh e da Indonésia (RAHMAN et al., 1996; SCHMIDT et al., 2001). Os bebês de Bangladesh apresentaram retinol médio de 0,42 µmol/l, e os indonésios, de 0,62 µmol/l. Níveis séricos abaixo de 0,70 µmol/l ocorreram em 85% e 70% deles, respectivamente.

No Brasil, são poucos os trabalhos que avaliaram retinol sérico em lactentes, principalmente aos três meses de idade; eles se restringem a recém-nascidos e a crianças com seis meses ou mais. Prado et al. (1995), avaliando 161 crianças de 6 a 72 meses de idade do semi-árido baiano, encontraram 54,5% de DVA naquelas entre 6 e 12 meses de idade; em comparação às outras faixas etárias estudadas, os lactentes menores de um ano apresentaram a menor média de retinol sérico (0,64 µmol/l). Ramalho et al. (1998) avaliaram, através do sangue do cordão umbilical, o retinol sérico de 253 recém-nascidos assistidos em duas maternidades públicas do Rio de Janeiro, encontrando DVA em 55,7% deles[5].

A alta proporção de lactentes com retinol sérico abaixo de 0,70 µmol/l no presente estudo indica problema de saúde pública grave nesta população ao utilizar-se o critério proposto pela OMS para classificação (WHO, 1996). Contudo, deve-se considerar que este critério é baseado em crianças de 6 a 71 meses de idade e tem como alvo estudos populacionais.

[5] Neste estudo, o ponto de corte para DVA foi retinol < 1,05µmol/l.

Alguns pesquisadores têm questionado o uso do ponto de corte de 0,70 µmol/l para indicar DVA em crianças menores de um ano (LINDBLAD et al., 1998; BHASKARAM et al., 2000; SCHMIDT et al., 2001), e foi proposto o ponto de corte de 0,35 µmol/l para lactentes após um mês de idade (LINDBLAD et al., 1998). Além de seus próprios trabalhos, a justificativa usada é que, mesmo se suas mães tiverem *status* de vitamina A adequado, crianças nascem com baixas reservas hepáticas de vitamina A e com valores de retinol circulantes 50% menores que os de suas mães (OLSON et al., 1984; UNDERWOOD, 1994; HASKELL; BROWN, 1999; AZAIS-BRAESCO; PASCAL, 2000). Além disso, devido à imaturidade de seu trato gastrointestinal, a absorção da vitamina A em lactentes menores de seis meses pode ser menos eficiente que dos adultos e níveis de retinol circulantes ≤ 0,70 µmol/l são comuns, mesmo em população bem-nutridas (HASKELL; BROWN, 1999).

Assim, o ponto de corte para DVA e, principalmente, o fato de que ter baixos níveis de retinol aos três meses de idade pode ser considerado "fisiológico" ajudariam a explicar a observação de altas taxas de DVA em lactentes alimentados por mães com concentrações normais de retinol no leite.

Neste contexto, vale a pena citar mais detalhadamente o estudo clássico de Olson et al. (1984), que traçou o *status* corporal de vitamina A de 170 crianças americanas de 0 a 15 anos, a partir de amostras de fígado levadas à necropsia. Os autores revelaram que a concentração média de vitamina A hepática é baixa ao nascimento (0,038 µmol/g), permanecendo constante até os três meses de idade, quando então aumenta rapidamente dos 3 aos 6 meses, continua aumentando até os 4 anos e permanece constante até a adolescência. Aproximadamente 70% dos lactentes menores que 3 meses avaliados apresentaram níveis hepáticos ≤ 0,70 µmol/g, considerado ponto de corte para inadequação de vitamina A. O perfil traçado pelo estudo encontra-se na figura abaixo.

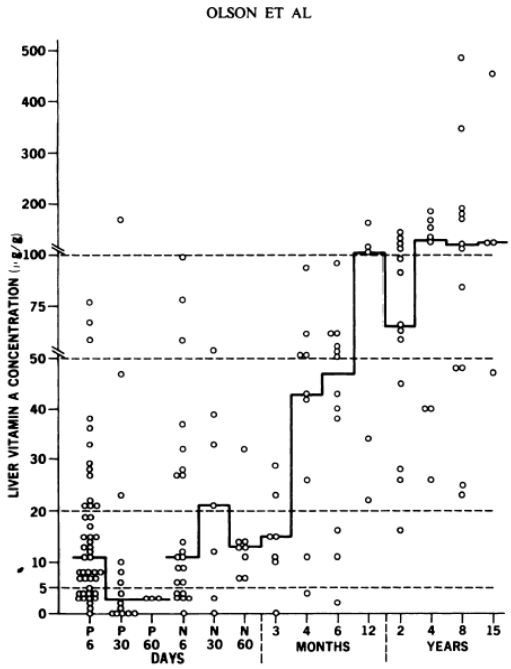

Figura 14. Concentrações de vitamina A hepática em função da idade (n=170). P6, prematuros de 0 a 6 dias; P30, 7 a 30 dias; 4 *months*, 3 a 4 meses; etc. Valores médios para prematuros e para lactentes "normais" e as outras crianças estão separadamente indicados por linhas distintas. Os pontos de corte para alto risco (5 µg/g ou 0,20 µmol/g) e para status inadequado (20 µg/g ou 0,70 µmol/g) são representrados por linhas tracejadas. Fonte: Olson et al., Am J Clin Nutr, v.39, p.903-10, 1984.

Assim, considerando-se o ponto de corte de 0,35 µmol/l, somente 5% dos lactentes avaliados teriam DVA em nosso estudo.

Neste contexto, ressalta-se novamente a questão da dose de vitamina A. No presente estudo, optou-se por oferecer 200.000 UI às puérperas. Fica a dúvida se uma segunda dose de 200.000 UI fornecida às mães e também a suplementação do lactente (com três doses de 50.000 UI de vitamina A concomitante às doses obrigatórias da vacinação tríplice, que são normalmente aplicadas na sexta, décima e décima quarta semanas de vida), seguindo o esquema proposto atualmente pelo IVACG/OMS (ROSS, 2002), trariam resultados positivos para a criança. Outra questão a ser levantada é o possível benefício ocorrido ao lactente logo após a suplementação, uma vez que o presente estudo avaliou o retinol sérico dos lactentes apenas em um momento, cerca de dois meses após a aplicação da intervenção. Desta forma,

destaca-se a necessidade de outros estudos serem conduzidos a fim de contribuir para a elucidação desta questão.

No presente estudo, observou-se correlação positiva significante entre as concentrações maternas de retinol do sangue e do leite. Estudos anteriores mostraram o mesmo resultado (DIJKHUIZEN et al., 2001; PANPANICH et al., 2002; DANCHECK et al., 2005), enquanto outros não comprovaram tal associação/correlação (AZEREDO; TRUGO, 2008).

Um estudo transversal realizado na Indonésia com o objetivo de investigar a DVA em mulheres lactantes e seus bebês (de 2 a 10 meses de idade), além de demonstrar médias de retinol e prevalência de DVA subclínica similares às do presente estudo (0,68 µmol/l e 54% nos bebês; 1,09 µmol/l e 18% das mães), demonstrou também forte correlação entre retinol sérico da mãe e do leite materno (DIJKHUIZEN et al., 2001). Porém, nesta investigação também foram encontradas correlações entre o retinol do bebê e o do leite materno e entre o retinol sérico materno e o retinol do bebê, o que não ocorreu no presente estudo. Assim, nossos dados também foram contrários aos de Schmidt et al. (2001), que encontraram correlação positiva significante entre as concentrações séricas de retinol das mães e dos bebês no quarto mês pós-parto.

Estes resultados a respeito das relações entre a vitamina A da mãe, do leite e do bebê não podem ser compreendidos completamente, pois os mecanismos envolvidos não foram, até o momento, elucidados satisfatoriamente. Desta forma, mais estudos sobre a digestão, absorção e utilização tecidual do retinol do leite materno pelo lactente são necessários para explicar tais achados.

Sabe-se que os níveis séricos de retinol podem ser alterados na presença de inflamação (FILTEAU et al., 1999; THURNHAM et al., 2002; TOMKINS, 2003; DANCHECK et al.,

2005; THURNHAM et al., 2005; CHANG et al., 2005) e que, devido a este fenômeno, erros de classificação no que diz respeito ao *status* de vitamina A de uma população podem ocorrer; assim, torna-se importante considerar a atividade inflamatória para a interpretação correta dos níveis séricos de vitamina A (STEPHENSEN; GILDENGORIN, 2000). Para tanto, avaliou-se um marcador da resposta de fase aguda - a proteína C reativa (PCR) – e obteve-se a informação, através de questionário, da presença de febre e/ou diarréia – aqui utilizados como marcadores clínicos de infecção/inflamação – nos quinze dias precedentes à entrada da mãe no estudo.

No início do estudo, 21 puérperas (35,6%) apresentaram níveis séricos de PCR superiores ao porte de corte proposto pela metodologia adotada neste estudo, ou seja, ≥ 0,5 mg/dl, enquanto no final do estudo 7 puérperas (11,7%) apresentaram tais resultados. Este achado pode ser explicado pelo momento em que as amostras de sangue foram colhidas, já que dentro do primeiro mês após o parto, algumas proteínas de fase aguda ainda podem se encontrar alteradas devido ao parto e à lactação, refletindo as profundas mudanças imunológicas da gestação, o que tende a se normalizar com o passar do tempo (DE MEEUS et al., 1998; GROER et al., 2005).

Apesar de se ter observado níveis séricos de PCR "alterados" nas mães, o mesmo não ocorreu nos lactentes avaliados. Em nosso trabalho, os valores de PCR mostraram não interferir nas concentrações de retinol sérico, tanto nas mães quanto nos bebês; o que nos leva a concluir que todos os valores de retinol sérico abaixo de 0,70 µmol/l podem, em princípio, ser interpretados como *status* de vitamina A inadequados e não serem confundidos com uma possível queda sérica devido à inflamação subclínica, ou seja, "falso-positivos". Porém, observando-se cuidadosamente o valor de p encontrado na correlação entre PCR e retinol sérico nas puérperas, pode-se notar uma tendência ao resultado significante (p=0,055) e se o

número de sujeitos avaliados fosse maior poderia haver correlação negativa significante, ou seja, quanto maiores os níveis de PCR, menores as concentrações de retinol.

A presença de febre ou diarréia nos quinze dias anteriores à coleta de sangue mostrou não diminuir os níveis de retinol sérico, o mesmo achado de estudo anterior desenvolvido no mesmo local (FERRAZ et al., 2004); e que diferem às publicações existentes no assunto, uma vez que estudos anteriores têm observado associação negativa entre retinol e episódios diarréicos e/ou febris prévios (STEPHENSEN et al., 1994; ALVAREZ et al., 1995; FRIIS et al., 1996; AKINYINKA et al., 2000; MITRA et al., 2002; KONGSBAK et al., 2006; CAMINHA et al., 2008).

Outras variáveis sociodemográficas e clínicas também foram investigadas no presente estudo, não somente para caracterizar a população estudada, mas para estabelecer possíveis fatores de risco para a DVA, já que estudos anteriores atentaram para esta questão.

Não foram encontradas relações significantes em relação às concentrações séricas de retinol para a maioria das variáveis estudadas, ou seja, paridade, escolaridade, renda, uso de polivitamínico na gestação e IMC, sendo a variável idade das puérperas a única que apresentou correlação positiva com o retinol. Mesmo assim, apesar de significante, tal correlação foi “fraca” ($r = 0,29$). Uma possível explicação para este achado seria o fato de estarem incluídas na presente investigação mulheres com 18 e 19 anos (nove no total), ou seja, adolescentes, que apresentaram níveis de retinol inferiores às mulheres adultas (apesar das médias não apresentarem diferença estatisticamente significante). Mães mais jovens possuem necessidades nutricionais mais elevadas quanto a macro e micronutrientes e nem sempre selecionam os alimentos mais adequados à sua nutrição (devido a estilos de vida e padrões de estética corporal que induzem a uma restrição alimentar, ou à falta de aceitação e apoio na gravidez), estando portanto mais propensas às deficiências nutricionais, entre elas a de vitamina A (IULIANO et al., 2004; BARROS et al., 2004).

Recente trabalho publicado, estudando alguns fatores maternos e neonatais que poderiam afetar as concentrações séricas de retinol em duplas mãe-filho indianas, demonstrou que as concentrações de retinol maternas não foram afetadas pela idade da puérpera (AGARWAL et al., 2008). Já outro estudo, que estabeleceu os valores de retinol da população saudita em relação ao sexo e à idade, encontrou efeito significativo da idade nos níveis de retinol séricos (AL-SALEH et al., 2007). Por fim, um estudo brasileiro não observou influência da idade nos níveis de retinol do soro de puérperas nordestinas (DIMENSTEIN et al., 2007).

Em relação à paridade, estudos com puérperas tailandesas e indianas também não observaram relação entre este parâmetro e as concentrações séricas de retinol (PANPANICH et al., 2002; AGARWAL et al., 2008), o contrário do observado em Bangladesh, onde as mulheres primíparas tiveram concentrações séricas de retinol inferiores aos daquelas com dois ou mais filhos (AHMED et al., 2003).

A renda familiar *per capita* e a escolaridade materna não se mostraram relacionadas aos níveis de retinol em nosso estudo. Este assunto é controverso na literatura, pois enquanto alguns autores ressaltam que estes dois fatores, refletindo condições socioeconômicas desfavoráveis, são fatores de risco para a DVA (COHEN et al., 1985; BARUA et al., 1997; AHMED et al., 2003; MARTINS et al., 2004; PAIVA et al., 2006; FISKER et al., 2007; CAMINHA et al., 2008), RAMALHO et al. (2006) revela que, com exceção das situações de extrema pobreza, a renda e a escolaridade parecem não ter relação na determinação desta condição carencial, reforçando a tese de que a ingestão inadequada de alimentos fonte de vitamina A seja o principal fator etiológico da carência desta vitamina e que sua exclusão ou baixo consumo estão mais relacionados a questões culturais e hábitos alimentares do que a fatores econômicos (BRUNKEN; FLORES, 1994; COELHO et al., 1995; RAMALHO; SAUNDERS, 2000 apud RAMALHO et al., 2006). A relativa homogeneidade da população

estudada em termos econômicos, além do número amostral, talvez não tenha possibilitado verificar tais diferenças nos níveis de retinol.

Quanto à associação entre retinol sérico e estado nutricional, avaliado pelo IMC, esta não se apresentou significante, sendo este resultado semelhante aos de estudos anteriores realizados em puérperas (PANPANICH et al., 2002; AZEREDO; TRUGO, 2008) e em população geral de adultos (PAPAS et al., 2003). Viroonudomphol et al. (2003), por sua vez, encontraram diminuição do retinol à medida que o IMC aumentava e menores médias de retinol sérico em sujeitos com sobrepeso comparados aos eutróficos.

.

6. CONCLUSÕES

- Apesar da população estudada, em praticamente sua totalidade, ser considerada eutrófica perante avaliação antropométrica e com baixa incidência de inflamação, verificou-se alta prevalência de DVA, principalmente nos lactentes;
- A intervenção aumentou significativamente a concentração de retinol sérico no grupo de mães suplementadas, que se apresentou superior à concentração do grupo placebo;
- No leite materno, houve redução significativa da concentração de retinol e aumento da freqüência de DVA no grupo que não recebeu a vitamina;
- Não se observou diferença estatística na concentração de retinol sérico entre os lactentes cujas mães receberam placebo e os filhos de mulheres suplementadas, o mesmo ocorrendo para os índices de DVA;
- Não foi encontrada correlação entre os níveis de retinol e proteína C reativa tanto nas puérperas quanto nos lactentes;
- DVA materna associou-se à DVA no leite e houve correlação positiva significante entre as concentrações de retinol sérico materno e as concentrações de retinol do leite;
- Não foi observada correlação entre as concentrações de retinol sérico nas mães e as concentrações de retinol sérico nos seus lactentes, não sendo demonstrada associação entre a DVA materna e a DVA dos lactentes;
- Não houve influência das variáveis paridade, escolaridade, renda, uso de polivitamínico, febre e diarréia nas concentrações de retinol de puérperas e lactentes;
- O retinol sérico materno não se alterou com o IMC, mas a idade das puérperas se correlacionou positivamente com o retinol.

REFERÊNCIAS

AGARWAL, K.; DABKE, A.T.; PHULJHELE, N.L.; KHANDWAL, O.P. Factors affecting serum vitamin A levels in matched maternal-cord pairs. **Indian J Pediatr,** v.75, n.5, p.443-6, 2008.

AHMED, F.; AZIM, A.; AKHTARUZZAMAN, M. Vitamin A deficiency in poor, urban, lactating women in Bangladesh: factors influencing vitamin A status. **Public Health Nutr**, v.6, n.5, p.447-52, 2003.

AKINYINKA, O.O.; USEN, S.O.I.; AKANNI, A.O.; FALADE, A.G.; OLUMESE, P.E. Risk factors for low serum retinol in Nigerian children. **J Trop Pediatr**, v.46, p.250-1, 2000.

AL-SALEH, I.; EL-DOUSH, I.; BILLEDO, G. Age and gender-related reference values for serum dl-alpha-tocopherol and all-trans-retinol levels in Saudi population. **Int J Vitam Nutr Res**, v.77, n.5, p.326-35, 2007.

ALVAREZ, J.O.; SALAZAR-LINDO, E.; KOHATSU, J.; MIRANDA, P.; STEPHENSEN, C.B. Urinary excretion of retinol in children with acute diarrhea. **Am J Clin Nutr,** v.61, p.1273-6, 1995.

ARAÚJO, R.L.; ARAÚJO, M.B.D.G.; SIEIRO, R.O.; MACHADO, R.D.P; LEITE, B.V. Diagnóstico da situação da hipovitaminose A e da anemia nutricional na população do Vale do Jequitinhonha, Minas Gerais, Brasil. **Arch Latinoam Nutr**, v.4, p.642-53, 1986.

ARNAUD, J.; FORTIS, I.; BLACHIER, S.; KIA, D.; FAVIER, A. Simultaneous determination of retinol, α-tocopherol and β-carotene in serum by isocratic high-performance liquid chromatography. **J Chromatogr,** v.572, p.103-16, 1991.

AZAÏS-BRAESCO, V.; PASCAL, G. Vitamin A in pregnancy: requirements and safety limits. **Am J Clin Nutr**, v.71, p.1325-33, 2000. Supplement.

AZEREDO, V.B. de; TRUGO, N.M. Retinol, carotenoids and tocopherols in the milk of lactating adolescents and relationships with plasma concentrations. **Nutrition**, v.24, n.2, p.133-9, 2008.

BAHL, R.; BHANDARI, N.; WAHED, M.A.; KUMAR, G.T.; BHAN, M.K.; WHO/CHD ILVAG. Vitamin A supplementation of women postpartum and of their infants at immunization alters breast milk retinol and infant vitamin A status. **J Nutr**, v.132, p.3243-8, 2002.

BAQUI, A.H.; BLACK, R.E.; YUNUS, M.D.; HOQUE, A.R.Z.; CHOWDHURY, H.R.; SACK, R.B. Methodological issues in diarrhoeal diseases epidemiology: definition of diarrhoeal episodes. **Int J Epidemiol**, v.20, n.4, p.1057-63, 1991.

BARROS, D.C.; PEREIRA, R.A.; GAMA, S.G.N.; LEAL, M.C. O consumo alimentar de gestantes adolescentes no município do Rio de Janeiro. **Cad Saúde Pública**, v.20, supl.1, p.121-9, 2004.

BARUA, S.; TARANNUM, S.; NAHAR, L.; MOHIDUZZAMAN, M. Retinol and alpha-tocopherol content in breast milk of Bangladeshi mothers under low socio-economic status. **Int J Food Sci Nutr**, v.48, n.1, p.13-8, 1997.

BASU, S.; SENGUPTA, B.; PALADHI, P.K.R. Single megadose vitamin A supplementation of Indian mothers and morbidity in breastfed young infants. **Postgrad Med J**, v.79, p.397-402, 2003.

BEITUNE, P.; DUARTE, G.; MORAIS, E.N.; QUINTANA, S.M.; VANNUCCHI, H. Deficiência da vitamina A e associações clínicas: revisão. **Arch Latinoam Nutr**, v.53, n.4, p.355-63, 2003.

BENDICH, A. From 1989 to 2001: What have we learned about the “Biological actions of Beta-carotene”? **J Nutr**, v.134, p.225-30, 2004. Supplement.

BHASKARAM, P.; BALAKRISHNA, N.; NAIR, K.M.; SIVAKUMAR, B. Vitamin A deficiency in infants: effects of postnatal maternal vitamin A supplementation on the growth and vitamin A status. **Nutr Res**, v.20, n.6, p.769-78, 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigilância alimentar e nutricional – Sisvan: orientações básicas para a coleta, processamento, análise de dados e informação em serviços de saúde.** Brasília, 2004. 119p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Programa Nacional de Suplementação de Vitamina A.** Diário Oficial da União, 16 de maio de 2005. Disponível em http://dtr2004.saude.gov.br/nutricao/. Acesso em 03 de março de 2006.

BUTTE, N.F.; CALLOWAY, D.H. Evaluation of lactational performance of Navajo women. **Am J Clin Nutr**, v.34, n.10, p.2210-5, 1981.

CAMINHA, M.D.; DINIZ, A.D.; FALBO, A.R.; ARRUDA, I.K.; SERVA, V.B.; ALBUQUERQUE, L.L.; LOLA, M.M.; EBRAHIM, G.J. Serum retinol concentrations in Hospitalized Severe Protein-energy Malnourished Children. **J Trop Pediatr**, Apr 1, 2008 [Epub ahead of print].

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. NCHS 2000. Disponível em http://www.cdc.gov/growthcharts/. Acesso em 18 de fevereiro de 2008.

CECCHI, H.M. **Fundamentos teóricos e práticos em análise de alimentos.** Campinas: Editora da Unicamp, 1999. 212p.

CHANEY, S.G. Princípios de Nutrição II: Micronutrientes. In: DEVLIN, T.M. **Manual de Bioquímica com correlações clínicas.** São Paulo: Edgard Blücher, 2003. p.1009-38.

CHANG, C.Y.; CHEN, J.Y.; KE, D.; HU, M.L. Plasma levels of lipophilic antioxidant vitamins in acute ischemic stroke patients: correlation to inflammation markers and neurological deficits. **Nutrition**, v. 21, n.10, p.987-93, 2005.

CHAPPELL, J.E.; FRANCIS, T.; CLANDININ, M.T. Vitamin A and E content of human milk at early stages of lactation. **Early Hum Dev**, v.11, n.2, p.157-67, 1985.

CHRISTIAN, P.; WEST JR., K.P.; KHATRY, S.K. et al. Vitamin A or β-carotene supplementation reduce symptoms of illness in pregnant and lactating Nepali women. **J Nutr**, v.130, p.2675-82, 2000.

COHEN, N.; RAHMAN, H.; SPRAGUE, J.; JALIL, M.A.; REGT, E.L.; MITRA, M. Prevalence and determinants of nutritional blindness in Bangladesh children. **World Health Stat Q**, v.38, p.317-30, 1985.

COMBS JR., G.F. Vitaminas. In: MAHAN, K.; ESCOTT-STUMP, S. **Alimentos, Nutrição e Dietoterapia.** 10 ed. São Paulo: Roca, 2002. p.65-105.

COZZOLINO, S.M.F.; COLLI, C. Novas recomendações de nutrientes: interpretação e utilização. In: ILSI Brasil. International Life Sciences Institute do Brasil. **Usos e aplicações das Dietary Reference Intakes (DRIs).** São Paulo, 2001. p.4-15.

CUSTÓDIO, V.I.; DANELUZZI, J.S.; CUSTÓDIO, R.J.; DEL CIAMPO, L.A.; FERRAZ, I.S.; MARTINELLI JR., C.E.; RICCO, R.G.; CUPO, P.; HERING, S.E.; MEIRELLES, M.S.S.; VANNUCCHI, H. Vitamin A deficiency among Brazilian school-aged children in a healthy child service. **Eur J Clin Nutr**, advance online publication, doi: 101038/sj.ejcn1602962, 28 Nov 2007.

DANCHECK, B.; NUSSENBLATT, V.; RICKS, M.O.; KUMWENDA, N.; NEVILLE, M.C.; MONCRIEF, D.T.; TAHA, T.E.; SEMBA, R.D. Breast milk retinol concentrations are not associated with systemic inflammation among breast-feeding women in Malawi. **J Nutr**, v.135, p.223-6, 2005.

DANCIS, J.; LEVITZ, M.; KATZ, J.; WILSON, D.; BLANER, W.S.; PIANTEDOSI, R.; GOODMAN, D.S. Transfer and metabolism of retinol by the perfused human placenta. **Pediatr Res**, v.32, p.195-9, 1992.

DE MEEUS, J.B.; POURRAT, O.; GOMBERT, J.; MAGNIN, G. C-reactive protein levels at the onset of labour and at day 3 post-partum in normal pregnancy. **Clin Exp Obstet Gynecol**, v.25, n.1-2, p.9-11, 1998.

DIJKHUIZEN, M.A.; WIERINGA, F.T.; WEST, C.E.; MUHILAL, M. Concurrent micronutrient deficiencies in lactating mothers and their infants in Indonesia. **Am J Clin Nutr**, v.73, p.786-91, 2001.

DIMENSTEIN, R.; SIMPLÍCIO, J.L.; RIBEIRO, K.D.S.; MELO, I.L.P. Influência de variáveis socioeconômicas e de saúde materno-infantil sobre os níveis de retinol no colostro humano. **J Pediatr**, v.79, n.6, 2003.

DIMENSTEIN, R.; LOURENÇO, R.M.S.; RIBEIRO, D.S. Impacto da suplementação com retinil palmitato no pós-parto imediato sobre os níveis de retinol no colostro. **Rev Panam Salud Publica**, v.22, n.1, p.51-4, 2007.

DINIZ, A.S. Combate à deficiência de vitamina A: linhas de ação e perspectivas. **Rev Bras Saúde Matern Infant**, v.1,n.1, p.31-6, 2001.

EUCLYDES, M.P. **Nutrição do lactente: base científica para uma alimentação saudável.** Viçosa: Suprema Gráfica e Editora, 2005. 548p.

FABER, D. **O milagre das vitaminas.** Rio de Janeiro: Fundo de Cultura, 1965. 129p.

FERNANDES, T.F.S.; DINIZ, A.S.; CABRAL, P.C.; OLIVEIRA, R.S.; LÓLA, M.M.F.; SILVA, S.M.M.; KOLSTEREN, P. Hipovitaminose A em pré-escolares de creches públicas do Recife: indicadores bioquímico e dietético. **Rev Nutr**, v. 18, p.471-80, 2005.

FERRAZ, I.S.; DANELUZZI, J.C.; VANNUCCHI, H. Vitamin A deficiency in children aged 6 to 24 months in São Paulo State, Brazil. **Nutr Res**, v.20, p.757-68, 2000.

FERRAZ, I.S.; DANELUZZI, J.C.; VANNUCCHI, H.; JORDÃO JR., A.A.; RICCO, R.G.; DEL CIAMPO, L.A.; MARTINELLI JR., C.E.; ENGELBERG, A.A.D.; BONILHA,

L.R.C.M.; FLORES, H. Detection of vitamin A deficiency in Brazilian preschool children using the serum 30-day dose-response test. **Eur J Clin Nut**, v.58, n.10, p.1372-7, 2004.

FILTEAU, S.M. Vitamin A and the acute-phase response. **Nutrition**, v.15, n.4, p.326-8, 1999.

FISKER, A.B.; LISSE, I.M.; AABY, P.; ERHARDT, J.G.; RODRIGUES, A.; BIBBY, B.M.; BENN, C.S. Effect of vitamin A supplementation with BCG vaccine at birth on vitamin A status at 6 wk and 4 mo of age. **Am J Clin Nutr**, v.86, p.1032-9, 2007.

FLORES, H.; CAMPOS, F.; ARAÚJO, C.R.C; UNDERWOOD, B.A. Assessment of marginal vitamin A deficiency in Brazilian children using the relative dose response procedure. **Am J Clin Nutr**, v.40, p.1281-9, 1984.

FRIIS, H.; NDHLOVU, P.; KAONDERA, K.; SANDSTROM, B.; MICHAELSEN, K.F.; VENNERVALD, B.J.; CHRISTENSEN, N.O. Serum concentration of micronutrients in relation to schistosomiasia and indicators of infection: a cross-sectional study among rural Zimbabwean schoolchildren. **Eur J Clin Nutr,** v.50, p.386-91, 1996.

GABY, S.K.; BENDICH, A. Vitamin A. In: GABY, S.K.; BENDICH, A.; SINGH, V.N.; MACHLIN, L.J. **Vitamin Intake and Health: a Scientific Review**. New York: Marcel Dekker, 1991. p.17-27.

GEBRE-MEDHIN, M.; VAHLQUIST, A.; HOFVANDER, Y.; UPPSALL, L.; VAHLQUIST, B. Breast milk composition in Ethiopian and Swedish mothers. **Am J Clin Nutr**, v.29, p.441-51, 1976.

GERALDO, R.R.C.; PAIVA, S.A.R.; PITAS, A.M.C.S.; GODOY, I.; CAMPANA, A.O. Distribuição da hipovitaminose A no Brasil nas últimas quatro décadas: ingestão alimentar, sinais clínicos e dados bioquímicos. **Rev Nutr**, v.16, n.4, p.443-60, 2003.

GIBSON, R.S. **Principles of nutritional assessment.** New York: Oxford University Press, 1990.

GOES, H.C.; TORRES, A.G.; DONANGELO, C.M.; TRUGO, N.M. Nutrient composition of banked human milk in Brazil and influence of processing on zinc distribution in milk fractions. **Nutrition**, v.18, n.7-8, p.590-4, 2002.

GONÇALVES-CARVALHO, C.M.R.; AMAYA-FARFAN, J.; WILKE, B.C.; VENCOVSKY, R. Prevalência de hipovitaminose A em crianças da periferia do município de Campinas, São Paulo, Brasil. **Cad Saúde Pública**, v.11, p.85-96, 1995.

GOODMAN, D.S. Vitamin A and retinoids in health and disease. **N Engl J Med**, v.310, n.16, p.1023-31, 1984.

GRAEBNER, I.T.; SAITO, C.H.; SOUZA, E.M.T. Biochemical assessment of vitamin A in schoolchildren from a rural community. **J Pediatr**, v.83, n.3, p.247-52, 2007.

GRIGRO'EVA, M.P.; FATEEVA, E.M.; GMOSHINSKAIA, M.V. Contents of vitamins A, E and beta-carotene in human milk depending on the character of maternal nutrition. **Vopr Pitan**, v.1, p.27-30, 1991.

GROER, M.W.; DAVIS, M.W.; SMITH, K.; CASEY, K.; KRAMER, V.; BUKOVSKY, E. Immunity, inflammation and infection in post-partum breast and formula feeders. **Am J Reprod Immunol**, v.54, n.4, p.222-31, 2005.

GROSS, R.; HANSEL, H.; SCHULTINK, W.; SHRIMPTON, R.; MATULESSI, P.; GROSS, G.; TAGLIAFERRI, E.; SASTROAMDIJOJO, S. Moderate zinc and vitamin A deficiency in breast milk of mothers from East-Jakarta. **Eur J Clin Nutr**, v.52, n.12, p.884-90, 1998.

HASKELL, M.J.; BROWN, K.H. Maternal vitamin A nutriture and the vitamin A content of human milk. **J Mam Gland Biol Neopl**, v.4, n.3, p.243-57, 1999.

HUMPHREY, J.H.; WEST JR., K.P. Vitamin A Deficiency: Role in Childhood Infection and Mortality. In: Bendich, A.; Butterworth Jr., C.E. **Micronutrients in Health and in Disease Prevention.** New York: Marcel Dekker. 1991. 483p.

HUSSEIN, L.; DRAR, A.; ALLAM, H.; EL NAGGAR, B. Lipid and retinol contents in the milk of Egyptian mothers with normal and sick infants. **Int J Vitam Nutr Res**, v.57, n.1, p.3-10, 1987.

IOM. Institute of Medicine. **Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc.** Washington, D.C.: National Academy Press, 2001. 773p.

IULIANO, B.A.; FRUTUOSO, M.F.P.; GAMBARDELLA, A.M.D. Anemia em adolescentes segundo maturação sexual. **Rev Nutr**, v.17, n.1, p.37-43, 2004.

KATZ, D.R.; DRZYMALA, M.; TURTOR, J.A.; HICKS, R.M.; HUNT, R.; PALMER, L.; MALKOVSKY, M. Regulation of accessory cell function by retinoids in murine immune responses. **Br J Exp Pathol**, v.68, p.343-50, 1987.

KIM, Y.; ENGLISH, C.; REICH, P.; GERBER, L.; SIMPSON, K.L. Vitamin A and carotenoids in human milk. **J Agric Food Chem**, v.38, p.1930-3, 1990.

KONGSBAK, K.; WAHED, M.A.; FRIIS, H.; THILSTED, S.H. Acute-phase protein levels, diarrhea, Trichuris trichiura and maternal education are predictors of serum retinol: a cross-sectional study of children in a Dhaka slum, Bangladesh. **Br J Nutr**, v.96, n.4, p.725-34, 2006.

KUNZ, C.; RODRIGUEZ-PALMERO, M.; KOLETZKO, B et al. Nutritional and biochemical properties of human milk, Part I: General aspects, proteins, and carbohydrates. **Clin Perinatol**, v. 26, n.2, p.307-33, 1999.

LEDUE, T.B.; POULIN, S.E.; LEAVITT, L.F.; JOHNSON, A.M. Evaluation of a particle-enhanced immunoassay for quantifying C-reactive protein. **Clin Chem**, v.35, n.9, p.2001-2, 1989.

LEHNINGER, A.L. **Princípios de Bioquímica.** Tradução de W.R. Lodi, A. A. Simões. São Paulo: Sarvier, 1984. 725 p. Título original: Principles of Biochemistry.

LINDBLAD, B.S.; PATEL, M.; HAMADEH, M.; HELMY, N.; AHMAD, I.; DAWODU, A.; ZAMAN, S. Age and sex are important factors in determining normal retinol levels. **J Trop Pediatr**, v.44, p.96-9, 1998.

LOPES, R.E.; RAMOS, K.S.; BRESSANI, C.C.; ARRUDA, I.K.; SOUZA, A.I. Prevalência de anemia e hipovitaminose A em puérperas do Centro de Atenção à Mulher do Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira, IMIP: um estudo piloto. **Rev Bras Saúde Matern Infant**, v.6, p.63-68, 2006. Suplemento.

LOPEZ, L.B.; BARONI, A.V.; RODRIGUEZ, V.G.; GRECO, C.B.; COSTA, S.M.; FERRER, P.R.; RODRIGUEZ, P.S. Development and validation of an HPLC method for the quantification of vitamin A in human milk: its application to a rural population in Argentina. **Arch Latinoam Nutr,** v.55, n.2, p.140-3, 2005.

MACIAS, C.; SCHWEIGERT, F.J. Changes in the concentration of carotenoids, vitamin A, alpha-tocopherol and total lipids in human milk throughout early lactation. **Ann Nutr Metab**, v.45, n.2, p.82-5, 2001.

MARTINEZ, R.M.; ORTEGA, R.M.; ANDRES, P. Vitamin A concentration in maternal milk: the effect of intake and serum levels of vitamin A during the third trimester of pregnancy. **Med Clin**, v.109, n.15, p.573-6, 1997.

MARTINS, M.C.; SANTOS, L.M.P.; ASSIS, A.M.O. Prevalência da hipovitaminose A em pré-escolares no Estado de Sergipe, 1998. **Rev Saúde Pública**, v.38, n.4, p.537-42, 2004.

MELO, I.L.P.; RIBEIRO, K.D.S.; DIMENSTEIN, R. Estudo das variações dos níveis de retinol no colostro humano de parturientes a termo e pré-termo. **Rev Bras Saúde Matern Infant**, v.4, n.3, p.249-52, 2004.

MILLER, M.; HUMPHREY, J.; JOHNSON, E.; MARINDA, E.; BROOKMEYER, R.; KATZ, J. Why do children become vitamin A deficient? Proceeding of the XX International Vitamin A Consultative Group Meeting. **J Nutr**, v.132, p.2867-80, 2002.

MILTON, R.C.; REDDY, V.; NAIDU, A.N. Mild vitamin A deficiency and childhood morbidity – an Indian experience. **Am J Clin Nutr**, v.46, p.827-9, 1987.

MILLS, J.L.; SIMPSON, J.L.; CUNNINGHAM, G.C.; CONLEY, M.R.; RHOADS, G.G. Vitamin A and birth defects. **Am J Obstet Gynecol**, v.177, p.31-6, 1997.

MITRA, A.K.; WAHED, M. A.; CHOWDHURY, A.K.; STEPHENSEN, C.B. Urinary retinol excretion in children with acute watery diarrhoea. **J Health Popul Nutr**, v.20, p.12-7, 2002.

MOGHISSI, K.S. Risks and benefits of nutritional supplements during pregnancy. **Obstet Gynecol**, v.58, p.68-78, 1981. Supplement.

MORA, J.O.; GUERI, M.; MORA, O.L. Vitamin A deficiency in Latin America and the Caribbean: an overview. **Rev Panam Salud Publica**, v.4, n.3, p.178-86, 1998.

MORASSO, M.C.; MOLERO, J.; VINOCUR, P.; ACOSTA, L.; PACCUSSI, N.; RASELLI, S.; FALIVENE, G.; VITERI, F.E. Deficiências de hierro y de vitamina A y prevalência de anemia em niños y niñas de 6 a 24 meses de edad em Chaco, Argentina. **Arch Latinoam Nutr**, v.53, n.1, p.21-7, 2003.

MUSLIMATUN, S.; SCHMIDT, M.K.; WEST, C.E.; SCHULTINK, W.; HAUTVAST, J.G.; KARYADI, D. Weekly vitamin A and iron supplementation during pregnancy increases vitamin A concentration of breast milk but not iron status in Indonesian lactating women. **J Nutr**, v.131, n.10, p.2664-9, 2001.

NETTO, M.P.; PRIORE, S.E.; FRANCESCHINI, S.C.C. Indicators of the nutritional state of vitamin A. **J Brazilian Soc Food Nutr**, v.31, n.1, p.127-50, 2006.

NOY, N. Retinoid-binding proteins: mediators of retinoid action. **Biochem J**, v.348, p.481-95, 2000.

OLIVEIRA, J.M. **Suplementação de vitamina A em lactantes: revisão sistemática.** [Dissertação de mestrado – Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo]. São Paulo, 2006.

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, p.903-10, 1984.

OLSON, J.A. Recommended dietary intakes (RDI) of vitamin A in humans. **Am J Clin Nutr**, v.45, p.704-16, 1987.

OLSON, J. A. Vitamin A. In: MACHLIN, L.J. **The handbook of vitamins.** New York: Marcel Dekker, 1991. p.1-57.

OMS. Organização Mundial da Saúde. **Manual das Necessidades Nutricionais Humanas.** São Paulo: Atheneu, 2003. 71p.

ORTEGA, R.M.; ANDRÉS, P.; MARTÍNEZ, R.M.; LÓPEZ-SOBALER. Vitamin A status during the third trimester of pregnancy in Spanish women: influence on concentrations of vitamin A in breast milk. **Am J Clin Nutr**, v.66, p.564-8, 1997.

PAIVA, A.A.; RONDÓ, P.H.C.; GONÇALVES-CARVALHO, C.M.R.; ILLISON, V.K.; PEREIRA, J.A.; VAZ-DE-LIMA, L.R.A.; OLIVEIRA, C.A.; UEDA, M.; BERGAMASCHI, D.P. Prevalência de deficiência de vitamina A e fatores associados em pré-escolares de Teresina, Piauí, Brasil. **Cad Saúde Pública**, v. 2, n.9, p.1979-87, 2006.

PANPANICH, R.; VITSUPAKORN, K.; HARPER, G.; BRABIN, B. Serum and breast-milk vitamin A in women during lactation in rural Chiang Mai, Thailand. **Ann Trop Paediatr**, v.22, n.4, p.321-4, 2002.

PAPAS, A.; STACEWICZ-SAPUNTZAKIS, M.; LAGIOU, P.; BAMIA, C.; CHLOPTSIOS, Y.; TRICHOPOULOU, A. Plasma retinol and tocopherol levels in relation to demographic, lifestyle and nutritional factors of plant origin in Greece. **Br J Nutr**, v.89, n.1, p.83-7, 2003.

PRADO, M.S.; ASSIS, A.M.O.; MARTINS, M.C.; NAZARÉ, M.P.A.; REZENDE, I.F.B.; CONCEIÇÃO, M.E.P. Hipovitaminose A em crianças de áreas rurais do semi-árido baiano. **Rev Saúde Pública,** n.29, p.295-300, 1995.

RAHMAN, M.M.; MAHALANABIS, D.; ALVAREZ, J.O.; WAHED, M.A.; ISLAM, M.A.; HABTE, D.; KHALED, M.A. Acute respiratory infections prevent improvement of vitamin A status in young infants supplemented with vitamin A. **J Nutr**, v.126, p.628-33, 1996.

RAMALHO, R.A.; ANJOS, L.A.; FLORES, H. Hipovitaminose A em recém-nascidos em duas maternidades públicas no Rio de Janeiro, Brasil. **Cad Saúde Pública**, v.14, n.4, p.821-7, 1998.

RAMALHO, R.A.; ANJOS, L.A.; FLORES, H. Estado nutricional de vitamina A no binômio mãe/recém-nascido em duas maternidades no Rio de Janeiro, Brasil. **Arch Latinoam Nutr**, v.49, n.4, p.318-21, 1999.

RAMALHO, R.A.; ANJOS, L.A.; FLORES, H. Valores séricos de vitamina A e teste terapêutico em pré-escolares atendidos em uma unidade de saúde do Rio de Janeiro, Brasil. **Rev Nutr**, v.14, p.5-12, 2001.

RAMALHO, R.A.; FLORES, H.; SAUNDERS, C. Hipovitaminose A no Brasil: um problema de saúde pública. **Rev Panam Salud Publica**, v.12, n.2, p.117-22, 2002.

RAMALHO, R.A.; DOLINSKY, M.; BAIÃO, M.R. et al. Carências Nutricionais. In: ACCIOLY, E.; SAUNDERS, C.; LACERDA, E.M.A. **Nutrição em obstetrícia e Pediatria.** Rio de Janeiro: Cultura Médica, p.19-70, 2003.

RAMALHO, R.A.; FLORES, H.; ACCIOLY, E.; SAUNDERS, C. Associação entre deficiência de vitamina A e situação sociodemográfica de mães e recém-nascidos. **Rev Assoc Med Bras**, v.52, n.3, p.170-5, 2006.

RIBEIRO, K.D.; DIMENSTEIN, R. Foremilk and hindmilk retinol levels. **Rev Panam Salud Publica**, v.16, n.1, p.19-22, 2004.

RICE, A.L.; STOLTZFUS, R.J.; FRANCISCO, A.; CHAKRABORTY, J.; KJOLHEDE, C.L.; WAHED, M.A. Maternal vitamin A or β-carotene supplementation in lactating Bangladeshi women benefits mothers and infants but does not prevent subclinical deficiency. **J Nutr**, v.129, p.356-65, 1999.

ROMALDINI, C.C. Vitaminas. In: FEFERBAUM, R.; FALCÃO, M.C. **Nutrição do recém-nascido.** São Paulo: Atheneu, 2003. p.159-72.

RONCADA, M.J.; WILSON, D.; NETTO, A.L. Hipovitaminose A em filhos de migrantes nacionais em trânsito pela capital do estado de São Paulo, Brasil. Estudo clínico-bioquímico. **Rev Saúde Pública**, v.12, p.345-50, 1978.

RONCADA, M.J.; WILSON, D.; OKANI, E.T.; AMINO, S. Prevalência de hipovitaminose A em pré-escolares de município da área metropolitana de São Paulo, Brasil. **Rev Saúde Pública**, v.18, p.218-24, 1984.

ROSS, D.A. Recommendations for vitamin A supplementation. Proceedings of the XX International Vitamin A Consultative Group Meeting. **J Nutr**, v.131, p. 2902-6, 2002. Supplement.

ROSS, J.S.; HARVEY, P.W.J. Contribution of breastfeeding to vitamin A nutrition of infants: a simulation model. **Bull World Health Organ**, v.81, p.80-6, 2003.

ROTHMAN, K.J.; MOORE, L.L.; SINGER, M.R.; NGUYEN, U.D.T.; MANNINO, S.; MILUNSKY, A. **Teratogenicity of high vitamin A intake.** N Engl J Med, v.333, p.1369-73, 1995.

ROY, S.K.; ISLAM, A.; MOLLA, A.; AKRAMUZZAMAN, S.M.; JAHAN, F.; FUCHS, G. Impact of a single megadose of vitamin A at delivery on breastmilk of mothers and morbidity of their infants. **Eur J Clin Nutr**, v.51, p.302-7, 1997.

SANTOS, M.A.; REZENDE, E.G.; LAMOURNIER, J.A.; GALVÃO, M.A.M.; BONOMO, E.; LEITE, R.C. Hipovitaminose A em escolares da zona rural de Minas Gerais. **Rev Nutr**, v.18, p.331-9, 2005.

SAUNDERS, C.; RAMALHO, R.A.; LEAL, M.C. Estado nutricional de vitamina A no grupo materno-infantil. **Rev Bras Saúde Matern Infant**, v.1, n.1, p.21-9, 2001.

SAUNDERS, C.; RAMALHO, A.; PADILHA, P.C.; BARBOSA, C.C.; LEAL, M.C. A investigação da cegueira noturna no grupo materno-infantil: uma revisão histórica. **Rev Nutr**, v.20, n.1, p.95-105, 2007.

SCHMIDT, M.K.; MUSLIMATUN, S.; WEST, C.E.; SCHULTINK, W.; HAUTVAST, J.G.A.J. Vitamin A and iron supplementation of Indonesian pregnant women benefits vitamin A status of their infants. **British J Nutr**, v.86, p.607-15, 2001.

SEMBA, R.D.; KUMWENDA, N.; TAHA, T.E.; MTIMAVALYE, L.; BROADHEAD, R.; MIOTTI, P.G.; EISINGER, W.; HOOVER, D.; CHIPHANGWI, J.D. Plasma and breast milk vitamin A as indicators of vitamin A status in pregnant women. **Int J Vitam Nutr Res,** v.70, n.6, p.271-7, 2000.

SEMBA, R.D.; BLOEM, M.W. The anemia of vitamin A deficiency: epidemiology and pathogenesis. **Eur J Clin Nutr**, v.56, p.271-81, 2002.

SOMMER, A.; HUSSAINI, G.; TARWOTJO, I.; SUSANTO, D. Increased mortality in children with mild vitamin A deficiency. **Lancet**, v.2, n.8350, p.585-8, 1983.

SOMMER, A.; KATZ, J.; TARWOTJO, I. Increased risk of respiratory disease and diarrhea in children with preexisting mild vitamin A deficiency. **Am J Clin Nutr**, v.40, p.1090-5, 1984.

SOUZA, W.A.; VILAS BOAS, O.M.G.C. A deficiência de vitamina A no Brasil: um panorama. **Rev Panam Salud Publica**, v.12, n.3, p.173-9, 2002.

STEPHENSEN, C.B.; ALVAREZ, J.O.; KOHATSU, J.; HARDMEIER, R.; KENNEDY JR., J.I.; GAMMON JR., R.B. Vitamin A is excreted in the urine during acute infection. **Am J Clin Nutr,** v.60, p.388-92, 1994.

STEPHENSEN, C.B.; GILDENGORIN, G. Serum retinol, the acute phase response, and the apparent misclassification of vitamin A status in the third National Health and Nutrition Examination Survey. **Am J Clin Nutr**, n.72, p.1170-8, 2000.

STOLTZFUS, R.J.; HAKIMI, M.; MILLER, K.W.; RASMUSSEN, K.M.; DAWIESAH, S.; HABICHT, J.P.; DIBLEY, M.J. High dose vitamin A supplementation of breast-feeding Indonesian mothers: effects on the vitamin A status of mother and infant. **J Nutr**, v.123, p.666-75, 1993.

STOLTZFUS, R.J.; UNDERWOOD, B.A. Breast milk vitamin A as an indicator of the vitamin A status of women and infants. **Bull World Health Organ**, v.73, n.5, p.703-11, 1995.

STROBEL, M.; HEINRICH, F.; BIESALSKI, H.K. Improved method for rapid determination of vitamin A in small samples of breast milk by high-performance liquid chromatography. **J Chromatogr A**, v.898, p.179-83, 2000.

TANUMIHARDJO, S.A.; MUHERDIYANTININGSIH; PERMAESIH, D.; KOMALA; MUHILAL; KARVADI, D.; OLSON, J.A. Daily supplements of vitamin A (8,4 µmol, 8000 IU) improve the vitamin A status of lactating Indonesian women. **Am J Clin Nutr**, v.63, n.1, p.32-5, 1996.

TANUMIHARDJO, S.A. Assessing vitamin A status: past, present and future. **J Nutr**, v.134, p.290S-293S, 2004.

THOMAS, M.R.; PEARSONS, M.H.; DEMKOWICZ, M.; CHAN, I.M.; LEWIS, C.G. Vitamin A and vitamin E concentration of the milk from mothers of pre-term infants and milk of mothers of full term infants. **Acta Vitaminol Enzymol**, v.3, n.3, p.135-44, 1981.

THURNHAM, D.I.; MCCABE, G.P.; NORTHROP-CLEWES, C.A.; NESTEL, P. A meta-analysis of data from 15 studies to quantify the effects of sub-clinical infection on plasma retinol. **J Nutr,** v.132, p.2979, 2002. Supplement.

THURNHAM, D.I.; MBURU, A.S.W.; MWANIKI, D.L.; WAGT, A.D. Micronutrients in childhood and the influence of subclinical inflammation. **Proc Nutr Soc**, v.64, n.4, p.502-9, 2005.

TOMKINS, A. Assessing micronutrients status in the presence of inflammation. **J Nutr**, v.133, p.1649-55, 2003. Supplement.

TRECHSEL, U.; EVEQUOZ, V.; FLEISCH, H. Simulation of interleukin 1 and 3 production by retinoic acid in vitro. **Biochem J**, v.230, n.2, p.339-44, 1985.

UNDERWOOD, B.A. Methods for assessment of vitamin A status. **J Nutr**, v.120, p.1459-63, 1990.

UNDERWOOD, B.A. Maternal vitamin A status and its importance in infancy and early childhood. **Am J Clin Nutr**, v.59, p.517-24, 1994. Supplement.

VARELA, R.M.; TEIXEIRA, S.G.; BATISTA, M. Hypovitaminosis A in the sugarcane zone of southern Pernambuco State, Northeast Brazil. **Am J Clin Nutr**, v.25, p.800-4, 1972.

VELASQUEZ-MELENDEZ, G.; OKANI, E.T.; KIERTSMAN, B.; RONCADA, M.J. Níveis plasmáticos de vitamina A, carotenóides e proteína ligadora de retinol em crianças com infecções respiratórias agudas e doenças diarréicas. **Rev Saúde Pública**, v.28, n.5, p.357-64, 1994.

VINUTHA, B.; MEHTA, M.N.; SHANBAG, P. Vitamin A status of pregnant women and effect of post partum vitamin A supplementation. **Indian Pediatr**, v. 37, p.1188-93, 2000.

VIROONUDOMPHOL, D.; PONGPAEW, P.; TUNGTRONGCHITR, R.; CHANGBUMRUNG, S.; TUNGTRONGCHITR, A.; PHONRAT, B.; VUDHIVAI N, S.F.P. The relationships between anthropometric measurements, serum vitamin A and E concentrations and lipid profiles in overweight and obese subjects. **Asia Pac J Clin Nutr**, v.12, n.1, p.73-9, 2003.

VÍTOLO, M.R.; ACCIOLY, E.; RAMALHO, R.A.; SOARES, A.G.; CARDOSO, C.B.; CARVALHO, E.B. Níveis de vitamina A no leite maduro de nutrizes adolescentes e adultas de diferentes estratos socioeconômicos. **Rev Ciênc Méd**, v.8, n.1, p.3-10, 1999.

WEST JR., K.P. Extent of vitamin A deficiency among preschool children and women of reproductive age. **J Nutr**, Bethesda, v.132, p.2857-66, 2002. Supplement.

WHO. World Health Organization. **Global prevalence of vitamin A deficiency.** MDIS Working paper n.2; WHO/NUT 95-3.WHO, Geneva, Switzerland, 1995.

WHO. World Health Organization. **Physical status: the use and interpretation of anthropometry:** report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series, 854. WHO, Geneva, Switzerland, 1995. 452p.

WHO. World Health Organization. **Indicators for assessing Vitamin A Deficiency and their application in monitoring and evaluating intervention programmes.** Document WHO/NUT/96.10. WHO, Geneva, Switzerland, 1996. 66 p.

WHO. World Health Organization. **Obesity: preventing and managing the global epidemic.** WHO, Geneva, Switzerland, 1998.

WHO/CHD Immunisation-Linked Vitamin A Supplementation Study Group. Randomised trial to assess benefits and safety of vitamin A supplementation linked to immunization in early infancy. **Lancet**, v.352, n.9136, p.1257-63, 1998.

WINKLES, J.; LUNEC, J.; DEVERILL, I. Enhanced-latex-agglutination assay for C-reactive protein in serum, with use of a centrifugal analyzer. **Clin Chem**, v.33, n.5, p.685-9, 1987.

ZHAO, Z.; ROSS, C. Retinoic acid repletion restores the number of leukocytes and their subsets and simulates natural cytotoxicity in vitamin A-deficient rats. **J Nutr**, v.125, n.8, p.2064-73, 1995.

APÊNDICE A

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE PUERICULTURA E PEDIATRIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Informações sobre a pesquisa:

Título do Projeto: Estudo da vitamina A no binômio mãe-filho: efeito da suplementação materna de vitamina A durante o puerpério no status corporal da mãe, no leite materno e no lactente alimentado exclusivamente ao seio.
Pesquisadores Responsáveis: Prof. Dr. Ivan Savioli Ferraz e Prof. Dr. Carlos Eduardo Martinelli Júnior (médicos pediatras) e Thalia Manfrin Martins (nutricionista).
Telefones para contato: (16) 3602-2573 (Departamento de Puericultura e Pediatria da FMRP - USP) / (16) 3904-9745 ou (16) 9792-7653 (Thalia).

A senhora e seu filho estão sendo convidados a participar de uma pesquisa. Esta pesquisa quer estudar se vocês têm deficiência de vitamina A. A vitamina A é importante para a visão e também para proteger o organismo de certos tipos de doenças e infecções. Ela é encontrada em vegetais amarelos (manga e cenoura, por exemplo) e verdes escuros (espinafre e brócolis, por exemplo); é também encontrada nos fígados dos animais que comemos normalmente, como por exemplo, galinha e vaca ou boi.

Para fazermos este estudo será necessário nos encontrarmos 2 vezes. O primeiro encontro será em torno de 20 a 30 dias após o nascimento de seu filho(a) e nesta ocasião será coletado 5 ml de leite materno (um pouco menos que 1 colher de sopa) e 10 ml de sangue (mais ou menos uma colher de sopa) da senhora. Tanto no sangue como no leite materno será medida a quantidade de vitamina A existente. No seu sangue será dosada, ainda, uma substância (proteína C reativa) para verificar se a senhora tem alguma inflamação no organismo. Esta inflamação pode alterar os resultados da medição da vitamina A tanto no leite materno como no seu sangue. Ainda neste primeiro encontro, imediatamente após a coleta, será oferecido para a senhora um remédio. Neste remédio poderá haver vitamina A ou óleo de soja (placebo). Nem eu e nem a senhora irá

saber no momento se o que está sendo oferecido será a vitamina ou o óleo de soja; metade das mães que irão participar deste estudo receberá vitamina A e a outra metade, óleo de soja. Nada acontecerá com a mãe que receber óleo de soja. Já a mãe que receber a vitamina poderá ajudar a aumentar a quantidade da mesma em seu organismo e no seu leite materno, o que irá beneficiar o seu filho(a). Esta vitamina praticamente não tem efeitos indesejados; nas raras vezes em que esses efeitos acontecem, são leves e consistem em dor de cabeça e vômitos, os quais cessam após algumas horas espontaneamente ou com o uso de algum analgésico. Para finalizar, neste nosso primeiro encontro será realizada uma breve entrevista (mais ou menos 5 minutos de duração) na qual serão feitas algumas perguntas principalmente sobre a sua saúde e a saúde de seu filho(a).

O nosso segundo encontro ocorrerá quando o seu filho(a) completar 3 meses de idade. Nesta ocasião, colheremos novamente 5 ml de seu leite materno e 10 ml de sangue da senhora para, novamente, medirmos a quantidade de vitamina A e a substância (proteína C reativa) para verificar se a senhora tem alguma inflamação no organismo. Além disso, precisaremos colher 4 ml (um pouco menos de uma colher de sopa) de sangue de seu filho(a) para medirmos três substâncias: (1) a vitamina A, (2) a substância (proteína C reativa) que verificará se ele(a) tem alguma inflamação no organismo e (3) o hormônio de crescimento. O sangue do seu filho (a) será colhido de uma veia próxima da dobra de um dos braços. Será usada uma agulha bem fininha para causar o menor desconforto possível na criança. Para a coleta do sangue haverá a ajuda da enfermeira do postinho de saúde e a senhora poderá ajudar a segurar seu filho (a) durante a coleta do sangue.

Os objetivos desta pesquisa são quatro:

1) Verificar se a senhora e o seu filho(a) têm deficiência de vitamina A;

2) Verificar se oferecer a vitamina A para a mãe tomar dentro do primeiro mês após o parto pode aumentar a quantidade de vitamina no leite materno e desta maneira, beneficiar a criança que está sendo amamentada no peito;

3) Verificar se os filhos(as) das mães que receberam a vitamina A tiveram menos deficiência de vitamina A do que as crianças das mães que não receberam;

4) Verificar se os filhos(as) das mães que receberam a vitamina A apresentaram maiores quantidades de hormônio de crescimento do que as crianças das mães que não receberam.

A senhora não é obrigada a participar da pesquisa. Se não concordar em participar ou se quiser sair da pesquisa a qualquer momento, a senhora e o seu filho(a) serão atendidos normalmente no postinho de saúde, sem nenhum prejuízo ao atendimento.

Todos os resultados dos exames individuais são confidenciais e serão informados para a senhora, em uma consulta de rotina de seu filho no postinho da Vila Lobato. Os dados coletivos da pesquisa serão utilizados no trabalho de dissertação de mestrado da pesquisadora Thalia Manfrin Martins e divulgados em revistas especializadas e em congressos da área. Se com os exames nós descobrirmos que a senhora ou seu filho(a) têm falta de vitamina A no organismo, nós faremos a reposição da vitamina no postinho da Vila Lobato.

Para chegar até o final da pesquisa (aos 3 meses de idade do bebê), a senhora deve estar oferecendo exclusivamente só leite materno para o seu filho(a). Caso seja necessário oferecer mamadeira, vocês sairão do estudo; isto, porém, não trará nenhum prejuízo para o atendimento no postinho de saúde. Portanto, se o pediatra orientar que é preciso oferecer mamadeira para o seu filho(a), ofereça-a sem se preocupar com a pesquisa.

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Se a senhora tiver lido o consentimento livre e esclarecido ou se ele tiver sido explicado para a senhora e tiver entendido a informação e concorde voluntariamente em participar deste estudo, por favor assine abaixo:

Nome da criança:_____

Nome da mãe:_____

_____ Data ____/_____/_____.

Assinatura da participante

Eu expliquei o propósito deste estudo à voluntária e estou certa de que ela entendeu o motivo, os procedimentos, riscos e benefícios do estudo.

Nome da pesquisadora: Thalia Manfrin Martins (CRN 17.395/P)

_____ Data ____/_____/_____.

Assinatura da pesquisadora

APÊNDICE B

Dados pessoais:

Nome da mãe:_____Nº:_____

Endereço: _____Bairro:_____

Tel:_____ Cel:_____ Data de nascimento:___/___/___

Data da coleta (T_0): ___/___/___ Data da coleta (T_1):___/___/___

Idade:____anos Paridade:____filhos Duração da gestação:_____semanas

Nome da criança:_____Reg.:_____

Data de nascimento:___/___/___ Data da coleta: ___/___/___ Idade: ___ meses

Peso ao nascer: _____Kg Comprimento: _____cm Aleitamento:_____

Dados sócio-econômicos da família:

Mãe: ( ) não estudou ( ) fundamental incompleto ( ) fundamental completo

( ) médio incompleto ( ) médio completo ( ) superior incompleto ( ) sup. completo

Pai: ( ) não estudou ( ) fundamental incompleto ( ) fundamental completo

( ) médio incompleto ( ) médio completo ( ) superior incompleto ( ) sup. completo

Número de pessoas no domicílio:

Soma da renda de todos os trabalhadores no domicílio: R$_____ S.M.:_____

Dados relacionados às doenças:

A) Mãe:

T_0: Episódio de diarréia nas últimas 2 semanas: ( ) sim ( ) não

Episódio febril nas últimas 2 semanas: ( ) sim ( ) não

T_1: Episódio de diarréia nas últimas 2 semanas: ( ) sim ( ) não

Episódio febril nas últimas 2 semanas: ( ) sim ( ) não

B) Criança (aos 3 meses):

Episódio de diarréia nas últimas 2 semanas: ( ) sim ( ) não

Episódio febril nas últimas 2 semanas: ( ) sim ( ) não

Dados antropométricos:

A) Mãe:

T_0 :Altura (m): Peso (kg): IMC (kg/m^2):

T_1 : Altura (m): Peso (kg): IMC (kg/m^2):

B) Criança (aos 3 meses):

Comprimento (cm): Peso (kg):

Percentil: **a)** peso/altura: **b)** altura/idade: **c)** peso/idade:

Amamentação: tempo da última mamada: $T_{0:}$ _____ $T_{1:}$ _____

Tomou polivitamínico durante a gestação? ( ) não ( ) sim_____

Suplementação (cápsula): **( ) A** **( ) B**

Dados clínico-laboratoriais:

A) Mãe:

1) Pré-suplementação (T_0):

- Retinol sérico: μmol/l
- Retinol no leite materno: μmol/l
- Proteína C reativa: mg/dl

2) Pós-suplementação (T_1):

- Retinol sérico: μmol/l
- Retinol no leite materno: μmol/l
- Proteína C reativa: mg/dl

B) Criança (aos 3 meses):

- Retinol sérico: μmol/l
- Proteína C reativa: mg/dl

ANEXO