JORGE GUSTAVO VELASQUEZ MELENDEZ

φ

**ESTADO NUTRICIONAL RELATIVO À VITAMINA A EM CRIANÇAS COM INFECÇÕES
RESPIRATÓRIAS AGUDAS E DOENÇAS DIARRÉICAS.**

**Tese apresentada à Faculdade
de Saúde Pública da Universidade
de São Paulo, para obtenção do
Título de Doutor em Saúde Pública**

ORIENTADORA: Profa. Tit. MARIA JOSÉ RONCADA

SÃO PAULO

- 1994 -

ESTA TESE É DEDICADA

**À MEMÓRIA DE MINHA MÃE
E MINHA TIA EXCILDA.**

**AO MEU PAI JAVIER,
MINHA ESPOSA LEILA
E MEU FILHO DIEGO**

AGRADECIMENTOS

O Autor deseja expressar o seu sincero agradecimento àquelas pessoas e instituições que colaboraram para a realização deste trabalho.

À sua Orientadora, Prof. Titular Maria José Roncada pela constante dedicação, incentivo e apoio em todas as fases de seu Curso de Pós-Graduação.

Ao Prof. Dr. Julio Toporovski, Chefe do Departamento de Pediatria e Puericultura da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (SCMSP) pelas facilidades outorgadas para execução do trabalho e grande incentivo.

À Farmacêutica-bioquímica Eliza Tieko Okani, do Departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública de Universidade de São Paulo (FSPUSP), pela amizade e o grande auxílio nas dosagens bioquímicas.

Ao Dr. Bernardo Kiertsman, pediatra-pneumologista da Faculdade de Medicina da SCMSP, médico responsável pelas crianças internadas com pneumonia.

A todos os médicos, residentes e internos do Departamento de Pediatria e Puericultura da SCMSP que atenderam as crianças estudadas.

Ao Prof. Dr. Francisco Roque Carrazza do Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), pelo grande apoio e sugestões durante a realização do trabalho.

À Biomédica Dina Yaeko Uehara, do Instituto da Criança da FMUSP, pelas dosagens de RBP.

Ao Prof. Dr. Chester L. Galvão César pelas sugestões na fase de redação da tese.

Ao Prof. Dr. Eduardo Massad, da disciplina de Informática Médica da FMUSP, pelo auxílio numa parte do processamento estatístico.

Ao Sr. Levino Triebess, Gerente de Setor Diagnósticos Behring (Hoechst do Brasil), pela doação do kit de dosagem de RBP.

Ao Sr. Herick Tossete, Diretor Científico da Merck-Quimitra, pela doação dos kits para dosagens de proteínas.

À Prof. Dra. Rosa Nilda Mazzilli, pelas sugestões na metodologia de inquérito alimentar.

À Faculdade de Medicina da Universidad Nacional da Amazonia Peruana (FMUNAP), de Iquitos, na pessoa da sua ex-Diretora Dra. Mayde Luz Seminario de Zegarra, pela compreensão e facilidades que permitiram a realização dessa Pós-Graduação no Brasil.

À CAPES, pela Bolsa de Estudos concedida, através do Convênio PEC-PG.

À Bibliotecária Angela Belloni Cuenca da FSPUSP, pela revisão das referências bibliográficas.

À Biblioteca da FSPUSP, pelas facilidades recebidas.

À Matemática Elisabete A. C. Pires responsável pela sala de Informática do Departamento de Nutrição da FSPUSP, pela colaboração prestada.

Aos amigos e colegas da FMUNAP, Wilma Casanova, Estela Traverso, Hector Donayre, Gregorio Heredia, Manuel Meza, Janeth Braga e Ricardo Chavez, pela amizade e apoio.

Aos amigos José Divino Lopes Filho, Mario Avila Campos, Ana Maria Cervatto, Helena dos Santos pela amizade e incentivo.

Ao ex-Vice-Consul do Brasil em Iquitos, Antônio Ribeiro, pela amizade e incentivo.

Às Secretárias Sandra Molina, Elizabeth Santos, Roseli Prates, Marines de Almeida e à Técnica de laboratório Maria Silveira Emigdio, todas do Departamento de Nutrição FSPUSP, pelo apoio no dia a dia, durante estes anos de convivência.

Às crianças que foram a razão de ser deste estudo, com todo o carinho.

SUMÁRIO

RESUMO	iii
SUMMARY	v
1. INTRODUÇÃO	1
2. DEFICIÊNCIA DE VITAMINA A E AS INFECÇÕES: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E BIOQUÍMICOS	4
3. OBJETIVOS	26
4. METODOLOGIA	27
4.1. POPULAÇÃO DE ESTUDO	27
4.2. DELINEAMENTO DO ESTUDO	28
4.3. AMOSTRAGEM	28
4.4. COLHEITA DE DADOS	30
4.4.1. ROTINAS ESTABELECIDAS	30
4.4.2. INSTRUMENTO DE COLHEITA DE DADOS GERAIS.....	31
4.4.3. COLHEITA E ARMAZENAMENTO DAS AMOSTRAS DE SANGUE	33
4.4.4. AVALIAÇÃO DA DEFICIÊNCIA SUB-CLÍNICA DE VITAMINA A	35
4.4.4.1. DOSAGEM BIOQUÍMICA DE VITAMINA A E CAROTENÓIDES	35
4.4.4.2. VALIDAÇÃO DO MÉTODO PARA DOSAGEM DE VITAMINA A E CAROTENÓIDES	37
4.4.4.3. DOSAGEM DA PROTEÍNA LIGADORA DE RETINOL	39
4.4.5. OUTRAS DOSAGENS	40

4.4.5.1. DOSAGEM DE PROTEÍNAS	
TOTAIS E ALBUMINA	40
4.4.5.2. HEMATOLOGIA	40
4.4.6. ESTUDO ANTROPOMÉTRICO	40
4.4.7. CONSUMO ALIMENTAR	43
4.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA	44
5. RESULTADOS	46
5.1. CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA.....	46
5.2. DIAGNÓSTICO DA HIPOVITAMINOSE A	54
5.2.1. FREQUÊNCIA DE CONSUMO DE ALIMENTOS	
FONTES DE VITAMINA A E CAROTENÓIDES	54
5.2.2. DETERMINAÇÕES BIOQUÍMICAS	61
5.2.3. OUTROS DADOS LABORATORIAIS	70
5.3. CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS	74
5.4. SUPLEMENTAÇÃO COM DOSE MACIÇA DE VITAMINA A	76
6. DISCUSSÃO	87
7. CONCLUSÕES	101
8.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	103
ANEXO 1 - FORMULÁRIO DE DADOS DA CONSULTA	A.1
ANEXO 2 - FORMULÁRIO DE DADOS HOSPITALARES	A.3
ANEXO 3 - FORMULÁRIO DO CONSUMO ALIMENTAR	A.7

RESUMO

Planejou-se um estudo com o objetivo de se avaliar os níveis plasmáticos de vitamina A, carotenóides e proteína ligadora de retinol (RBP) em 311 crianças, de 7 meses a onze anos de idade, com história de infecções das vias aéreas superiores (IVAS), pneumonia e diarreia, residentes na área urbana da Cidade de São Paulo, Brasil, e atendidas na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

As crianças foram classificadas de acordo com seus níveis de vitamina A e carotenóides segundo o critério proposto pelo Interdepartmental Committee on Nutrition for National Defense (ICNND). Para caracterizar estado nutricional das crianças determinou-se o hematócrito e foram realizadas dosagens de hemoglobina e proteínas plasmáticas, medidas antropométricas e avaliação do consumo dietético de alimentos fontes de carotenóides e vitamina A, pelo método da frequência de consumo alimentar.

Os níveis plasmáticos de vitamina A ($\mu\text{g/dl}$) e RBP (mg/dl) foram mais baixos ($p < 0,05$) nos grupos diarreia e pneumonia ($15,2 \mu\text{g/dl}$ e $1,7 \text{ mg/dl}$; $15,2 \mu\text{g/dl}$ e $0,7 \text{ mg/dl}$, respectivamente), quando comparados com os grupos IVAS e testemunha ($19,0 \mu\text{g/dl}$; $2,4 \text{ mg/dl}$ e $18,8 \mu\text{g/dl}$; $2,6 \text{ mg/dl}$, respectivamente). Os níveis de carotenóides foram mais baixos nos três grupos de estudo em relação ao grupo testemunha ($p < 0,05$).

Trinta e quatro pacientes internados do grupo pneumonia foram divididos aleatoriamente, em dois sub-grupos: testemunha (com tratamento de rotina hospitalar) e experimental (tratamento de rotina mais suplementação com 200.000 UI de palmitato de retinila hidromiscível). Após cerca de uma semana da administração de vitamina A, foi verificado aumento estatisticamente significativo ($p < 0,05$) nas médias dos níveis de vitamina A (experimental: 26,5 $\mu\text{g/dl}$; testemunha: 24,1 $\mu\text{g/dl}$) e RBP (experimental: 2,2 mg/dl ; testemunha: 2,9 mg/dl) nos dois grupos, em relação aos níveis basais de vitamina A (experimental: 14,1 $\mu\text{g/dl}$; testemunha: 16,1 $\mu\text{g/dl}$) e RBP (experimental: 0,8 mg/dl ; testemunha: 0,6 mg/dl). Não houve diferenças estatísticas quando foram comparadas as médias dos níveis de vitamina A nos grupos experimental e testemunha, após a suplementação (26,5 $\mu\text{g/dl}$ e 24,1 $\mu\text{g/dl}$, respectivamente).

O estudo sugere que os baixos níveis circulantes de vitamina A podem ser consequência da reduzida mobilização da vitamina A durante a fase de infecção, devido a baixa disponibilidade de RBP.

SUMMARY

The present study was carried out in order to assess the plasma levels of vitamin A, carotenoids and retinol binding protein (RBP) of three-hundred and eleven children aged from seven months to eleven years, who had a history of upper respiratory infection (URI), pneumonia and diarrhoea. The children were resident in the urban area of the Municipality of São Paulo, Brazil, and were seen at the "Santa Casa de Misericórdia de São Paulo" Hospital.

The Interdepartmental Committee on Nutrition for National Defense (ICNND) criterion was used to classify the children according to their plasma vitamin A and carotenoid levels. Other measurements such as hemoglobin, hematocrit and plasma proteins dosage, anthropometry, as well as vitamin A and carotenoids qualitative intake, evaluated through the food frequency method, were taken in order to characterize the nutritional status of the children.

The data shows that plasma vitamin A ($\mu\text{g/dl}$) and RBP (mg/dl) levels in the diarrhoea ($15.2 \mu\text{g/dl}$; 1.7 mg/dl) and pneumonia ($15.2 \mu\text{g/dl}$; 0.7 mg/dl) groups were lower ($p < 0.05$) than those observed in the control ($18.8 \mu\text{g/dl}$; 2.6 mg/dl) and URI ($19.0 \mu\text{g/dl}$; 2.4 mg/dl) groups. The plasma carotenoid

levels were lower in all study groups when compared to the control group ($p < 0.05$).

Thirty four hospitalized patients from the pneumonia group were randomly allocated into two groups. The experimental group, besides the routine treatment, received 200.000 UI of aqueous retinyl palmitate oral solution, whereas the control group received only the routine treatment. This clinical trial showed that after one week there was a statistically significant ($p < 0.05$) increase in average levels of vitamin A (experimental group: 14.1 $\mu\text{g/dl}$ --> 26.5 $\mu\text{g/dl}$; control group: 16.1 $\mu\text{g/dl}$ --> 24.1 $\mu\text{g/dl}$) and RBP (experimental group: 0.8 mg/dl --> 2.2 mg/dl ; control group: 0.6 mg/dl --> 2.9 mg/dl) in both groups as from the baseline.

When the final average levels of vitamin A (26.5 $\mu\text{g/dl}$ and 24.1 $\mu\text{g/dl}$) were compared, any statistically significant difference was found between the groups.

This study suggests that low levels of circulating plasma vitamin A may be a consequence of a reduced mobilization of this vitamin during infectious disease due to low plasma RBP levels.

1. INTRODUÇÃO.

A deficiência de vitamina A, com sua mais grave consequência, a xeroftalmia, constitui um dos maiores problemas de Saúde Pública em nível mundial, principalmente nos países do Sudeste Asiático, onde têm sido estimados em milhões os novos casos que ocorrem a cada ano, grande parte dos quais resultando em cegueira irreversível (BAUERNFEIND⁸). No Brasil, os sinais clínicos da deficiência alcançaram percentuais que traduzem problema de Saúde Pública somente na Região Nordeste (SIMMONS⁹³; D'ANS e col.²³). Entretanto, numerosas pesquisas têm verificado altas prevalências da deficiência em nível bioquímico (hipovitaminose A), em varias regiões do País (OLIVEIRA⁶⁸).

Recentemente, inúmeros estudos internacionais (clínicos e epidemiológicos) vêm mostrando associação entre infecções e deficiência de vitamina A, tanto com sua manifestação clínica (xeroftalmia), como, também, com a hipovitaminose A. Muitos resultados têm sido tema de amplos debates, especialmente em casos de crianças com diarreias e infecções respiratórias. Os primeiros estudos referiam-se aos efeitos da deficiência em indivíduos com manifestações oculares, as quais são pouco específicas para o diagnóstico da hipovitaminose A

(BAUERNFEIND⁸), uma vez que os níveis de vitamina A podem ser deficientes ou baixos e não produzir manifestações oculares. Entretanto, níveis inadequados de vitamina A plasmática têm sido associados às infecções (BLOEM e col.¹¹). É interessante ressaltar que essa associação foi verificada em regiões onde a deficiência de vitamina A não é endêmica (HUSSEY e KLEIN⁴⁹).

A administração de doses maciças de vitamina A tem sido usada como medida profilática de curto prazo para a prevenção e o tratamento da hipovitaminose A em grupos de alto risco, principalmente os pré-escolares (CHOPRA e KEVANY¹⁹; COUTSOUDIS e col.²¹). No entanto, várias pesquisas (VIJAYARAGHAVAN e col.¹²⁰; ABDELJABER e col.¹; RAHMATHULLAH e col.⁷³) não encontraram o efeito positivo esperado dessa suplementação na prevenção primária e redução da prevalência de doenças infantís comuns.

Quanto à associação entre deficiência de vitamina A e mortalidade infantil, onze estudos controlados (sete em nível de comunidade e quatro em nível hospitalar) verificaram que a administração terapêutica de vitamina A contribuiu para a redução da mortalidade de crianças de países em desenvolvimento (FAWZI e col.³²). Esses dados têm suscitado muito interesse na comunidade científica, pela grande importância dos resultados, suas conseqüências para a Saúde

Pública e os múltiplos fatores que determinam o processo de morbi-mortalidade infantil (KEUSCH⁵⁴; SOMMER¹⁰⁴).

Vários são os mecanismos patológicos que, provavelmente, contribuem para o incremento do risco de infecção na deficiência de vitamina A. A associação entre infecções bacterianas e virais e a deficiência de vitamina A constam de vários trabalhos (SCRIMSHAW e col.⁸⁸; GROSS e NEWBERNE⁴³; CHANDRA e VYAS¹⁸).

Esses resultados tão polêmicos vêm enfatizando a necessidade de pesquisas sobre a interrelação entre morbidade e deficiência de vitamina A em grupos populacionais de maior risco e a forma em que estes se beneficiariam com a melhoria dos níveis plasmáticos de vitamina A. Por esse motivo é que se planejou este estudo sobre a avaliação dos níveis plasmáticos de vitamina A em crianças com infecções respiratórias e diarreia, verificando-se, também, o efeito de dose terapêutica oral de vitamina A hidromiscível em um grupo de crianças atendidas num hospital localizado na Cidade de São Paulo.

2. DEFICIÊNCIA DE VITAMINA A E AS INFECÇÕES: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E BIOQUÍMICOS.

A vitamina A é um nutriente essencial para estimular o crescimento e desenvolvimento, para a reprodução normal, para preservar as funções diferenciadas dos tecidos epiteliais secretores de muco, na resistência às infecções e na função visual (WEBER¹²²).

Em modelos animais, a deficiência grave de vitamina A pode ocasionar retardo no crescimento, malformações ósseas, degeneração dos órgãos reprodutores e ceratinização dos epitélios. No homem, a deficiência grave de vitamina A ocasiona a xeroftalmia e ocorre, principalmente, nas crianças pré-escolares; o sintoma inicial é a diminuição da visão noturna (cegueira noturna), passando, após, à ceratinização da camada epitelial da conjuntiva e córnea. A acentuação da deficiência pode levar ao aparecimento de manifestações clínicas oculares mais graves, como a opacificação e ulceração corneal (ceratomalácia), resultando em cegueira irreversível (SOMMER⁹⁹).

De outro lado, a ceratinização dos tecidos epiteliais não somente afeta os olhos mas, também, os epitélios respiratório, genitourinário e gastrointestinal. A camada secretora de muco dos epitélios, na deficiência de vitamina A, é substituída por epitélio escamoso estratificado e

ceratinizado. Este fato confere à vitamina A um papel muito importante na manutenção da integridade desses tecidos, os quais realizam a função de primeira barreira mecânica à invasão de microorganismos patogênicos. A ceratinização oferece menor resistência à colonização e penetração de microorganismos (CHANDRA¹⁷; CHANDRA e VYAS¹⁸).

A maior quantidade (90%) de vitamina A do organismo está armazenada no fígado, principalmente na forma de ésteres de retinila; outros órgãos e tecidos contém cerca de 9% do total orgânico, enquanto o plasma, aproximadamente 1% da reserva total (90% na forma de retinol e 8% como ésteres de retinila, havendo diminutas quantidades de ácido retinóico e outros metabolitos).

Uma grande variedade de fatores pode afetar os níveis plasmáticos de vitamina A, tais como, condições fisiológicas, ingestão dietética ou farmacológica, estado nutricional, deficiência de outros micronutrientes, má absorção, doenças crônicas e infecções. A menos que ocorra uma grande depleção das reservas de vitamina A, não aparecem as evidências sub-clínicas ou clínicas.

A deficiência de vitamina A pode ser avaliada por meio de diagnósticos clínicos, bioquímicos e dietéticos, apresentando cada um deles suas próprias limitações.

O exame de sintomas e sinais clínicos oculares levam em conta todas as alterações fisiológicas e morfológicas que ocorrem nos olhos; no entanto, as que se apresentam com maior frequência, como a xerose conjuntival, são indicadores que muitas vezes não apresentam correlação com os níveis circulantes de vitamina A (WOLDE-GEGBRIEL e col.¹²⁹). Foram propostos exames para a detecção precoce da xeroftalmia com o auxílio de corantes vitais, como o Rosa Bengala; no entanto, essa técnica necessita, ainda, de maior número de pesquisas, já que tem mostrado alta sensibilidade e baixa especificidade (WILSON e RONCADA¹²⁶).

A técnica de impressão citológica conjuntival (CIC) tem mostrado relativa aceitação como forma de avaliação precoce da deficiência de vitamina A, no seu estágio pré-clínico. É uma técnica não invasiva, de baixo custo, que não necessita equipamento sofisticado e se baseia no estudo citológico das células epiteliais e caliciformes, que são obtidas por impregnação de um papel de filtro na conjuntiva bulbar. A técnica mede o número e as alterações morfológicas das células epiteliais (HATCHELL e SOMMER⁴⁴). Essas mudanças ocorrem antes do aparecimento dos sinais clínicos oculares da deficiência de vitamina A (NATADISASTRA⁶⁶). São necessários, contudo, estudos sobre a avaliação qualitativa dos possíveis efeitos das infecções oculares associadas.

Com relação à avaliação bioquímica do estado nutricional relativo à vitamina A, as concentrações hepáticas dessa vitamina refletem suas reservas orgânicas totais e são consideradas o melhor indicador. No entanto, a medida direta só pode ser feita através de biopsia hepática, a qual oferece riscos à integridade física do paciente, não se justificando o seu emprego como método diagnóstico.

Existe, porém, um indicador indireto das reservas hepáticas, que é o teste do RDR ("Relative Dose Response"). A validade desse teste foi estabelecida em experimentos com animais (LOERCH e col.⁵⁷) e sua validação em humanos foi feita em crianças e adultos (FLORES e col.³⁴; MOBARHAM e col.⁶⁵). No entanto, a obtenção de duas amostras sanguíneas no intervalo de 5 horas, requisito para realizar o teste, representa uma importante limitação para o seu uso em estudos com infantes e pré-escolares. Um aperfeiçoamento da técnica foi o MRDR ("Modified Relative Dose Response"), onde esse teste é feito com apenas uma amostra de sangue; no entanto, utiliza técnicas de dosagem sofisticadas, como a cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) (TANUMIHARDJO e col.^{110,111}).

Outro auxiliar na avaliação do estado nutricional em relação à vitamina A é a medida da concentração sanguínea da

proteína ligadora de retinol ou "retinol binding protein" (RBP).

Porém, o procedimento mais utilizado em inquéritos bioquímicos para se avaliar a prevalência de hipovitaminose A, é a determinação da concentração de vitamina A no plasma ou soro. Os métodos de dosagem podem ser espectrofotométricos, colorimétricos, fluorométricos ou cromatográficos. Os níveis sanguíneos de vitamina A só são proporcionais à sua quantidade armazenada no fígado nos casos extremos de repleção ou depleção; por essa razão não são indicadores sensíveis das reservas hepáticas de vitamina A. Em níveis normais de armazenamento hepático (20-300 $\mu\text{g/g}$ de fígado), a concentração plasmática é homeostaticamente controlada, isto é, dentro desse intervalo fisiológico de reservas hepáticas os valores de vitamina A plasmática não são bons indicadores (OLSON⁶⁹). O mecanismo desse fenômeno ainda não está bem esclarecido (UNDERWOOD¹¹⁷).

No entanto, para fins práticos, tem sido considerado o valor 20 $\mu\text{g/dl}$ como ponto de corte, abaixo do qual os valores de vitamina A sanguínea são considerados anormais (ICNND⁵⁰). Para facilidade de comparação dos resultados de dosagens bioquímicas de vitamina A e de carotenóides os pesquisadores dessa área têm adotado a classificação proposta pelo Interdepartmental Committee on Nutrition for National

Defense, dos Estados Unidos (ICNND⁵⁰), que considera "deficiente" qualquer valor de vitamina A abaixo de 10 $\mu\text{g/dl}$ e "baixo" aquele entre 10 e 19,9 $\mu\text{g/dl}$; os valores compreendidos entre 20 e 49,9 $\mu\text{g/dl}$ têm a designação "aceitável", enquanto "alto" são chamados os valores iguais ou superiores a 50 $\mu\text{g/dl}$; para os carotenóides, os valores são exatamente o dobro.

Os critérios para definir a hipovitaminose A ou a xeroftalmia como problemas de Saúde Pública foram estabelecidos por organismos internacionais (WHO¹³⁰). Segundo o critério bioquímico, quando uma população apresenta 15% ou mais dos indivíduos com concentrações de vitamina A menores que 20 $\mu\text{g/dl}$, ou quando 5% ou mais da população exposta ao risco tem níveis sanguíneos inferiores a 10 $\mu\text{g/dl}$, considera-se a hipovitaminose A como problema de Saúde Pública (CHOPRA e KEVANY¹⁹).

Quanto à avaliação dietética do consumo de vitamina A, sabe-se que sua ingestão pode se dar de duas maneiras: ou através da pró-vitamina A (carotenóides) ou da vitamina A pré-formada. Em estudos populacionais, formulários ou questionários são aplicados para avaliar a frequência de consumo desses nutrientes (UNDERWOOD e col.¹¹⁶).

A deficiência primária de vitamina A é causada pela ingestão reduzida de alimentos fontes, como o fígado, ovos,

manteiga, queijos, vegetais folhudos verde escuros, legumes e frutas de cor amarela ou alaranjada. Somente casos de ausência prolongada na dieta do nutriente em questão podem levar ao estado carencial, devido ao fato do fígado ter alta capacidade de armazenamento. Suas reservas se depletam a uma velocidade relativamente baixa (SAUBERLICH e col.⁸⁷). Vários pesquisadores têm provado que o ciclo infecção-desnutrição é sinérgico. Assim, a infecção pode interferir com a ingestão, absorção e utilização de vitamina A e a deficiência dessa vitamina pode predispor à infecção (SCRIMSHAW e col.⁸⁸; SIVAKUMAR e REDDY⁹⁵; ROSEMBERG e col.⁸³).

A vitamina A proveniente de fontes de origem animal é ingerida sob a forma de ésteres de retinila, geralmente palmitato, que são hidrolizados a retinol pela enzima retinil ester hidrolase. Conjuntamente com os carotenóides dietéticos são absorvidos pela mucosa intestinal, sendo os carotenóides mais exigentes para sua absorção. A biodisponibilidade do retinol (70-90%) é maior do que a dos carotenóides (20-50%) (REDDY e SIVAKUMAR⁷⁴).

Após sua solubilização no lumen intestinal, o retinol e os carotenóides são absorvidos pela mucosa intestinal. Dentro da célula intestinal, o retinol é re-esterificado, principalmente com o ácido palmítico, pela enzima retinil-ester-sintetase (HELGERUD e col.⁴⁵). Os carotenóides com

atividade de pró-vitamina A são convertidos enzimaticamente a retinal pela enzima carotenóide-15,15'-dioxigenase, do enterócito. Os produtos da digestão são incorporados nos quilomicrons e transportados pela circulação linfática para seu armazenamento hepático. A mobilização hepática do retinol é complexa; o retinol é liberado para a circulação, numa relação 1:1, unido a um polipéptido hepático, a proteína ligadora de retinol ou RBP ("Retinol Binding Protein"), de 182 aminoácidos e com peso molecular de 21.230 (KANAI e GOODMAN⁵³). Na circulação sistêmica o complexo combina-se com outra proteína secretada pelo fígado, a pré-albumina ou transtiretina (GOODMAN⁴¹).

A deficiência de vitamina A é considerada um dos maiores problemas de Saúde Pública em nível mundial, depois da desnutrição protéico-energética e da deficiência de ferro. Afeta, principalmente, crianças em idade pré-escolar de famílias de baixos recursos sócio-econômicos. Estima-se que 73 países e territórios apresentam problemas potencialmente sérios de deficiência de vitamina A. Estimativas conservadoras realizadas em nações asiáticas, onde o problema é grave (Índia, Bangladesh e Filipinas) calculam que, a cada ano, pelo menos 500.000 crianças em idade pré-escolar desenvolvem xerofthalmia ativa, cerca da metade deste número fica cega e uma alta proporção (provavelmente 60%) morre (BAUERNFEIND⁸).

Os dados provenientes da América Latina e Caribe são limitados. Na Guatemala e outros países da América Central foram realizados estudos bioquímicos e dietéticos, que mostram a disseminação desse problema (ARROYAVE⁶).

No Brasil, os estudos realizados estão baseados, principalmente, em dados bioquímicos e dietéticos. Em 1963, o Interdepartmental Committee on Nutrition for National Development (ICNND⁵¹), realizou um inquérito nutricional no Nordeste do Brasil, no qual foram encontradas evidências bioquímicas da deficiência de vitamina A; embora em pequena amostra, houve muitos casos classificados como "deficiente" encontrando-se 0,3% de indivíduos com xeroftalmia.

No Estado de Pernambuco, GOMES e col.⁴⁰ e VARELA e col.¹¹⁹ verificaram alta prevalência de indivíduos com níveis inadequados de vitamina A.

Anos depois, os resultados indicaram que na Região Nordeste do Brasil a deficiência de vitamina A continuou sendo um problema de Saúde Pública. Assim, no Estado da Paraíba, foi encontrada alta prevalência de manifestações clínicas oculares (SANTOS e col.⁸⁶; D'ANS e col.²³). As crianças diagnosticadas com xeroftalmia eram predominantemente maiores de dois anos de idade, residentes na região do semi-árido. O envolvimento corneal foi mais prevalente nos infantes menores de 6 meses da região

litorânea do Estado. Os Autores atribuíram esses resultados ao abandono precoce do aleitamento. Outro trabalho realizado na Região demonstrou que grande porcentagem de crianças com níveis sanguíneos de vitamina A menores que 20 $\mu\text{g/dl}$ apresentaram reservas hepáticas da vitamina diminuídas (FLORES e col.³⁴).

Estudos realizados na Região Sudeste brasileira verificaram alta prevalência da deficiência em nível bioquímico (retinol sérico menor que 20 $\mu\text{g/dl}$). Nessa Região, não se encontrou xeroftalmia nem cegueira, causadas pela hipovitaminose A. No entanto, os inquéritos alimentares, também aí realizados, mostraram baixo consumo de alimentos fontes de vitamina A, de origem animal ou vegetal (ARAUJO e col.²; GANDRA e col.³⁷; RONCADA^{76,77}).

Avaliações bioquímico-nutricionais realizadas em pré-escolares e escolares em onze comunidades do Estado de São Paulo, por RONCADA e col.⁷⁹, mostraram prevalência de níveis de vitamina A sanguínea abaixo do normal em 48,5% dos pré-escolares, 35,0% no grupo etário de 7 a 10 anos e de 19,1% no de 11 a 14 anos. Em localidade situada na Área Metropolitana de São Paulo, RONCADA e col.⁸⁰ encontraram 30,2% de crianças com 3 a 6 anos de idade que apresentaram valores da vitamina inferiores a 20 $\mu\text{g/dl}$. Em crianças institucionalizadas de 1 a 13 anos, WILSON e col.¹²⁵

verificaram que 63% apresentavam níveis baixos de vitamina A plasmática. FAVARO e col.³¹, estudando crianças de 2 a 8 anos de idade, numa região periurbana do Município de Ribeirão Preto, encontraram aproximadamente a metade delas com níveis inadequados de vitamina A no sangue.

No Estado de Minas Gerais, ARAUJO e col.³ encontraram prevalência de 35,5% de níveis de vitamina A sanguínea abaixo do normal em escolares da área urbana e 23,6% da área rural de três localidades do Vale do Jequitinhonha. Os pré-escolares, por sua vez, apresentaram percentuais de 35,8 e 32,7, respectivamente. Esses Autores, estudando o nutriente em escolares de Belo Horizonte, encontraram 21,7% de resultados abaixo do normal (ARAUJO e col.²).

RONCADA e col.⁷⁸, num levantamento sobre a prevalência de xeroftalmia em todos os Estados do Brasil, através de questionários enviados aos oftalmologistas do País, verificaram baixa freqüência das lesões mais significativas de xeroftalmia; os dados sugerem que a xeroftalmia não é problema de Saúde Pública em nosso meio.

Entretanto, a deficiência de vitamina A não está restrita apenas a países em desenvolvimento. Um estudo realizado no Estado da Carolina do Sul (USA) mostrou que 50% de pré-escolares pobres apresentavam níveis baixos e marginais de vitamina A sérica (HIGH⁴⁷). LOOKER e col.⁵⁸,

mais recentemente, verificaram que grupos hispânicos apresentavam valores de vitamina A que indicavam um estado não adequado.

Convém ressaltar que a carência do nutriente em questão raramente existe isolada, tendo vários graus de associação não apenas com a desnutrição protéico-energética, como, também, com uma múltipla variedade de doenças infecciosas, que foram documentadas em estudos relatados a seguir.

Embora o assunto seja extremamente controvertido, numerosas evidências sustentam que a diarreia e as infecções respiratórias estão associadas à deficiência de vitamina A, aferida através de manifestações clínicas (xeroftalmia) e em nível bioquímico. Essa assertiva se baseia em resultados obtidos a partir de diversos estudos internacionais, com abordagens clínicas e clínico-epidemiológicas, utilizando vários tipos de delineamento.

Nos estudos de delineamentos transversais em comunidades, SOLON e col.⁹⁸, nas Filipinas, encontraram infecções respiratórias e parasitismo, mas não o sarampo e a diarreia, associados à xeroftalmia. TIELSCH e col.¹¹⁴ conduziram, em Malawi, um estudo de prevalência com abordagem analítica, entre deficiência de vitamina A e infecções, verificando que crianças com história de tosse e febre apresentaram maior prevalência de xeroftalmia ativa em relação ao grupo

testemunha. Com relação à diarreia, não houve diferenças. STOLL e col.¹⁰⁹, a partir de um estudo caso-controle, em Bangladesh, com o objetivo de determinar a prevalência de cegueira noturna como indicador de deficiência de vitamina A, verificaram uma notável associação da xeroftalmia com história de diarreia, mas não com infecções respiratórias leves.

Em outro estudo caso-controle realizado no Nepal, BRILLANT e col.¹³ verificaram que crianças com cegueira noturna tinham probabilidade 30 vezes maior que o grupo testemunha de apresentar diarreia.

STANTON e col.¹⁰⁸, em Bangladesh, concluíram, após o controle das características demográficas do grupo estudado, que história de diarreia prolongada está associada com a cegueira noturna; infecções respiratórias não mostraram associação.

USHA e col.¹¹⁸, utilizando a técnica de citologia de impressão conjuntival (CIC) em crianças indianas, verificaram que aquelas com diarreia apresentavam grande porcentagem de resultados anormais de CIC, baixos níveis de retinol e altos valores de RDR, embora nenhuma tivesse xeroftalmia.

Dentre os estudos prospectivos conduzidos para testar a hipótese de associação entre hipovitaminose A e infecções

respiratórias e diarreias, alguns têm mostrado associação entre a deficiência de vitamina A e infecção. Assim, SOMMER e col.¹⁰¹ verificaram, na Indonésia, que pré-escolares com xeroftalmia tiveram maior risco de desenvolver infecções respiratórias e diarreia que os do grupo testemunha. Nessa mesma população, os mesmos Autores (SOMMER e col.¹⁰³) realizaram outro tipo de análise: as crianças, no início do estudo, foram estratificadas segundo presença ou ausência de infecção respiratória e diarreia. A prevalência de xeroftalmia foi aferida 3 meses após o primeiro exame. As crianças com doença respiratória e diarreia apresentaram, respectivamente, 2,2 a 2,5 vezes maior risco de ter xeroftalmia. O grau de associação variou com a idade.

Na Índia, MILTON e col.⁶⁴ num estudo em comunidades, verificaram associação entre deficiência de vitamina A e infecções respiratórias, embora não tenham demonstrado relação com a diarreia.

Pode-se citar, ainda, outros estudos nos quais a hipovitaminose A foi aferida através de dosagens bioquímicas (deficiência sub-clínica). Assim, em 1990, BLOEM e col.¹¹, na Tailândia, encontraram níveis mais baixos de vitamina A plasmática e RBP em crianças com infecções respiratórias e diarreia do que nos respectivos grupos testemunha. No mesmo estudo, foi verificado que as crianças com níveis

"deficiente" de vitamina A ($< 10 \mu\text{g/dl}$) têm risco 4 vezes maior de ter infecções respiratórias; porém, não foi encontrada associação com a diarreia. A suplementação com doses maciças da vitamina em questão (200.000 UI) provou ter efeito na diminuição da incidência tanto de infecções respiratórias, quanto de diarreias.

Mais recentemente, EL-BUSHRA e col.³⁰, no Sudão, verificaram que crianças com níveis baixos de RBP (menores que $1,85 \text{ mg/dl}$) têm maior risco de ter diarreias que as crianças do grupo testemunha, sendo este efeito verificado com maior intensidade em crianças do sexo feminino. Da mesma forma, o efeito protetor da suplementação com doses maciças também foi maior nas meninas.

Observações similares foram verificadas por BÜYÜKGEBİZ e col. (1990)¹⁴, em Tunis, estudando crianças de famílias de baixo nível sócio-econômico, nas quais as dosagens de vitamina A plasmática foram baixas em crianças com desnutrição, diarreia e infecções.

Em outra pesquisa transversal, GALAM e col.³⁶ mostraram, em 450 crianças do Congo, com vários diagnósticos clínicos, que aquelas com diarreia, sarampo e malária apresentaram-se deficientes em vitamina A, em relação a um grupo testemunha.

No entanto, testes clínicos de suplementação com vitamina A, realizados na Indonésia e na Índia, não mostraram o efeito benéfico esperado dessa vitamina sobre a redução da morbidade. Assim, ABDELJABER e col.¹, com o objetivo de investigar o impacto da suplementação com 200.000 UI de vitamina A sobre a morbidade infantil, estudaram crianças de 450 vilas do norte da Sumatra, divididas aleatoriamente em 229 vilas que receberam as doses de vitamina A e 221 vilas como grupo testemunha. Os conglomerados estudados eram comparáveis nas suas características demográficas e sócio-econômicas. A presença de tosse e febre foi utilizada como indicador de infecção respiratória, enquanto a infecção entérica foi definida por mais de quatro evacuações líquidas ao dia. Foram realizados exames oftalmológicos e antropométricos. Os Autores não verificaram redução significativa na incidência de febre, tosse ou diarreia, após suplementação com a vitamina.

VIJAYARAGHAVAN e col.¹²⁰ realizaram um estudo clínico duplamente cego, entre os anos de 1987 e 1989, numa comunidade rural da Índia, para avaliar os efeitos da suplementação com vitamina A sobre a morbidade e mortalidade infantil, colhendo os dados em intervalos de 3 meses. Na análise dos resultados foi verificado que as crianças com xerofthalmia leve tinham mais risco de infecções respiratórias

e não de diarreia. A suplementação com vitamina A não teve efeito na redução da morbidade.

RAHMATHULLAH e col.⁷³, num estudo aleatório com 15.419 crianças, em que a metade recebeu doses semanais de 2500 µg de vitamina A, mostraram que o tratamento semanal com essas baixas doses de vitamina A não influenciaram a incidência, severidade ou duração da diarreia, nem da infecção respiratória.

Duas pesquisas clínicas em nível hospitalar, conduzidas nos Estados Unidos (SHENAI e col.^{90,91}), trouxeram dados adicionais em relação à associação entre o estado de vitamina A e infecção respiratória. O estudo sugere que neonatos com evidências clínicas e radiológicas de displasia broncopulmonar poderiam beneficiar-se com a administração de altas doses de vitamina A.

Muito recentemente, no Haiti, STANSFIELD e col.¹⁰⁷ demonstraram que crianças que receberam suplementos de vitamina A (200.000 UI) tiveram prevalências de diarreia, rinite, resfriado e de aumento de frequência respiratória maiores do que no grupo testemunha.

No Brasil, poucas pesquisas foram conduzidas relacionando vitamina A e infecções infantís. Assim, CAMPOS e col.¹⁵ estudaram, no Recife, a influência da varicela sobre as

reservas hepáticas de crianças menores de 7 anos, e demonstraram que os episódios infecciosos aceleram a depleção das reservas hepáticas. Entretanto, SOUZA e col.¹⁰⁵, em Minas Gerais, não verificaram associação entre níveis séricos de retinol e infecção pelo *Schistosoma mansoni*.

É importante ressaltar com relação à mortalidade que, em dois estudos epidemiológicos, não foi evidente sua associação com a vitamina A. No entanto, oito estudos mostraram evidências muito sugestivas do efeito benéfico da vitamina A sobre a redução da mortalidade infantil, tanto em nível comunitário como hospitalar (FAWZI e col.³²).

Assim, SOMMER e col.^{100,102}, na Indonésia, em dois estudos, verificaram a relação entre deficiência de vitamina A e mortalidade infantil.

Em estudo clínico aleatório duplamente cego, RAHMATHULLAH e col.⁷² pesquisaram 15.419 pré-escolares indianos, divididos em 2 grupos, um testemunha e um experimental, tendo este recebido uma dose semanal de vitamina A. Não havia diferenças nas características basais em ambos os grupos (sexo, idade e níveis plasmáticos de retinol). A prevalência de xeroftalmia na população estudada foi de 11%; 37% das crianças tinham níveis plasmáticos de retinol abaixo de 20 µg/dl e 72% estavam desnutridas. A suplementação com doses semanais de vitamina A diminuiu a mortalidade em 54%, sendo os

coeficientes de mortalidade de 10,5 mortes por 1.000 crianças examinadas no grupo testemunha, e de 4,8 mortes por 1.000 crianças examinadas no grupo experimental. O maior efeito do suplemento foi verificado em lactentes (0-12 meses). As crianças com desnutrição crônica também apresentaram redução do coeficiente de mortalidade. A pesquisa verificou que a vitamina A protegeu contra mortes devidas a convulsões, desnutrição e doenças infecciosas.

Outros dois estudos clínicos controlados, em nível comunitário, foram realizados no Nepal, com o mesmo objetivo de avaliar a eficácia da suplementação com vitamina A sobre a redução na mortalidade infantil. No primeiro deles, onde se administraram 200.000 UI de vitamina A a cada 4 meses, WEST e col.¹²⁴ verificaram uma queda na mortalidade infantil da ordem de 30%, no grupo que recebeu a dose de vitamina A. O risco relativo de morte foi 0,7 (0,77 para os meninos e 0,65 para as meninas). No segundo estudo, DAULAIRE e col.²⁴ também observaram efeito benéfico da suplementação com 200.000 UI de vitamina A sobre a mortalidade de crianças menores de 5 anos.

No último ano, um grupo de estudos de Ghana, o GHANA VAST ("Vitamin A Supplementation Trial")³⁸, através de um estudo clínico duplamente cego, mostrou que as crianças que receberam suplementos de vitamina A tiveram menor mortalidade

e menor número de consultas por febre e admissões hospitalares, quando comparadas com as que receberam placebo.

Considerando os estudos clínicos realizados em nível hospitalar, BARCLAY e col.⁷ verificaram que um grupo de crianças africanas com sarampo, que receberam 400.000 UI de vitamina A em duas doses, tiveram redução da mortalidade equivalente a 50%, sendo essa diferença significativa somente em crianças menores de 2 anos. Pesquisa de MARKOWITZ e col.⁶², no Zaire, mostrou que níveis baixos de retinol estavam associados à morte por sarampo durante a hospitalização, em crianças menores de 24 meses. HUSSEY e KLEIN⁴⁹, na África do Sul, num estudo clínico aleatório duplamente cego, realizado em 189 pré-escolares com diagnóstico de sarampo grave, ministraram 400.000 UI de vitamina A a 92 crianças e placebo a 97. As variáveis sexo, idade, raça e estado nutricional das crianças foi similar nos dois grupos. Noventa e dois por cento das crianças tinham os níveis de retinol abaixo de 20 µg/dl; as condições clínicas de ambos os grupos eram similares. Foram verificadas dez mortes no grupo placebo e apenas duas no grupo vitamina A; o risco relativo de morte foi de 0,21. Os Autores concluíram que o tratamento com vitamina A foi efetivo na redução da mortalidade por sarampo.

Contrariando esses achados, VIJAYARAGHAVAN e col.¹²⁰, já citados anteriormente, não verificaram nenhum efeito significativo da suplementação com vitamina A sobre a mortalidade infantil.

Foram realizadas algumas críticas em relação aos estudos sobre o efeito da suplementação de vitamina A na mortalidade infantil. Uma das principais objeções a estes estudos é que a deficiência de vitamina A e a desnutrição protéico-energética estão estreitamente associadas, o que poderia confundir os efeitos resultantes da ministração da vitamina A. Além disso, o contato estabelecido com as famílias, pelos pesquisadores, por ocasião da entrega dos suplementos de vitamina A, pode também ser responsável pela queda da mortalidade que se dá em estudos clínicos quando os pacientes percebem que são alvo de interesse da equipe de investigadores, podendo mudar seu comportamento. Até mesmo os coeficientes de mortalidade dos grupos testemunha estão muito abaixo dos coeficientes de mortalidade na população geral. No entanto, a presença de um grupo testemunha simultâneo, nos estudos clínicos, atenua uma tendência dos resultados.

Em geral, parece que o efeito positivo da suplementação de vitamina A, seja em nível hospitalar ou comunitário, parece afetar mais a letalidade do que a frequência e duração dos episódios das doenças infecciosas. Reforçam a idéia dois

estudos contemporâneos de meta-análise (FAWZI e col.³²; GLASZIOU e MACKERRAS³⁹), que salientam que dietas adequadas ou suplementação periódica com vitamina A estão associadas significativamente a uma redução da mortalidade infantil em nível comunitário; por isso, enfatizam que suplementos dessa vitamina devem ser dados a crianças com sarampo, mesmo sem sinais de deficiência.

3.OBJETIVOS.

-Determinar os níveis plasmáticos de vitamina A, sua proteína ligadora (RBP) e carotenóides em crianças com infecções respiratórias e diarreia.

-Avaliar o efeito da administração de dose maciça de vitamina A sobre os níveis plasmáticos de vitamina A e RBP em crianças hospitalizadas com pneumonia.

4. METODOLOGIA.

4.1. POPULAÇÃO DE ESTUDO.

Foram estudadas 311 crianças de ambos os sexos (148 meninas e 163 meninos), com idades compreendidas entre 6 meses e 11 anos, atendidas no Pronto Socorro Infantil ou hospitalizadas na enfermaria do Departamento de Pediatria e Puericultura da Faculdade de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (SCMSP), no período de um ano (agosto de 1991 a julho de 1992).

Após avaliação clínica da criança, feita por um pediatra do Serviço, a mãe ou responsável recebia explicações sobre a realização e objetivos da pesquisa, e era solicitada sua autorização para a criança fazer parte do estudo.

Com base no diagnóstico clínico, as crianças foram divididas em quatro grupos: o primeiro, constituído por crianças com infecções das vias aéreas superiores (IVAS), compreendendo crianças com qualquer dos seguintes sintomas: hiperemia da garganta, tosse, coriza, otite média, amigdalite, rinofaringite e faringite; o segundo grupo de crianças era formado por aquelas com diagnóstico de diarreia aguda; o terceiro grupo, por crianças com diagnóstico clínico

de pneumonia ou broncopneumonia, com confirmação radiológica e indicação de internação na enfermaria do Serviço; e o quarto grupo (testemunha), era constituído por crianças com bom estado aparente de saúde, atendidas por outras queixas, como, por exemplo, moléstias da pele, quedas ou pequenas cirurgias.

4.2. DELINEAMENTO DO ESTUDO.

O estudo compreendeu duas etapas: a primeira delas abrangeu os 3 grupos descritos (IVAS, diarréia e pneumonia), comparados ao grupo testemunha, o que permitiu avaliar a associação da deficiência de vitamina A com os diferentes diagnósticos. A segunda etapa foi realizada com as crianças internadas com pneumonia, as quais foram, aleatoriamente, divididas em dois sub-grupos: testemunha e experimental, de acordo com a administração oral de vitamina A hidromiscível (100.000 ou 200.000 UI de palmitato de retinila (AROVIT^R-Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.), nas crianças menores e maiores de 1 ano, respectivamente).

4.3. AMOSTRAGEM.

As crianças foram amostradas nos consultórios, diariamente, entre as 8 e 12 horas, por amostragem não

probabilística (HULLEY e CUMMINGS,1988)⁴⁸, de acordo com os seguintes critérios:

- Idades compreendidas entre 6 meses e 11 anos.
- História de quadro respiratório como queixa principal.
- Diagnóstico clínico ou radiológico de pneumonia ou broncopneumonia.
- Não apresentar evidência clínica de disseminação do processo infeccioso pulmonar para outras partes do organismo.
- Quadro clínico de diarreia aguda, definida por mudança na consistência e aumento da frequência de defecações líquidas de mais de três por dia.
- Serem aparentemente saudáveis, sem nenhuma das queixas antes mencionadas, para pertencerem ao grupo testemunha.

Não entraram no estudo crianças que:

- Tivessem estado, nos últimos 3 meses, recebendo suplementos de vitamina A.
- Estivessem com quadro clínico que afetasse os processos de absorção, transporte, armazenamento ou metabolismo da vitamina A, tais como, síndromes de malabsorção lipídica, doenças hepáticas, hipertiroidismo, doenças renais, etc.

4.4. COLHEITA DE DADOS.

4.4.1. ROTINAS ESTABELECIDAS.

-Na consulta ambulatorial, ou logo após a internação (dentro de 24 horas), o médico realizava exame físico e avaliação da história e de radiografias da criança (em caso de suspeita de pneumonia), para inclusão no grupo de estudo.

-Durante a consulta ou dentro das primeiras 24 horas de internação, era preenchido, pelo Autor, um formulário padronizado, respondido pela mãe ou acompanhante (ver item 4.4.2). Conjuntamente com outros exames laboratoriais solicitados pelo médico, retirava-se uma amostra de sangue, que era encaminhada ao Laboratório de Bioquímica da Nutrição do Departamento de Nutrição de Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSPUSP), para as dosagens de vitamina A, carotenóides, proteínas totais, albumina, hemoglobina e determinação do hematócrito. As dosagens de RBP foram feitas no Laboratório do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

-Para as crianças com pneumonia, após cerca de uma semana ou por ocasião da alta hospitalar, coletava-se uma segunda amostra de sangue para a realização das mesmas dosagens.

-A terapêutica anti-infecciosa era a mesma administrada rotineiramente, de acordo com o quadro clínico e a extensão da doença infecciosa.

4.4.2. INSTRUMENTO DE COLHEITA DE DADOS GERAIS.

Utilizou-se um formulário como instrumento para a colheita de dados gerais referentes às crianças ou suas famílias . Sua aplicação, no caso das crianças de ambulatório, era feita no Pronto Socorro do Serviço; no caso dos pacientes internados, a aplicação se dava na Enfermaria. No segundo estudo, as informações foram complementadas com as ocorrências referentes ao período de internação, com auxílio do prontuário hospitalar, sendo que, em muitos casos, foram interpretadas pelo Autor com a ajuda do médico responsável pelo paciente, devido a falta de uniformidade dos dados contidos nesses prontuários.

Os formulários (Anexo 1 e Anexo 2) continham questões objetivas, a maioria com respostas fechadas. Através desse formulário foram obtidas informações sobre condições sócio-econômicas das famílias, além da história da doença, exame físico, consumo alimentar e medidas antropométricas das crianças. O Autor realizou um teste piloto, para manter a uniformidade no preenchimento dos formulários. Os dados colhidos referiam-se a:

-Idade da criança: referida pela mãe ou responsável pela criança; para evitar qualquer erro, anotou-se data de nascimento, para confronto posterior.

-Sexo.

-Peso atual: foi verificado pelo Autor, utilizando balanças do Serviço (ver antropometria).

-Altura atual: também registrada por medida feita pelo Autor, por ocasião da entrevista.

-Febre: temperatura superior a 37,5°C.

-Área de residência: Sub-distritos da Capital ou da Área Metropolitana de São Paulo.

-Propriedade da casa: própria, alugada ou cedida.

-Material de construção da casa: alvenaria, madeira e outros.

-Abastecimento de água: rede pública (água tratada, ligada ao sistema público de distribuição) ou outras fontes (poços, nascentes, cisternas, etc.).

-Valor do aluguel: expresso em número de salários mínimos.

-Número de cômodos: considerou-se como cômodos as dependências da casa separadas por paredes; meias-paredes e cortinas não foram consideradas como divisórias.

-Renda familiar: total do ingresso familiar mensal, expresso em número de salários mínimos.

-Número de moradores por casa: foram considerados como moradores as pessoas que tinham esse endereço como referência, na época da entrevista.

-Anos de estudo da mãe.

-Anos de estudo do pai.

São dados complementares (colhidos apenas sobre as crianças internadas), os seguintes:

-História da doença :diz respeito à internação anterior, em outro hospital.

-Raios X: tipo de acometimento da doença observado ao exame radiográfico.

-Período de internação: período, em dias, em que a criança ficou internada no Departamento de Pediatria da SCMSP.

-Tempo de história :período de tempo, em dias, em que a criança apresentou febre, tosse ou cansaço, antes da internação.

-Antibióticoterapia prévia: a medicação antibiótica ou quimioterápica recebida pela criança antes da internação.

-Número de leucócitos.

4.4.3. COLHEITA E ARMAZENAMENTO DAS AMOSTRAS DE SANGUE.

A manipulação de amostras de sangue requer uma série de cuidados para reduzir as influências ambientais (raios ultra-violeta e oxigênio, principalmente), que devem se iniciar na fase de colheita e continuar até a realização das análises, passando por rigoroso controle de qualidade. Por outro lado, tem-se mostrado que, em estudos bioquímicos de campo referentes à hipovitaminose A, utilizando método

colorimétrico de Neeld-Pearson, não há modificações significativas nos teores de vitamina A, quer as amostras de sangue sejam colhidas em jejum ou transcorridas até 4 horas após o desjejum (RONCADA e col.⁸¹). Por esse motivo, no presente trabalho, não houve necessidade de se colher sangue das crianças em jejum, o que facilitou sobremodo a realização dessa fase.

Para as determinações bioquímicas e as dosagens plasmáticas de vitamina A e carotenóides, o sangue foi colhido na instituição hospitalar através de punção venosa com Vacutainer contendo como anticoagulante 7,5 mg de EDTA dissódico por tubo e de aspiração aproximada de 5 ml, usando agulha descartável.

As amostras foram cuidadosamente colocadas em estantes no interior de uma caixa isotérmica com tampa, onde permaneceram até seu transporte para o Laboratório de Bioquímica da Nutrição do Departamento de Nutrição da FSPUSP, onde se realizaram parte das análises. Esse procedimento evita perdas na concentração de vitamina A.

As amostras foram processadas no Laboratório entre 2 e 3 horas após a colheita, quando, então, os tubos eram cuidadosamente homogeneizados para a retirada das alíquotas para as determinações de hemoglobina e do hematócrito, após o que o plasma foi separado por centrifugação dos tubos Vacutainer a 3.000 rpm, por 5 minutos, e as amostras

colocadas em tubos de vidro com rolhas e conservadas no congelador a -18°C , até a execução das dosagens de vitamina A e carotenóides, realizadas dentro de, no máximo, 15 dias após a colheita das amostras. Procurou-se sempre proteger as amostras, em todas as fases, da oxidação e da incidência da luz.

4.4.4. AVALIAÇÃO DA DEFICIÊNCIA SUB-CLÍNICA DE VITAMINA A.

4.4.4.1. DOSAGEM BIOQUÍMICA DE VITAMINA A E CAROTENÓIDES.

A dosagem bioquímica foi feita pelo método colorimétrico de NEELD e PEARSON⁶⁷. Esse método permite a determinação simultânea de vitamina A e carotenóides.

As proteínas do plasma são precipitadas por etanol e a vitamina A e os carotenóides são extraídos por éter de petróleo. A concentração de carotenóides é determinada a 450 nm. Logo após evaporação do solvente, a vitamina A é retomada em clorofórmio e medida a 620 nm pela intensidade da cor azul desenvolvida pela adição do cromógeno (ácido trifluoroacético + clorofórmio). Foi feita, para cada determinação, uma correção da concentração de carotenóides, já que eles podem estar presentes em altas concentrações e contribuírem com a intensidade da cor azul (IVACG⁵²).

Em relação aos carotenóides, é muito importante sua determinação, pois, embora eles se relacionem diretamente com a ingestão recente de alimentos ricos em pró-vitamina A, podem, também, indicar inadequação na reserva de vitamina A, desde que os níveis sanguíneos de ambos estejam abaixo do normal (PEARSON⁷⁰).

Foi feito o controle de qualidade das análises com amostras testemunha, constituídas de plasma homogêneo também armazenado a -18°C .

Os resultados das dosagens de vitamina A e carotenóides foram classificados conforme os critérios propostos pelo Interdepartmental Committee on Nutrition for National Defense (ICNND⁵⁰), nas seguintes categorias:

Vitamina A:

Deficiente	<10	$\mu\text{g/dl}$
Baixo	10-19.9	$\mu\text{g/dl}$
Aceitável	20-49.9	$\mu\text{g/dl}$
Alto	≥ 50	$\mu\text{g/dl}$

Carotenóides:

Deficiente	<20	$\mu\text{g/dl}$
Baixo	20-39.9	$\mu\text{g/dl}$
Aceitável	40-99.9	$\mu\text{g/dl}$
Alto	≥ 100	$\mu\text{g/dl}$

**4.4.4.2. VALIDAÇÃO DO MÉTODO PARA DOSAGEM DE
VITAMINA A E CAROTENÓIDES.**

A dosagem de vitamina A e carotenóides, neste estudo, foi validada através da precisão e provas de recuperação. Um "pool" de plasma congelado a -18°C , por período de um mês, foi o ponto de partida para uma série de dosagens. Esse material foi escolhido, uma vez que PENG e col.⁷¹ comprovaram que não há perda de retinol no plasma armazenado a -20°C até um ano.

Neste trabalho, o plasma do "pool" foi descongelado e alíquotas de 2 ml foram distribuídas em tubos. Todos eles foram imediatamente fechados com rolhas de borracha. Cada dosagem foi realizada em quintuplicata, procurando-se condições ideais de proteção das amostras da incidência da luz, manuseando-as sempre em ambiente com pouca iluminação (RONCADA e col.⁸²). A temperatura do laboratório durante o tempo que durou o experimento variou de 18 a 25°C , com média de 20°C .

Precisão do método.

Foram realizadas determinações em quintuplicata, da mesma amostra, durante 5 dias. Os resultados do coeficiente de variação (CV), a média ($\bar{x}$) e o desvio padrão (DP) no teste de precisão intra-ensaio e inter-ensaio, se encontram no quadro abaixo:

DIAS	VITAMINA A ($\mu\text{g/dl}$)			CAROTENÓIDES ($\mu\text{g/dl}$)		
	$\bar{x}$ (n=5)	DP	CV %	$\bar{x}$ (n=5)	DP	CV %
1	79,1	1,3	1,6	81,6	2,4	2,9
2	80,5	2,4	3,0	79,0	2,2	2,7
3	77,9	2,3	2,9	78,1	3,4	4,3
4	78,2	1,4	1,7	79,3	2,6	3,2
5	77,2	3,7	4,7	83,4	3,2	3,8

Recuperação.

Para o estudo da recuperação foram transferidas três concentrações diferentes de padrão de vitamina A (acetato de retinila, Sigma) para uma série triplicada de tubos contendo plasma. Calcularam-se as diferentes concentrações no plasma testemunha e plasma "branco" na curva de calibração, cujos

resultados são apresentados no quadro seguinte:

Concentração do padrão VA ($\mu\text{g/dl}$)	$\bar{x}$ (n=3)	DP	CV %	Recuperação %
50,0	124,5	3,7	2,9	96,8
80,0	156,8	4,4	2,8	96,8
110,0	188,6	2,8	1,5	96,9

VA= vitamina A, $\bar{x}$ =média, DP= desvio padrão, CV= coeficiente de variação

4.4.4.3. DOSAGEM DA PROTEÍNA LIGADORA DE RETINOL (RBP).

A vitamina A é armazenada no fígado, mas depende da proteína ligadora de retinol ("Retinol Binding Protein", RBP) para sua mobilização no plasma, onde se desloca como um complexo unido ao RBP, em associação com a prealbumina até os tecidos que dela necessitam. As dosagens do RBP são feitas em placas de imunodifusão radial simples (Behring) que contém uma camada de agar pronta para o uso e o antisoro específico contra a proteína. O antisoro é obtido mediante imunização em animais (MANCINI e col.⁶⁰).

4.4.5. OUTRAS DOSAGENS.

4.4.5.1. DOSAGEM DE PROTEÍNAS TOTAIS E ALBUMINA.

O princípio da dosagem se baseia no fato de que as proteínas e os peptídeos formam, em solução alcalina com íons cobre, um complexo químico de cor violeta. Esta é a reação de biureto, que fornece resultados reprodutíveis e coincidentes com o método de Kjeldahl. Foi usado como reagente o kit da Merck.

4.4.5.2. HEMATOLOGIA.

Foram realizadas as seguintes determinações:

a. No Laboratório de Bioquímica da Nutrição da FSPUSP:

-Hemoglobina: Método da cianometahemoglobina (DEMAYER e col.²⁸).

-Hematócrito: Método do microhematócrito (DEMAYER e col.²⁸).

b. Nos Laboratórios da SCMSP:

-Contagem global de leucócitos.

4.4.6. ESTUDO ANTROPOMÉTRICO.

O estudo antropométrico das crianças foi realizado de acordo com procedimentos padronizados (WHO¹³¹), obtendo-se as medidas de peso, altura e perímetro braquial, pelo próprio Autor.

Peso.

As crianças foram pesadas com roupas leves e sem sapatos. Utilizaram-se dois tipos de balança "Filizola", (pertencentes ao Departamento de Pediatria e Puericultura da SCMSP) com capacidades de 16 quilogramas e de 154 quilogramas, para pesagem de crianças até 24 meses e maiores de 24 meses, respectivamente. As balanças eram calibradas no momento de cada pesagem e aferidas no início do trabalho diário.

Altura.

Foram utilizados dois procedimentos para a medida da altura nas crianças:

a) Para crianças menores de 24 meses, utilizou-se um infantômetro de madeira, com a criança em decúbito dorsal e ambas pernas e pés juntos, com as mãos ao longo dos quadris e com a cabeça mantida no plano de Frankfurt (linha imaginária que vai desde o bordo da orbital esquerda à margem superior do meato auditivo externo). A precisão foi até décimos de centímetro.

b) Para crianças maiores de 24 meses, a estatura foi determinada através de uma fita inextensível, afixada à parede de superfície plana. As crianças eram colocadas em posição ereta, com pés juntos, e com calcanhares, nádegas e costas apoiados sobre a fita.

Perímetro braquial.

O perímetro do braço esquerdo foi medido com a criança tranqüila e relaxada, no ponto médio da distância do osso do ombro (acrômio) ao cotovelo (olécrano), utilizando-se fitas de "fiber glass", com divisões de 1 mm.

Cálculo dos índices antropométricos.

As medidas de peso e altura das crianças foram comparadas com os respectivos padrões de peso e altura, obtidos pelo National Center for Health Statistics (NCHS). Esses padrões foram adotados pela Organização Mundial da Saúde (WHO¹³¹), na prática, como população de referência ou padrão de normalidade.

A partir destas medidas obtiveram-se os z scores (número de unidades de desvios padrão em que se encontra a medida antropométrica da criança em relação à população de referência) dos seguintes índices antropométricos: peso para altura (zPA) e altura para idade (zAI). O índice peso para altura é um indicador de desnutrição aguda ou recente, e o índice altura para idade, de desnutrição crônica. O estado nutricional das crianças foi classificado segundo Waterlow

(WHO¹³²), de acordo com os seguintes critérios:

Eutrófico	$zPA > -2,0$	e	$zAI > -2,0$
Desnutrido crônico (DC)	$zPA > -2,0$	e	$zAI < -2,0$
Desnutrido agudo (DA)	$zPA < -2,0$	e	$zAI > -2,0$
DC e DA	$zPA < -2,0$	e	$zAI < -2,0$

4.4.7. CONSUMO ALIMENTAR.

Para avaliar a ingestão de alimentos da criança, foi realizado um inquérito alimentar utilizando-se o método da frequência de consumo de alimentos (BEAL⁹), obtendo-se sua dieta habitual qualitativa, com ênfase nos alimentos fontes de vitamina A e carotenóides. A análise dos dados foi feita com base na frequência de consumo das fontes desses nutrientes (Anexo 3).

O método de frequência de consumo alimentar fornece uma idéia do consumo habitual de alimentos durante determinado período. Uma das desvantagens deste método é que as informações fornecidas são dependentes da memória do informante. Entretanto, esse é o método que tem sido mais utilizado para este tipo de estudos (MEDLIN e SKINNER⁶³).

4.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA.

Os dados foram tratados num computador PC-IBM compatível, do Departamento de Nutrição da FSPUSP.

A organização do arquivo de dados, em forma pré-codificada, foi realizada no programa dBase III plus. Para a análise estatística foram usados os seguintes softwares: Statgraphics, Epiinfo (DEAN e col.²⁵). Os resultados foram apresentados na forma de tabelas e de gráficos.

As variáveis qualitativas e quantitativas receberam tratamento estatístico diverso, pois, para cada qual, existem abordagens específicas.

Para a comparação entre as variáveis quantitativas foi utilizado o teste t-Student, no caso das médias de dois grupos de estudo; a análise de variância (ANOVA), para comparar diferenças entre as médias de três ou mais grupos; e a regressão linear simples, para estudar associação entre duas variáveis.

Para o estudo da associação entre a deficiência de vitamina A e histórias de diarreia ou pneumonia, as variáveis quantitativas foram dicotomizadas e analisadas na forma de tabelas de contingência 2 x 2. Utilizou-se o teste de chi-quadrado ou de Fisher, para comparar proporções, quando o número de indivíduos foi menor do que 5. Foram calculados os intervalos de confiança de 95% para todos os "odds ratio"

(OR) (razão de probabilidades), com técnica baseada em MANTEL e HAENSZEL⁶¹.

Para todos os casos foi escolhido o nível de significância estatística de 5% ($\alpha = 0.05$).

5. RESULTADOS.

5.1. CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA.

O Pronto Socorro Infantil da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo consta de 9 consultórios pediátricos onde atendem pediatras, médicos residentes e internos da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Os pacientes que procuram o serviço são registrados em uma ficha e triados por um médico pediatra. Para se ter uma idéia do volume de atendimento, no mês de fevereiro de 1991 passaram por lá 5.553 pré-escolares (2.011 de 0-1 ano e 3.542 de 1 a 5 anos de idade), distribuídas segundo os seguintes tipos de atendimento (estatísticas da Santa Casa):

Desidratação (diversos graus)	395 casos
Afecção respiratória aguda	2.261 casos
Outras causas	2.897 casos

As crianças estudadas procederam, principalmente, das Regiões Norte (49,5%) e Leste (17,3%); 14,5% vieram do Centro da Cidade (onde se localiza a Santa Casa), 3,2% da Região Sul, 8,1% da Oeste e 7,7% procederam de outros municípios.

A população estudada foi constituída por 311 crianças menores de 11 anos. A Tabela 1 mostra a distribuição das crianças estudadas, segundo idade e sexo: 163 crianças (52.5%) eram do sexo masculino e 148 (47.5%), do feminino. A

TABELA 1. DISTRIBUIÇÃO DAS CRIANÇAS ESTUDADAS, SEGUNDO IDADE E SEXO.
SCMSP, 1992.

IDADE (meses)	TOTAL		MASCULINO		FEMININO	
	n	%	n	%	n	%
7 - 11	27	8,7	15	4,8	12	3,8
12 - 23	61	19,6	29	9,3	32	10,3
24 - 35	49	15,8	31	10,1	18	5,8
36 - 47	47	15,1	24	7,7	23	7,4
48 - 59	36	11,6	18	5,8	18	5,8
60 - 71	24	7,7	9	2,9	15	4,8
72 - 95	43	13,8	25	8,1	18	5,8
96 -140	24	7,7	12	3,8	12	3,8
TOTAL	311	100.0	163	52.5	148	47,5

maior proporção estava no grupo etário de 12-23 meses (19.6%).

À Tabela 2 mostra a distribuição das crianças estudadas, por grupos de diagnóstico clínico e sexo; nota-se que o maior percentual pertence ao grupo IVAS (47,2% e 48,6%, para os sexos masculino e feminino, respectivamente).

A distribuição das idades médias (em meses) por grupos de diagnóstico é mostrada na Tabela 3, onde se observa associação entre idade média das crianças e diagnóstico ($p=0,04$). As crianças mais velhas encontram-se nos grupos testemunha e IVAS. Porém, não se encontrou associação estatística ($r=0,04$; IC 95% $-0,05 - 0,15$) ao se realizar a correlação entre as idades das crianças e seus níveis plasmáticos de vitamina A.

Para verificar a comparabilidade dos grupos de estudo, no que se refere ao nível sócio-econômico, houve interesse em saber se os grupos de diagnóstico eram homogêneos nos diferentes fatores estudados, uma vez que o nível sócio-econômico da família pode estar associado tanto ao consumo de vitamina A, quanto à incidência de doenças respiratórias e diarréicas.

Observa-se, à Tabela 4, que os quatro grupos de diagnóstico clínico são comparáveis quanto às condições sócio-econômicas, exceto no que se refere à propriedade da casa.

TABELA 2. DISTRIBUIÇÃO DAS CRIANÇAS ESTUDADAS, SEGUNDO DIAGNÓSTICO CLÍNICO E SEXO. SCMSP, 1992.

GRUPOS	MASCULINO		FEMININO	
	n	%	n	%
TESTEMUNHA	27	16,6	22	14,9
IVAS*	77	47,2	72	48,6
DIARRÉIA	28	17,2	24	16,2
PNEUMONIA	31	19,0	30	20,3
TOTAL	163	100,0	148	100,00

*Infecções de vias aéreas superiores.

 $\chi^2=0.25$; $p>0,05$ TABELA 3. MÉDIAS ($\bar{x}$), DESVIOS PADRÃO (DP) E VALORES EXTREMOS DAS IDADES (EM MESES), SEGUNDO DIAGNÓSTICO CLÍNICO. SCMSP, 1992.

GRUPOS	n	IDADE (meses)			
		$\bar{x}$	DP	Mínima	Máxima
TESTEMUNHA	49	59,9	27,5	7,6	119,9
IVAS*	149	46,0	27,9	7,3	140,6
DIARRÉIA	52	43,4	27,2	8,2	109,7
PNEUMONIA	61	40,4	33,1	7,2	130,7

*Infecções de vias aéreas superiores.

ANOVA: $F=4,6$; $p=0,04$

TABELA 4. DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS CARACTERÍSTICAS SÓCIO-ECONÔMICAS DAS FAMÍLIAS DAS CRIANÇAS ESTUDADAS, SEGUNDO DIAGNÓSTICO CLÍNICO. SCMSP, 1992.

CARACTERÍSTICAS	TESTEMUNHA	IVAS*	DIARRÉIA	PNEUMONIA	p**
	%	%	%	%	

1. NÚMERO DE MORADORES					
1. 0-4	42,9	51,3	44,2	32,8	0,3
2. 5-8	46,9	43,3	48,1	59,0	
3. >=9	10,2	5,4	7,7	8,2	
2. MATERIAL DA CASA					
1. ALVENARIA	91,8	88,6	92,0	96,8	0,5
2. MADEIRA	2,0	5,4	2,0	1,6	
3. OUTROS	6,2	6,0	5,8	1,6	
3. NÚMERO DE CÔMODOS					
1. 1	12,2	20,7	21,2	13,1	0,2
2. 2-3	49,0	56,7	59,6	60,7	
3. >=4	38,8	22,6	19,2	26,2	
4. PROPRIEDADE DA CASA					
1. PRÓPRIA	32,7	10,7	28,8	16,4	0,006
2. ALUGADA	30,6	43,3	26,9	41,0	
3. CEDIDA	36,7	46,0	44,2	42,6	
5. ABASTECIMENTO DE ÁGUA					
1. REDE PÚBLICA	98,0	97,3	94,1	96,7	-
2. POÇO INDIVIDUAL	2,0	0,0	2,0	3,3	
3. OUTROS	0,0	2,7	3,9	0,0	

*Infecções de vias aéreas superiores.

**Chi-quadrado.

Em relação à renda mensal da família (que foi expressa em número de salários mínimos) e escolaridade da mãe e do pai, a Tabela 5 indica que as médias destas variáveis nos quatro grupos de diagnóstico não tiveram suas diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,1$).

Outro interesse foi saber se as crianças estudadas tiveram febre ou não, durante a doença, o que pode representar uma importante variável de confusão, uma vez que aquela, também, esteve associada ao tipo de diagnóstico neste estudo ($p < 0,0001$). À Tabela 6 observa-se que 81,7% das crianças com pneumonia tiveram história de febre. Nos outros grupos, quase a metade (48%) das crianças com diarreia, 17,3% das crianças do grupo IVAS e só 8,2% das crianças do grupo testemunha tiveram febre.

À Tabela 7 mostra a distribuição das crianças estudadas segundo o sexo e o estado nutricional, pela classificação de Waterlow, que combina os índices peso para altura e altura para idade. Verifica-se que 84,8% das crianças apresentam-se eutróficas, quer dizer, com os dois índices antropométricos acima de -2 z-score. As crianças com desnutrição crônica representam 8,1%, enquanto 6,7% apresentam desnutrição aguda; o percentual mais elevado nos dois tipos de desnutrição apareceu entre os meninos, tendo sido, também, entre eles, que se observou o único caso com os dois tipos concomitantes de desnutrição.

TABELA 5. MÉDIAS ($\bar{x}$) E DESVIOS PADRÃO (DP) DE ALGUMAS CARACTERÍSTICAS SÓCIO-ECONÔMICAS DAS FAMÍLIAS DAS CRIANÇAS ESTUDADAS, SEGUNDO DIAGNÓSTICO CLÍNICO. SCHSP, 1992.

CARACTERÍSTICAS	TESTEMUNHA		IVAS*		DIARRÉIA		PNEUMONIA		p**
	$\bar{x}$	DP	$\bar{x}$	DP	$\bar{x}$	DP	$\bar{x}$	DP	
	(n)		(n)		(n)		(n)		
RENDIA FAMILIAR (No. SALÁRIOS MIN.)	4,7 (49)	4,3	6,0 (142)	5,0	4,5 (51)	3,3	5,5 (55)	4,5	0,16
ANOS DE ESTUDO DA MÃE	5,0 (45)	2,9	5,3 (129)	2,9	5,0 (49)	2,1	5,1 (56)	2,7	0,90
ANOS DE ESTUDO DO PAI	5,8 (42)	2,8	6,0 (112)	3,2	5,7 (42)	1,9	5,9 (53)	3,5	0,96

*Infecções de vias aéreas superiores.

** ANOVA

TABELA 6. HISTÓRIA DE FEBRE NAS CRIANÇAS ESTUDADAS, SEGUNDO DIAGNÓSTICO CLÍNICO. SCMSP, 1992.

GRUPOS	FEBRE			
	SIM		NÃO	
	n	%	n	%
TESTEMUNHA	4	8,2	45	91,8
IVAS*	26	17,3	124	82,7
DIARRÉIA	25	48,0	27	52,0
PNEUMONIA	49	81,7	11	18,3

* Infecções de vias aéreas superiores.

$\chi^2=100.77$, $p<0,0001$

TABELA 7. DISTRIBUIÇÃO DAS CRIANÇAS ESTUDADAS, SEGUNDO ESTADO NUTRICIONAL E SEXO. SCMSP, 1992.

ESTADO NUTRICIONAL*	TOTAL		MASCULINO		FEMININO	
	n	%	n	%	n	%
EUTRÓFICO	241	84,8	119	41,9	122	43,0
DESNUTRIDO CRÔNICO (DC)	23	8,1	15	5,3	8	2,8
DESNUTRIDO AGUDO (DA)	19	6,7	13	4,6	6	2,1
DC e DA	1	0,4	1	0,4	0	0,0
TOTAL	284	100,0	148	52,20	136	47,9

* CLASSIFICAÇÃO DE WATERLOW

À Tabela 8 mostra as médias e desvios padrão do z-score dos índices antropométricos, segundo os grupos de diagnóstico clínico da população em estudo. Não se observam diferenças estatisticamente significantes no estado nutricional das crianças, segundo os grupos de diagnóstico.

Quanto às determinações laboratoriais das crianças estudadas (Tabela 9), observa-se que não existem diferenças estatisticamente significantes nas determinações de hematócrito, dosagens de hemoglobina, albumina, proteínas totais, RBP, vitamina A e carotenóides, segundo a classificação nutricional de Waterlow, na população total.

5.2 DIAGNÓSTICO DA HIPOVITAMINOSE A.

Foi realizado com o auxílio de inquérito de consumo de alimentos fontes de vitamina A e de métodos bioquímicos.

5.2.1. FREQUÊNCIA DE CONSUMO DE ALIMENTOS FONTES DE VITAMINA A E CAROTENÓIDES.

O propósito deste levantamento foi conhecer o consumo de alimentos ricos em vitamina A e carotenóides por todas as crianças do estudo, dividindo-as em grupos de diagnóstico. Nas Tabelas 10, 11, 12 e 13 observam-se as frequências de consumo diário, semanal, mensal, eventual e ausente de leite e derivados, ovos, gorduras fontes de vitamina A, fígado,

TABELA 8. MÉDIAS ($\bar{x}$) E DESVIOS PADRÃO (DP) DO Z-SCORE DOS ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS, SEGUNDO DIAGNÓSTICO CLÍNICO. SCMS, 1992.

ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS	TESTEMUNHA		IVAS*		DIARRÉIA		PNEUMONIA		p**
	$\bar{x}$ (n)	DP	$\bar{x}$ (n)	DP	$\bar{x}$ (n)	DP	$\bar{x}$ (n)	DP	
PESO/IDADE	-0,7 (45)	1,3	-0,6 (147)	1,2	-0,6 (47)	1,0	-0,7 (60)	1,1	0,4
PESO/ALTURA	-0,5 (45)	0,9	-0,5 (142)	0,9	-0,5 (46)	0,9	-0,5 (50)	0,9	0,6
ALTURA/IDADE	-0,3 (45)	1,3	-0,2 (125)	1,3	-0,2 (37)	0,8	-0,1 (43)	1,4	0,6

*Infecções de vias aéreas superiores.

**ANOVA

TABELA 9. MÉDIAS ($\bar{x}$) E DESVIOS PADRÃO (DP) DOS RESULTADOS LABORATORIAIS, SEGUNDO ESTADO NUTRICIONAL DAS CRIANÇAS ESTUDADAS. SCMSP, 1992.

DETERMINAÇÕES LABORATORIAIS	EUTRÓFICO		DESNUTRIDO CRÔNICO		DESNUTRIDO AGUDO		DC e DA	p*
	$\bar{x}$	DP	$\bar{x}$	DP	$\bar{x}$	DP	$\bar{x}$ DP	
	(n)		(n)		(n)		(n)	
HEMOGLOBINA(g/dl)	10,9	1,5	10,3	2,0	10,7	1,8	-	0,26
	(175)		(21)		(14)		(1)	
HEMATÓCRITO (%)	34,8	4,0	33,3	5,2	34,6	4,3	-	0,32
	(178)		(19)		(14)		(1)	
ALBUMINA (g/dl)	4,4	0,5	4,5	0,4	4,5	0,4	-	0,79
	(206)		(21)		(15)		(1)	
PROTEÍNAS TOTAIS (g/dl)	7,3	0,7	7,6	0,7	7,2	0,6	-	0,20
	(204)		(20)		(18)		(1)	
RBP (mg/dl)	1,8	1,1	1,9	1,0	1,5	1,3	-	0,83
	(182)		(8)		(4)		(1)	
VITAMINA A(μ g/dl)	17,9	7,1	18,6	11,9	16,7	6,9	-	0,7
	(235)		(23)		(18)		(1)	
CAROTENÓIDES (μ g/dl)	78,6	38,1	58,9	29,8	77,7	35,3	-	0,30
	(236)		(23)		(18)		(1)	

*ANOVA

TABELA 10. FREQUÊNCIA DE CONSUMO DE ALIMENTOS LÁCTEOS PELAS CRIANÇAS ESTUDADAS, SEGUNDO DIAGNÓSTICO CLÍNICO. SCMSP, 1992.

ALIMENTOS	TESTEMUNHA	IVAS*	DIARRÉIA	PNEUMONIA	p**
	%	%	%	%	
1. LEITE "IN NATURA"					
a. DIÁRIO	72,8	66,9	62,7	68,8	
b. SEMANAL	4,2	8,6	9,8	4,2	
c. MENSAL	4,2	0,7	0,0	0,0	-
d. EVENTUAL	0,0	0,7	0,0	0,0	
e. AUSENTE	18,8	23,1	27,5	27,0	
2. LEITE EM PÓ					
a. DIÁRIO	12,5	18,0	25,5	25,5	
b. SEMANAL	0,0	1,4	0,0	4,3	
c. MENSAL	0,0	0,8	0,0	0,0	-
d. EVENTUAL	0,0	1,4	0,0	0,0	
e. AUSENTE	87,5	78,4	74,5	70,2	
3. QUEIJOS					
a. DIÁRIO	2,1	4,3	3,9	4,2	
b. SEMANAL	27,1	17,4	21,6	37,5	
c. MENSAL	12,5	11,6	19,6	8,3	0,2
d. EVENTUAL	18,7	16,7	5,9	14,6	
e. AUSENTE	39,6	50,0	49,0	35,4	
4. IOGURTES					
a. DIÁRIO	14,6	10,8	15,7	22,9	
b. SEMANAL	47,9	48,9	47,1	43,8	
c. MENSAL	20,8	16,5	13,7	14,6	0,8
d. EVENTUAL	6,3	7,3	5,9	6,3	
e. AUSENTE	10,4	16,5	17,6	12,4	

* Infecções de vias aéreas superiores.

** Chi-quadrado.

TABELA 11. FREQUÊNCIA DE CONSUMO DE OVOS, MANTEIGA, MARGARINA E FÍGADO PELAS CRIANÇAS ESTUDADAS, SEGUNDO DIAGNÓSTICO CLÍNICO. SCMSP, 1992.

	TESTEMUNHA	IVAS*	DIARRÉIA	PNEUMONIA	p**
ALIMENTOS	%	%	%	%	
1.OVOS					
a.DIÁRIO	2,1	16,5	7,9	16,7	0,01
b.SEMANAL	85,4	64,0	70,6	64,6	
c.MENSAL	2,1	4,3	3,9	4,2	
d.EVENTUAL	2,1	7,9	0,0	0,0	
e.AUSENTE	8,3	7,3	17,6	14,5	
2.MANTEIGA					
a.DIÁRIO	4,2	8,6	8,0	6,4	--
b.SEMANAL	2,1	2,2	6,0	0,0	
c.MENSAL	0,0	0,0	2,0	0,0	
d.EVENTUAL	0,0	1,4	2,0	0,0	
e.AUSENTE	93,7	87,8	82,0	93,6	
3.MARGARINA					
a.DIÁRIO	72,9	61,9	52,9	63,8	--
b.SEMANAL	12,5	8,6	17,6	8,5	
c.MENSAL	0,0	0,0	5,9	0,0	
d.EVENTUAL	0,0	1,4	2,0	2,1	
e.AUSENTE	14,6	28,1	21,6	25,6	
4.FÍGADO					
a.DIÁRIO	0,0	1,5	0,0	2,1	--
b.SEMANAL	12,5	27,3	27,5	25,0	
c.MENSAL	25,0	25,2	25,5	29,2	
d.EVENTUAL	20,8	11,5	19,6	6,3	
e.AUSENTE	41,7	34,5	27,4	37,4	

* Infecções de vias aéreas superiores.

** Chi-quadrado.

TABELA 12. FREQUÊNCIA DE CONSUMO DE HORTALIÇAS FONTES DE VITAMINA A PELAS CRIANÇAS ESTUDADAS, SEGUNDO DIAGNÓSTICO CLÍNICO. SCMSP, 1992.

ALIMENTOS	TESTEMUNHA	IVAS*	DIARRÉIA	PNEUMONIA	p**
	%	%	%	%	
1. CENOURA					
a. DIÁRIO	4,2	10,9	9,8	10,4	
b. SEMANAL	45,8	51,4	51,0	68,8	
c. MENSAL	10,4	7,2	5,9	2,1	0,3
d. EVENTUAL	2,1	5,8	5,9	4,2	
e. AUSENTE	37,5	24,7	27,4	14,5	
2. ESPINAFRE					
a. DIÁRIO	0,0	1,4	0,0	1,4	
b. SEMANAL	16,7	12,9	13,7	12,9	
c. MENSAL	6,3	5,8	2,0	5,8	0,5
d. EVENTUAL	0,0	8,6	2,0	8,6	
e. AUSENTE	77,0	71,3	82,3	71,2	
3. COUVE					
a. DIÁRIO	6,3	1,5	2,0	2,1	
b. SEMANAL	25,0	21,6	19,6	25,0	
c. MENSAL	14,6	11,5	5,9	6,3	0,5
d. EVENTUAL	2,1	8,6	9,8	4,2	
e. AUSENTE	52,0	56,8	62,7	62,4	
4. ABÓBORA MADURA					
a. DIÁRIO	0,0	2,0	0,0	0,0	
b. SEMANAL	37,5	31,7	34,0	27,1	
c. MENSAL	6,3	11,5	10,0	6,3	0,4
d. EVENTUAL	0,0	8,6	6,0	12,5	
e. AUSENTE	56,2	46,2	50,0	54,1	

* Infecções de vias aéreas superiores.

** Chi-Quadrado

TABELA 13. FREQUÊNCIA DE CONSUMO DE FRUTAS FONTES DE VITAMINA A PELAS CRIANÇAS ESTUDADAS, SEGUNDO DIAGNÓSTICO CLÍNICO. SCMSP, 1992.

ALIMENTOS	TESTEMUNHA	IVAS*	DIARRÉIA	PNEUMONIA	p**
	%	%	%	%	
1.MAMÃO					
a.DIÁRIO	2,1	2,2	2,0	12,5	0,05
b.SEMANAL	60,4	48,2	51,0	43,8	
c.MENSAL	16,7	18,0	9,8	20,8	
d.EVENTUAL	0,0	5,8	9,8	6,3	
e.AUSENTE	20,8	25,8	27,4	16,6	
2.MANGA					
a.DIÁRIO	2,1	0,7	0,0	2,1	0.0003
b.SEMANAL	29,2	5,8	19,6	10,4	
c.MENSAL	22,9	8,6	9,8	10,4	
d.EVENTUAL	16,7	18,0	21,6	16,7	
e.AUSENTE	29,2	66,9	49,0	60,4	
3.GOIABA VERMELHA					
a.DIÁRIO	0,0	0,0	2,0	0,0	0.004
b.SEMANAL	18,8	4,4	17,6	16,7	
c.MENSAL	27,1	8,8	11,8	12,5	
d.EVENTUAL	16,7	16,1	23,5	14,6	
e.AUSENTE	37,4	70,8	45,1	56,2	

* Infecções de vias aéreas superiores.

** Chi-Quadrado.

hortaliças e frutas ricos em carotenóides. Embora o consumo nos vários grupos de diagnóstico tenha diferido, essa diferença só foi estatisticamente significante para ovos, mamão, manga e goiaba vermelha.

5.2.2.DETERMINAÇÕES BIOQUÍMICAS.

À Tabela 14 encontram-se as médias, desvios padrão e valores extremos dos níveis plasmáticos de vitamina A ($\mu\text{g/dl}$), nos quatro grupos de diagnóstico. As médias da vitamina A plasmática nas crianças com diarreia ($15,2 \pm 5,9 \mu\text{g/dl}$) e pneumonia ($15,2 \pm 9,3 \mu\text{g/dl}$) foram significativamente menores quando comparados com os grupos testemunha ($18,8 \pm 7,3 \mu\text{g/dl}$; $p < 0,05$) e IVAS ($19,0 \pm 6,9 \mu\text{g/dl}$; $p < 0,001$). Os níveis plasmáticos de vitamina A não apresentam diferenças quando se comparam os grupos testemunha e IVAS. Vale destacar que o valor máximo dos níveis plasmáticos de vitamina A entre as crianças com diarreia ($31,6 \mu\text{g/dl}$) é o mais baixo dentre os quatro grupos estudados. O valor médio dos níveis plasmáticos de vitamina A nas crianças com pneumonia foi $14,4 \pm 7,1 \mu\text{g/dl}$, quando é retirado o único valor "alto" ($60,8 \mu\text{g/dl}$, que é o valor máximo) encontrado neste grupo.

Na Tabela 15 observa-se as médias, desvios padrão e valores extremos dos níveis plasmáticos de carotenóides, segundo os grupos de diagnóstico; existem diferenças

TABELA 14. MÉDIAS ($\bar{x}$), DESVIOS PADRÃO (DP) E VALORES EXTREMOS DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE VITAMINA A, SEGUNDO DIAGNÓSTICO CLÍNICO. SCHSP, 1992.

GRUPOS	n	VITAMINA A ($\mu\text{g/dl}$)			
		$\bar{x}$	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
TESTEMUNHA	49	18,8	7,3	5,0	48,5
IVAS*	147	19,0	6,9	5,0	48,0
DIARRÉIA	50	15,2a,b	5,9	5,0	31,6
PNEUMONIA	59	15,2a,b	9,3	6,0	60,8

* Infecções de vias aéreas superiores.

ANOVA, $p < 0,001$

t-Student:

a $p < 0,05$ em relação ao grupo testemunha.

b $p < 0,001$ em relação ao grupo IVAS.

TABELA 15. MEDIAS ($\bar{x}$), DESVIOS PADRÃO (DP) E VALORES EXTREMOS DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE CAROTENÓIDES, SEGUNDO DIAGNÓSTICO CLÍNICO. SCMSP, 1992.

GRUPOS	n	CAROTENÓIDES (μg / dl)			
		$\bar{x}$	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
TESTEMUNHA	49	102,3	61,1	20,3	409,3
IVAS*	147	82,8a	35,6	20,3	199,6
DIARRÉIA	51	58,5a,b	27,5	15,1	136,8
PNEUMONIA	60	55,2a,b	30,2	17,8	149,0

* Infecções de vias aéreas superiores.

ANOVA, $p < 0,001$

t-Student:

a $p < 0,05$ em relação ao grupo testemunha.

b $p < 0,001$ em relação ao grupo IVAS.

estatisticamente significantes ($p < 0,05$) quando são comparadas as médias dos grupos IVAS, pneumonia e diarreia, em relação ao grupo testemunha. As médias dos grupos pneumonia e diarreia são, ainda, mais baixas do que as do grupo IVAS, sendo essas diferenças estatisticamente significantes ($p < 0,001$).

A quantidade de sangue não foi suficiente em todos os casos para todas as dosagens. Por isso, priorizaram-se as determinações de vitamina A e carotenóides plasmáticos. A proteína ligadora de retinol (RBP) foi determinada em 128 crianças, apenas.

Na Tabela 16 encontram-se as médias dos níveis plasmáticos de RBP, bem como os desvios padrão e valores extremos; verifica-se que o grupo pneumonia apresenta o nível médio significativamente mais baixo (0,7 mg/dl) em relação aos outros grupos; por sua vez, o grupo diarreia (1,7 mg/dl) é também baixo e difere estatisticamente dos grupos testemunha (2,6 mg/dl; $p < 0,05$) e IVAS (2,4 mg/dl; $p < 0,001$). Chamam atenção os valores mínimos nos grupos diarreia e pneumonia.

Os níveis de RBP plasmáticos tiveram correlação estatisticamente significativa com os níveis plasmáticos de vitamina A ($r = 0,43$, IC 95% 0,27-0,56, $y = 3,5x + 11,25$).

Os valores de vitamina A no plasma são considerados normais quando forem iguais ou superiores a 20 $\mu\text{g/dl}$; com

TABELA 16. MÉDIAS ($\bar{x}$), DESVIOS PADRÃO (DP) E VALORES EXTREMOS DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE RBP EM 128 CRIANÇAS, SEGUNDO DIAGNÓSTICO CLÍNICO. SCHSP, 1992.

GRUPOS	n	RBP (mg/dl)			
		$\bar{x}$	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
TESTEMUNHA	26	2,6	0,7	1,4	4,1
IVAS*	32	2,4	0,8	1,0	3,0
DIARRÉIA	29	1,7a,b	0,9	0,1	3,8
PNEUMONIA	41	0,7a,b,c	0,7	0,1	3,0

* Infecções de vias aéreas superiores.

ANOVA, $p < 0,001$

t-Student:

a $p < 0,05$ em relação ao grupo testemunha.

b $p < 0,001$ em relação ao grupo IVAS.

c $p < 0,0001$ em relação ao grupo diarreia

auxílio das categorias propostas pelo ICNND⁵⁰ para a classificação da deficiência de vitamina A e de carotenóides, respectivamente, construíram-se as Tabelas 17 e 18, segundo diagnóstico clínico. Na Tabela 17 verifica-se apenas um caso classificado como "alto", pertencendo ao grupo pneumonia (correspondendo ao valor 60,8 $\mu\text{g/dl}$, do extremo máximo da Tabela 14). Porém, as porcentagens mais altas de "deficiente" (valores abaixo de 10 $\mu\text{g/dl}$) encontram-se nos grupos pneumonia (23,7%) e diarreia (16,0%), enquanto as maiores porcentagens da categoria "aceitável" estão nos grupos testemunha (38,8%) e IVAS (36,7%), o que sugere que a maioria das crianças dos grupos diarreia (82,0%) e pneumonia (83,1%) tinham hipovitaminose A em nível bioquímico.

A visualização da Tabela 18 permite verificar que ao redor de 1/4 dos casos de diarreia e de pneumonia apresentam resultados de carotenóides plasmáticos abaixo do nível considerado normal (40 $\mu\text{g/dl}$). Ressalta o fato de cerca da metade das crianças do grupo testemunha apresentarem resultados classificados como "alto", com valores decrescendo em saltos, na seguinte ordem: IVAS, pneumonia e diarreia.

A Figura 1 mostra as curvas de distribuição percentual dos níveis de vitamina A plasmática, nos quatro grupos de diagnóstico. Observa-se, para os grupos de diarreia e pneumonia, uma localização mais à esquerda da curva de distribuição dos grupos testemunha e IVAS.

TABELA 17. DISTRIBUIÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE VITAMINA A, SEGUNDO DIAGNÓSTICO CLÍNICO E CLASSIFICAÇÃO DO ICNND. SCMSp, 1992.

GRUPOS	CLASSIFICAÇÃO DO ICNND							
	DEFICIENTE		BAIXO		ACEITÁVEL		ALTO	
	n	%	n	%	n	%	n	%
TESTEMUNHA	5	10,2	25	51,0	19	38,8	-	-
IVAS*	6	4,1	87	59,2	54	36,7	-	-
DIARRÉIA	8	16,0	33	66,0	9	18,0	-	-
PNEUMONIA	14	23,7	35	59,4	9	15,2	1	1,7
TOTAL	33	10,8	180	59,0	91	29,8	1	0,4

* Infecções de vias aéreas superiores.

$\chi^2 = 27,79$; $P < 0,0001$; sem considerar a categoria "ALTO".

TABELA 18. DISTRIBUIÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE CAROTENÓIDES, SEGUNDO DIAGNÓSTICO CLÍNICO E CLASSIFICAÇÃO DO ICNND. SCMSp, 1992.

GRUPOS	CLASSIFICAÇÃO DO ICNND							
	DEFICIENTE		BAIXO		ACEITÁVEL		ALTO	
	n	%	n	%	n	%	n	%
TESTEMUNHA	-	0,0	2	4,1	22	44,9	25	51,0
IVAS*	-	0,0	8	5,5	94	63,9	45	30,6
DIARRÉIA	2	3,9	11	21,6	35	68,6	3	5,9
PNEUMONIA	1	1,7	15	25,0	38	63,3	6	10,0
TOTAL	3	1,0	36	11,7	189	61,6	79	25,7

* Infecções de vias aéreas superiores.

$\chi^2 = 57,26$; $P < 0,0001$

Figura 1. Distribuição percentual dos níveis plasmáticos de vitamina A, segundo diagnóstico clínico. SCMSP, 1992.

Na Figura 2 é mostrado o mesmo tipo de informação, mas para os valores de carotenóides plasmáticos, observando-se que existe um notável distanciamento do grupo testemunha em relação aos demais.

Para uma melhor visualização em conjunto dos níveis médios de vitamina A e carotenóides, na Figura 3 é mostrada a localização dos quatro grupos de diagnóstico em um plano cartesiano (as médias dos níveis plasmáticos de carotenóides estão nas ordenadas e as médias de vitamina A plasmática nas abscissas); observa-se que os grupos testemunha e IVAS localizam-se na parte superior direita em termos de carotenóides e vitamina A.

5.2.3. OUTROS DADOS LABORATORIAIS.

Na Tabela 19 estão as comparações das médias de outras determinações laboratoriais realizadas nos quatro grupos de estudo, observando-se diferenças estatisticamente significantes (ANOVA, $p < 0,01$) para todas as dosagens, segundo o grupo de diagnóstico. O grupo pneumonia apresenta os valores médios mais baixos em todas as dosagens.

Figura 2. Distribuição percentual dos níveis plasmáticos de carotenóides, segundo diagnóstico clínico. SCMSP, 1992.

Figura 3. Níveis médios de vitamina A e carotenóides, segundo grupos de diagnóstico clínico. SCMSP, 1992.

TABELA 19. MÉDIAS ($\bar{x}$) E DESVIOS PADRÃO (DP) DE OUTRAS DETERMINAÇÕES
BIOQUÍMICAS, SEGUNDO DIAGNÓSTICO CLÍNICO. SCMSP, 1992.

DETERMINAÇÕES BIOQUÍMICAS	TESTEMUNHA		IVAS*		DIARRÉIA		PNEUMONIA		p**
	$\bar{x}$ (n)	DP	$\bar{x}$ (n)	DP	$\bar{x}$ (n)	DP	$\bar{x}$ (n)	DP	
HEMOGLOBINA(g/dl)	11,4 (30)	1,2	11,0 (107)	1,6	10,9 (35)	1,5	9,8 (56)	1,8	0,01
HEMATÓCRITO (%)	36,5 (31)	2,2	35,2 (102)	1,6	35,6 (41)	3,4	30,9 (56)	5,1	0,01
ALBUMINA (g/dl)	4,5 (47)	0,3	4,6 (127)	0,4	4,5 (37)	0,4	3,8 (52)	0,6	0,01
PROTEÍNAS TOTAIS (g/dl)	7,4 (47)	0,6	7,5 (127)	0,6	7,3 (37)	0,7	6,7 (49)	0,7	0,01

*Infecções de vias aéreas superiores.

** ANOVA

5.3. CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS.

A análise do comportamento das variáveis independentes (neste caso, convencionalmente os níveis plasmáticos de vitamina A e RBP) foi o ponto de partida para a categorização destas em grupos, operação que consistiu em estabelecer três diferentes pontos de corte para definir hipovitaminose A ou deficiência de RBP, levando-se em conta informações existentes na literatura (ICNND⁵⁰; EL BUSHRA e col.³⁰).

Os pontos de corte foram 10, 15 e 20 $\mu\text{g/dl}$ para vitamina A e 1,5 , 1,85 e 2,0 mg/dl para RBP, abaixo dos quais se considerava a criança com níveis inadequados.

Para o estudo da associação utilizou-se a metodologia estatística de um estudo tipo caso-controle, no qual o grupo de casos foi formado por crianças com história de diarreia ou pneumonia, enquanto os "testemunha" corresponderam aos grupos testemunha inicial e IVAS (T+I).

À Tabela 20 observam-se os valores resumidos dos OR para associação entre a deficiência de vitamina A e RBP e a história de diarreia, para os distintos pontos de corte. Observa-se que todos os OR são estatisticamente significativos a um intervalo de confiança de 95%, tendo-se uma associação mais forte no caso da variável RBP.

TABELA 20. NÍVEIS PLASMÁTICOS DE VITAMINA A E RBP ASSOCIADOS À DIARRÉIA, NA POPULAÇÃO ESTUDADA. SCMS, 1992.

NÍVEIS CRÍTICOS	GRUPO DIARRÉIA		GRUPO " T + I "		TOTAL	OR*	IC** 95%	p
	SIM	NÃO	SIM	NÃO				
VITAMINA A <10 (µg/dl)	8	11	42	185	246	3,2	1,1-9,4	0,001
VITAMINA A <15 (µg/dl)	30	60	20	136	246	3,4	1,7-6,8	0,001
VITAMINA A <20 (µg/dl)	41	123	9	73	246	2,9	1,3-6,6	0,001
RBP < 1,5 (mg/dl)	11	5	18	53	87	6,4	1,7-25,5	0,001
RBP < 1,85 (mg/dl)	18	13	11	45	87	5,7	1,9-17,1	0,001
RBP < 2,00 (mg/dl)	19	16	10	42	87	5,0	1,7-14,8	0,001

* "ODDS RATIO"

** INTERVALO DE CONFIANÇA 95%

T + I = GRUPOS TESTEMUNHA + IVAS

À Tabela 21 é semelhante à anterior, onde os casos são as crianças com história de pneumonia; igualmente, os valores dos OR para RBP são ainda mais altos.

5.4. SUPLEMENTAÇÃO COM DOSE MACIÇA DE VITAMINA A.

O efeito da suplementação com dose maciça de palmitato de retinila (200.000 UI) sobre os níveis plasmáticos de vitamina A foi estudado nas crianças hospitalizadas por pneumonia, conforme já citado.

Foram estudadas 34 crianças hospitalizadas com pneumonia, uma vez que não foi completado o acompanhamento de 25 das 59 crianças com essa doença, por vários motivos, um dos principais tendo sido a dificuldade de se conseguir a quantidade necessária de sangue para a realização das dosagens. Todas essas crianças tiveram confirmação diagnóstica clínica e radiológica. Os diagnósticos associados de maior significância, conforme constam dos prontuários, foram: broncoespasmo (17,0%), citação de episódios diarreicos em 4,0%, anemia (4,0%), empiema (6,0%), pneumatocele (4,0%) e atelectasia (2,0%). Houve derrame pleural em 56% das crianças.

Foi realizado diagnóstico microbiológico através de cultura do líquido pleural em 35% das crianças, das quais só uma foi positiva para *Streptococcus pneumoniae*; em 11

crianças o resultado foi negativo. Foi também realizada cultura de sangue em 10 crianças: 5 tiveram resultado negativo, tendo sido encontrado *Haemophilus sp.* em duas, *Streptococcus epidermidis* em outras duas e *Streptococcus pneumoniae* em uma.

As Tabelas 22 e 23 comparam as características basais dos grupos testemunha (0 U.I.vitamina A) e experimental (200.000 U.I. vitamina A) em relação a vários fatores que poderiam influenciar os níveis plasmáticos de vitamina A. Verifica-se à Tabela 22 que, em ambos os grupos, 14 crianças (82% de 17) tinham menos de 72 meses; nenhum dos fatores examinados mostrou diferenças estatisticamente significantes. Pode-se concluir, pelos dados expostos nessas duas Tabelas, que as características basais dos dois grupos eram semelhantes.

Da Tabela 24 constam as médias e desvios padrão das variáveis bioquímicas do grupo testemunha e do grupo experimental, que resultaram das dosagens realizadas num tempo zero e cerca de uma semana após a suplementação com vitamina A (esta no grupo experimental); os níveis plasmáticos médios de vitamina A, carotenóides, RBP e proteínas subiram nos dois grupos, essas diferenças sendo estatisticamente significativas em relação ao tempo zero. Entretanto, as diferenças entre os níveis plasmáticos médios de vitamina A, carotenóides e RBP, referentes às amostras

TABELA 21. NÍVEIS PLASMÁTICOS DE VITAMINA A E RBP ASSOCIADOS À PNEUMONIA, NA POPULAÇÃO ESTUDADA. SCMSP, 1992.

NÍVEIS CRÍTICOS	GRUPO PNEUMONIA		GRUPO " T + I "		TOTAL	OR*	IC** 95%	p
	SIM	NÃO	SIM	NÃO				
VITAMINA A <10 (µg/dl)	14	11	45	185	255	5,2	2,0-13,4	0,001
VITAMINA A <15 (µg/dl)	37	60	22	136	255	3,8	2,0-7,4	0,001
VITAMINA A <20 (µg/dl)	49	123	10	73	255	2,9	1,3-6,5	0,003
RBP < 1,5 (mg/dl)	35	5	6	53	99	61,8	15,2-282	0,001
RBP < 1,85 (mg/dl)	38	3	13	45	99	43,8	10,3-216	0,001
RBP < 2,0 (mg/dl)	38	3	16	42	99	33,2	8,0-160	0,001

* "ODDS RATIO"

** INTERVALO DE CONFIANÇA 95%

T + I = GRUPOS TESTEMUNHA + IVAS

TABELA 22. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BASAIS DAS CRIANÇAS INTERNADAS POR PNEUMONIA, QUE RECEBERAM OU NÃO 200.000 UI DE VITAMINA A NO SEU TRATAMENTO. SCMS, 1992.

CARACTERÍSTICAS	GRUPOS		
	TESTEMUNHA	EXPERIMENTAL	p*
n	17	17	
IDADE (meses)			
7 - 71	14	14	1,0
>= 72	3	3	
SEXO (M:F)	5:12	8:9	0,3
FREQ.RESPIRATÓRIA >=50	8	6	0,7
FREQ.RESPIRATÓRIA >=60	6	5	0,9
TIRAGEM INTERCOSTAL	4	6	0,5
BATIMENTO DE ASAS NASAIS	3	3	1,0
CHIADO NO PEITO	4	0	-
RUÍDOS ADVENTÍCIOS PRESENTES	13	13	1,0
DERRAME PLEURAL	8	11	0,3
VENTIL. PULMONAR	3	2	0,6
LEUCÓCITOS/mm ³	14,9 ± 6,8	15,6 ± 6,9	**0,8
ANTIBIÓTICOS PRÉVIOS	9	5	0,3
IVAS***	10	9	0,7

* Chi-quadrado

** t-Student

*** Infecções de vias aéreas superiores.

TABELA 23. CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS E LABORATORIAIS BASAIS DAS CRIANÇAS INTERNADAS POR PNEUMONIA, QUE RECEBERAM OU NÃO 200.000 UI DE VITAMINA A. SCMSp, 1992.

CARACTERÍSTICAS	GRUPOS					p*
	TESTEMUNHA		EXPERIMENTAL			
	$\bar{x}$	DP	$\bar{x}$	DP		
ANTROPOMÉTRICAS:						
PESO/IDADE	-0,7	0,8 (17)	-0,7	1,5 (17)	0,5	
PESO/ALTURA	-0,5	0,9 (14)	0,8	1,8 (14)	0,9	
ALTURA/IDADE	-0,4	1,0 (14)	-0,1	1,8 (15)	0,8	
P.BRAQUIAL (cm)	15,5	1,7 (15)	15,8	1.4 (16)	0,6	
LABORATORIAIS:						
HEMOGLOBINA (g/dl)	9,5	2,1 (17)	9,9	3,1 (16)	0,6	
HEMATÓCRITO (%)	29,8	5,4 (17)	30,8	5,3 (16)	0,6	
VITAMINA A (µg/dl)	16,1	13,8 (17)	14.1	6,5 (17)	0,4	
CAROTENÓIDES (µg/dl)	58,9	34,0 (17)	46,6	26,1(17)	0,2	
RBP (mg/dl)	0,6	0,8 (12)	0.8	0,6 (15)	0,5	
PROTEÍNAS TOTAIS (g/dl)	6,4	0,5 (14)	6,3	0,6 (15)	0,6	
ALBUMINA (g/dl)	3.6	0.4 (15)	3,8	0,4 (15)	0,2	

* t-Student

$\bar{x}$ =média, DP=desvio padrão

TABELA 24. MÉDIAS ($\bar{x}$) E DESVIOS PADRÃO (DP) DAS VARIÁVEIS BIOQUÍMICAS DAS CRIANÇAS INTERNADAS COM PNEUMONIA, ANTES E APÓS A SUPLEMENTAÇÃO COM VITAMINA A. SCHSP, 1992.

VARIÁVEIS BIOQUÍMICAS	GRUPOS							
	TESTEMUNHA				EXPERIMENTAL			
	ANTES		APÓS		ANTES		APÓS	
	$\bar{x}$ (n)	DP	$\bar{x}$ (n)	DP	$\bar{x}$ (n)	DP	$\bar{x}$ (n)	DP
VITAMINA A ($\mu\text{g/dl}$)	16,1 (17)	13,8	24,1 (17)	9,4**	14,1 (17)	6,5	26,5 (17)	24,1*
CAROTENÓIDES ($\mu\text{g/dl}$)	59,9 (16)	34,8	87,9 (16)	37,5**	46,6 (17)	26,1	67,8 (17)	33,3*
RBP (mg/dl)	0,6 (12)	0,8	2,9 (12)	1,7**	0,8 (15)	0,6	2,2 (14)	2,2*
PROTEÍNAS TOTAIS (g/dl)	6,4 (14)	0,5	7,3 (11)	0,8**	6,3 (15)	0,6	7,1 (13)	0,8*
ALBUMINA (g/dl)	3,6 (15)	0,4	4,1 (12)	0,3**	3,8 (15)	0,4	4,2 (15)	0,5*

t-Student:

* $p < 0,05$ em relação a "antes"

** $p < 0,05$ em relação a "antes"

NS testemunha vs. experimental, "após"

colhidas cerca de uma semana após o tempo zero, nos dois grupos, não foram estatisticamente significativas.

As Figuras 4 e 5 mostram, nos grupos testemunha e experimental, os valores plasmáticos de vitamina A e RBP (e as diferenças), respectivamente, de cada uma das crianças com pneumonia, no tempo zero (antes) e cerca de uma semana após, tendo o grupo experimental recebido 200.000 UI de vitamina A. O aumento da concentração plasmática de vitamina A, no grupo experimental, foi observado em 11 de 17 crianças, enquanto o aumento de RBP em 10 de 15 (duas tiveram o mesmo valor nos dois momentos, em três houve diminuição e em duas não se realizou essa dosagem), sendo que as médias das diferenças e desvios padrão foram $12,4 \pm 23,8 \mu\text{g/dl}$ e $1,5 \pm 1,7 \text{ mg/dl}$, respectivamente. Nas crianças do grupo testemunha o aumento da concentração plasmática de vitamina A foi observado em 13 de 17 crianças (em uma não houve variação); para o RBP, o aumento foi observado em 12 crianças (não se realizou a dosagem de RBP em 5 crianças do grupo testemunha), com médias das diferenças e seus desvios-padrão correspondentes a $13,0 \pm 13,7 \mu\text{g/dl}$ e $1,8 \pm 1,8 \text{ mg/dl}$, respectivamente. Observa-se grande variabilidade na resposta das duas medidas nos dois diferentes momentos, em ambos os grupos.

Quando se distribuíram os níveis plasmáticos de vitamina A das crianças internadas com pneumonia, segundo a classificação do ICNND (Tabela 25), verificou-se que a

TESTEMUNHA

EXPERIMENTAL

Figura 4. Valores plasmáticos de vitamina A em dois momentos da internação nas crianças com pneumonia e suas diferenças, nos grupos testemunha e experimental. SCMSP, 1992.

EXPERIMENTAL

Figura 5. Valores plasmáticos de RBP em dois momentos da internação nas crianças com pneumonia e suas diferenças, nos grupos testemunha e experimental. SCMS, 1992.

TABELA 25. DISTRIBUIÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE VITAMINA A, DAS CRIANÇAS INTERNADAS COM PNEUMONIA, ANTES E APÓS A SUPLEMENTAÇÃO COM VITAMINA A, SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DO ICNND. SCMSp, 1992.

CLASSIFICAÇÃO DO ICNND	GRUPOS							
	TESTEMUNHA				EXPERIMENTAL			
	ANTES		APÓS		ANTES		APÓS	
	n	%	n	%	n	%	n	%
DEFICIENTE	5	29,4	0	00,0	4	23,5	2	11,8
BAIXO	9	52,9	7	41,2	10	58,8	7	41,2
ACEITÁVEL	2	11,8	10	58,8	3	17,7	7	41,1
ALTO	1	5,9	0	00,0	0	00,0	1	5,9
TOTAL	17	100,0	17	100,0	17	100,0	17	100,0

porcentagem de crianças com níveis abaixo do normal foi semelhante nos grupos testemunha e experimental, independente do tratamento com vitamina A (valores "após", nos dois grupos).

Em relação aos indicadores de evolução clínica durante a internação, tais como número de episódios febris e número de dias de internação, não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos experimental e testemunha (dados não apresentados).

6.DISCUSSÃO.

No presente estudo, verificou-se associação dos níveis plasmáticos de vitamina A, carotenóides e RBP com as doenças respiratórias e diarreia.

A validade das comparações aqui realizadas está na dependência da homogeneidade dos três grupos de diagnóstico e o testemunha. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas em relação à renda familiar e ao nível de educação dos pais das crianças estudadas. Famílias de baixos recursos sócio-econômicos, geralmente, têm pouco acesso a alimentos fontes de vitamina A, como têm, também, pouco conhecimento do papel da nutrição na saúde infantil (YAP¹³³). COHEN e col.²⁰ demonstraram que, isoladamente, nível alto de renda e educação materna foram significativamente associados ao menor risco de xerofthalmia em crianças de Bangladesh.

Os resultados da avaliação dos níveis de vitamina A plasmática mostram níveis significativamente mais baixos em crianças que apresentam diagnósticos de diarreia e pneumonia quando comparados com os grupos testemunha e IVAS, não se verificando diferenças entre estes dois últimos grupos.

Na análise da vitamina A apresentada em forma de variável categórica (inadequado e adequado), verifica-se uma forte associação estatisticamente significante entre a hipovitaminose A tanto com a história de diarreia, como com

a história de pneumonia. Similar associação verifica-se com os níveis plasmáticos de RBP. No entanto, não é possível definir a direção desta associação, pelo fato das variáveis terem sido aferidas simultaneamente.

Alguns trabalhos mostram que os níveis de retinol aumentam com a idade em indivíduos sadios (MALVY e col.⁵⁹); nas crianças dos grupos testemunha e IVAS os níveis médios de vitamina A plasmática foram mais elevados; coincidentemente, as idades médias das crianças desses dois grupos são, também, mais elevadas que as dos grupos diarreia e pneumonia; no entanto, não se poderia atribuir à idade o resultado encontrado no teste de associação, uma vez que não houve correlação entre idade e níveis de vitamina A.

SAMBA e col.⁸⁵ determinaram os níveis de retinol em 454 pré-escolares do Congo, com diarreia, níveis esses que foram significativamente menores que os de um grupo de crianças sadias. BÜYÜKGEBİZ e col.¹⁴ pesquisaram, em zona peri-urbana de Ankara, os níveis de vitamina A em 117 crianças, com idades entre 6 meses e 6 anos, com diarreia persistente e infecções respiratórias agudas, verificando que os níveis de vitamina A foram mais baixos em crianças com essas doenças do que no grupo testemunha, sendo a diferença estatisticamente significativa; no entanto, a desnutrição foi a condição mais associada. Num estudo longitudinal em crianças do Sudão, EL-BUSHRA e col.³⁰ verificaram que os níveis séricos baixos de

RBP (menores que 1,85 mg/dl) constituíram fator de risco para diarreia, tendo a associação aumentado após o segundo ano de vida.

A associação entre deficiência de vitamina A e morbidade tem várias possíveis explicações: a deficiência de vitamina A, além das suas conhecidas consequências sobre a visão, tem efeito sobre a integridade estrutural, diferenciação e manutenção dos tecidos epiteliais (que constituem uma das primeiras linhas de defesa inespecífica), e a imunidade, entre outras funções.

Estudos em modelos experimentais mostraram que o efeito inicial da deficiência é uma profunda redução na reprodução das células do epitélio. O efeito final da deficiência, por exemplo, no epitélio traqueal, é sua transformação de pseudoestratificado em epitélio escamoso (metaplasia epitelial), que pode resultar na alteração do lumen traqueal, trazendo, como consequência, a colonização bacteriana, o que pode comprometer a sobrevivência (DE LUCCA e McDOWELL²⁷).

Uma importante observação é que a deficiência de vitamina A também causa uma redução nas células que produzem muco. O muco provê proteção bacteriostática devido à sua textura e concentração de imunoglobulina A secretora e lisozima (enzima que age contra vírus e bactérias). Não está claro se esse efeito é posterior ou anterior à diminuição do coeficiente de divisão celular. Este fenômeno causaria um aumento na

suscetibilidade às infecções no trato respiratório. Estudos em seres humanos são escassos, mas, CHANDRA e col.¹⁷ mostraram aumento de aderência bacteriana às células epiteliais da mucosa respiratória de crianças com deficiência de vitamina A, em relação ao grupo testemunha.

A metaplasia epitelial não foi observada na mucosa intestinal de animais com deficiência grave de vitamina A (DE LUCCA e col.²⁶). Porém, foram mostradas, no início da deficiência de vitamina A, falhas na diferenciação das células caliciformes (ROJANAPO⁷⁵) e, também, na proliferação das células da mucosa (ZILE e col.¹³⁴).

A deficiência de vitamina A pode, também, afetar a massa linfóide, os componentes tanto celulares quanto humorais do sistema imunológico e mecanismos inespecíficos da função imunológica. Animais de laboratório com dietas deficientes em vitamina A mostraram atrofia do timo e do baço em diversos graus, de acordo com a espécie estudada (KRISHNAN e col.⁵⁶). Autópsias realizadas em crianças malnutridas e deficientes em vitamina A, mostraram, também, atrofia do timo (WILSON e col.¹²⁷; WOLBACH¹²⁸, citados por WEST e col.¹²³).

Existem diversas observações experimentais, em animais de laboratório, mostrando que a deficiência de vitamina A acompanha uma diminuição da imunidade celular (SMITH e col.⁹⁷) e baixos níveis de imunoglobulinas (SIRINSHA e col.⁹⁴). BHASKARAM e col.¹⁰ verificaram que crianças com

deficiência de vitamina A, em nível bioquímico, apresentaram diminuição dos linfócitos séricos em relação ao grupo testemunha, sendo este efeito revertido com a suplementação de vitamina A. SEMBA e col.⁸⁹, constataram maior resposta na produção de IgG à vacina tríplice em um grupo formado por crianças normais e crianças com xeroftalmia que foram suplementados com doses altas de vitamina A, em relação a outro grupo de crianças normais e com xeroftalmia que não receberam, porém, a suplementação.

No entanto, nos estudos com modelos experimentais tem sido difícil separar os efeitos isolados da deficiência de vitamina A e da desnutrição protéico-energética (DPE), uma vez que, freqüentemente, animais submetidos a dietas experimentais deficientes em vitamina A, apresentam a DPE como consequência. Na ausência da DPE essas associações apresentam-se menos evidentes.

A síntese de glicoproteínas parece ter importância fundamental nesses mecanismos (ROSS⁸⁴), por serem componentes essenciais dos receptores envolvidos na regulação da expressão genética. A vitamina A agiria, em nível molecular, como regulador desta função, pois ela se une a um receptor intracelular que permite a sua solubilização no citoplasma, sendo transportada até o núcleo celular, onde a subsequente interação com os cromosomas regularia a expressão dos gens

envolvidos na síntese de proteínas ou na diferenciação celular.

Outro aspecto a ser considerado é o papel das interrelações que ocorrem no organismo entre os nutrientes. Estudos em animais têm sugerido o papel regulador do zinco no metabolismo da vitamina A. Em animais de laboratório, SMITH e col.⁹⁶ mostraram que a deficiência de zinco foi associada a baixos níveis de vitamina A no plasma. Ratos deficientes em ambos os nutrientes e suplementados somente com vitamina A mostraram seu acúmulo no fígado e níveis plasmáticos baixos. A suplementação com os dois nutrientes, no entanto, produziu aumentos significativos na concentração sanguínea de ambos. Com base nesses estudos foi proposto que a deficiência de zinco poderia interferir no transporte de vitamina A através de uma ação indireta, pois o zinco é indispensável na síntese do RBP (SHINGWEAKAR e col.⁹²). Convém ressaltar, ainda, que durante infecções a concentração de zinco pode diminuir no plasma (WENNERMACHER e col.¹²¹).

A potencial associação entre vitamina A e morbidade é controversa. Nos vários estudos onde essa associação é evidente, o delineamento da pesquisa não exclui a possibilidade de que ela seja produto de prováveis variáveis de confusão. Por exemplo, as infecções respiratórias e diarreias têm maior prevalência nos grupos de renda mais baixa da população (GRAHAM⁴²), da mesma maneira que a

deficiência de vitamina A. Outro exemplo seria a febre, que é um sintoma a ser levado em conta nos estudos com vitamina A; ARON e col.⁴ (citado por KJOLHEDE e col.⁵⁵) constataram, em animais de experimentação, assim como ARROYAVE e CALCAÑO⁵ e CAMPOS e col.¹⁵, em seres humanos, um decréscimo significativo dos níveis de vitamina A quando há febre em processos infecciosos; cessada a febre, os valores sobem aos seus níveis basais.

A associação encontrada entre níveis baixos de vitamina A e as doenças aqui estudadas, poderia, também, ser explicada por uma inadequada mobilização da vitamina A das reservas hepáticas, provavelmente devido aos baixos níveis de RBP.

Em invasões microbianas, trauma e processos inflamatórios, aparecem múltiplas respostas do hospedeiro, que têm por finalidade adaptar o organismo à infecção e iniciar os mecanismos da resposta imunológica que, em conjunto, são chamados reação de fase aguda (DINARELLO²⁹; CASTILLO e LAGRUTA¹⁶). Durante a resposta da fase aguda, o fígado é estimulado por um grupo de substâncias chamadas citoquinas (interleucinas, catequinas), produzidas, entre outros, por monócitos e macrófagos tissulares, a iniciar a síntese de proteínas, chamadas proteínas de fase aguda (haptoglobina, fatores de complemento, ceruloplasmina, fibrinogênio, proteína C reativa). As citoquinas agem paralelamente, de forma significativa, em vários níveis,

sobre os leucócitos, no hipotálamo (no centro regulador da temperatura), provocando febre, através da produção de prostaglandinas E_2 ; parecem, também, influir no apetite e na medula óssea, provocando a liberação de neutrófilos. As citocinas estimulam, principalmente, a produção hepática de proteína C reativa em altas concentrações, com a conseqüente diminuição das proteínas: albumina, RBP e pré-albumina (FLECK³³). A concentração destas duas últimas é responsável pela circulação de vitamina A no sangue.

As proteínas de fase aguda agem, também, em nível tissular, aumentando a permeabilidade vascular (THURNHAM e SINGKAMANI¹¹³).

No presente trabalho, não foi possível conhecer os níveis plasmáticos de vitamina A antes da infecção; porém, os dados do inquérito de freqüência de consumo alimentar, que indicam o consumo de alimentos num dado período de tempo, não mostraram diferenças entre os grupos estudados quanto à ingestão de alimentos fontes de vitamina A e carotenóides, a não ser para o consumo de ovos, manga e goiaba vermelha.

Neste estudo, os dados do consumo alimentar sugerem que o estado referente à vitamina A antes da infecção, provavelmente, foi semelhante nas crianças doentes e naquelas do grupo testemunha, com base no consumo de alimentos fontes de vitamina A e carotenóides, cuja ingestão foi similar em todos os grupos de diagnóstico clínico.

Pela avaliação do nível sócio-econômico, a ingestão de alimentos fontes de vitamina A e antropométrica das crianças verifica-se não haver diferenças entre os grupos de estudo. Portanto, as diferenças encontradas entre os níveis de vitamina A nesses grupos não poderiam ser atribuídas a tais fatores.

A concentração sanguínea de carotenóides é um indicador do consumo recente de sua ingestão dietética (OLSON⁶⁹). A determinação dos carotenóides plasmáticos é útil no diagnóstico da hipovitaminose A, pelo fato de parte considerável da vitamina A ser fornecida por eles. RONCADA e col.⁷⁹ relatam que em onze comunidades do Estado de São Paulo, aproximadamente 60% do consumo de vitamina A era proveniente de alimentos de origem vegetal. No presente estudo, apesar dos valores médios de carotenóides em todos os grupos estudados estarem acima dos níveis considerados críticos, as diferenças encontradas entre os grupos podem ser resultado de uma queda da ingestão dietética e da absorção ou de um aumento na utilização causado pela doença (THURNAHAM e SINGKAMANI^{112,113}).

Das crianças hospitalizadas com pneumonia, neste estudo, um grupo foi suplementado com doses maciças de palmitato de retinila, e seus níveis plasmáticos de vitamina A foram comparados com os do grupo que não recebeu o suplemento, após um período de cerca de uma semana da suplementação. As

concentrações de vitamina A, após esse período, subiram, em média, nos dois grupos, a valores acima de 20 µg/dl, o que sugere que as reservas hepáticas de vitamina A nos pacientes não estavam depletadas.

No entanto, a relação entre as reservas hepáticas de vitamina A e seus níveis circulantes pode ser afetada por vários fatores, como a via de administração e a solubilidade da preparação terapêutica (SRIKANTIA e REDDY¹⁰⁶). Após a absorção, quando as condições das reservas hepáticas forem intermediárias, a vitamina A ingerida se acumularia no fígado, mais do que circularia no plasma; mesmo assim, o controle homeostático dos níveis circulantes da vitamina varia individualmente e de espécie para espécie (UNDERWOOD¹¹⁵).

Não foi encontrada explicação para o comportamento dos níveis de vitamina A e de RBP, em um dos pacientes com pneumonia no grupo testemunha (identificado como o de no. 21), que apresentou nível basal alto de vitamina A e baixo de RBP; após o tratamento de rotina hospitalar, o comportamento desses níveis se inverteu nos dois casos.

De maneira geral, os resultados desta pesquisa são concordantes com a literatura referente a pesquisas realizadas com outras doenças infecciosas. COUTSODIS e col.²², num estudo de suplementação em crianças com sarampo, mostraram que os níveis de zinco, vitamina A, vitamina E,

RBP, albumina e pré-albumina foram significativamente reduzidos durante a doença, atingindo valores normais somente após 8 dias do aparecimento da erupção, independentemente do tratamento.

THURNHAM e SINGKAMANI¹¹³ estudando indivíduos com malária, concluíram que o decréscimo dos níveis de retinol durante o processo infeccioso parece ser devido à distribuição da vitamina A no espaço extravascular causado pelo aumento da permeabilidade vascular, permitindo maior disponibilidade tecidual, o que poderia ser um efeito adicional benéfico da resposta de fase aguda.

FRIEDEN³⁵ estudou a relação entre os níveis plasmáticos de vitamina A e a gravidade do sarampo, em crianças na Cidade de Nova York. O diagnóstico de sarampo foi realizado mediante técnicas sorológicas em 89 delas, havendo, paralelamente, um grupo testemunha. Os resultados mostraram que os níveis plasmáticos de retinol nas crianças com sarampo foram menores do que em seus controles; numa sub-amostra foi verificado que a média dos níveis de retinol aumentou na fase de convalescença. Houve associação entre os baixos níveis de retinol com a gravidade da doença, períodos prolongados de febre e tempo de hospitalização.

BLUHM e col.¹², estudando níveis sanguíneos de vitamina A em crianças com sarampo, verificaram que aquelas que receberam 250.000 UI da vitamina A tiveram níveis

estatisticamente mais elevados que os basais após 2 e 8 dias da suplementação; porém, um grupo de crianças que não receberam a vitamina também apresentaram o mesmo comportamento sanguíneo. HENNING e col.⁴⁶, em estudo de suplementação com vitamina A em crianças hospitalizadas com diarreia, verificaram que essa suplementação não teve efeito sobre os níveis plasmáticos de vitamina A após 24 horas, com relação aos valores basais.

Resumindo, os resultados obtidos nesta pesquisa apontam evidências no sentido de haver inadequada mobilização das reservas hepáticas de vitamina A nas crianças com infecção, provavelmente devido aos baixos níveis de RBP, conforme se verificou. Outros trabalhos também têm encontrado níveis baixos de RBP durante as infecções, sugerindo mais uma redistribuição das proteínas plasmáticas do que um efeito na síntese e catabolismo dessas proteínas (FLECK³³). Como consequência, os baixos níveis de vitamina A verificados nas crianças com pneumonia e diarreia em relação ao grupo testemunha, poderiam estar mais ligados ao fenômeno de resposta de fase aguda que acontece no início de uma infecção. Além disso, durante a infecção também há aumento da permeabilidade vascular, como resposta mecânica, o que se refletiria, também, nos baixos níveis circulantes de vitamina A. Não se pode esquecer que essa diminuição da vitamina A circulante pode ser causada, também, por diminuição da

ingestão alimentar devido a falta de apetite decorrente da fase aguda da infecção, aliada ao aumento da demanda e utilização de micronutrientes e, finalmente, da menor absorção da vitamina A em nível intestinal.

Esses mecanismos devem ser levados em conta principalmente em regiões endêmicas de deficiência de vitamina A, com alta prevalência de DPE.

Embora existam recomendações de suplementação com vitamina A a crianças com sarampo, este estudo não mostra evidências que a mesma medida deva ser tomada no caso de diarreias ou infecções respiratórias infantís. No entanto, as infecções recorrentes podem comprometer as reservas hepáticas, e o fato dos níveis de vitamina A tornarem a se elevar após uma infecção somente aconteceria em indivíduos com reservas hepáticas intermediárias ou adequadas. Provavelmente, em altos níveis de depleção hepática, os processos infecciosos poderiam ser mais graves, aumentando, assim, o risco de morte das crianças.

Acredita-se que faltam mais dados para verificar: 1) em que medida a queda transitória dos níveis de vitamina A afetaria o curso clínico de doenças mais graves; e 2) se a alta incidência de infecções respiratórias e diarreias na população infantil de baixos recursos, em nosso meio, é consequência da deficiência de vitamina A, ou se é devida a fatores sócio-econômico-culturais (higiene pessoal,

saneamento básico, etc.) que, quando deficientes, podem aumentar o risco dessas infecções nas crianças.

7. CONCLUSÕES

A partir dos resultados deste estudo, pode-se concluir:

-Os níveis plasmáticos médios ($\bar{x} \pm DP$) de vitamina A, nas crianças dos grupos testemunha ($18,8 \pm 7,3 \mu\text{g/dl}$) e IVAS ($19,0 \pm 6,9 \mu\text{g/dl}$), foram significativamente maiores ($p < 0,05$) em relação aos grupos diarreia ($15,2 \pm 5,9 \mu\text{g/dl}$) e pneumonia ($15,2 \pm 9,3 \mu\text{g/dl}$).

-Os níveis plasmáticos médios ($\bar{x} \pm DP$) de carotenóides, nas crianças do grupo testemunha ($102,3 \pm 61,1 \mu\text{g/dl}$) foram significativamente maiores ($p < 0,05$) em relação aos grupos IVAS ($82,8 \pm 35,6 \mu\text{g/dl}$), diarreia ($58,5 \pm 27,5 \mu\text{g/dl}$) e pneumonia ($55,2 \pm 30,2 \mu\text{g/dl}$).

-Os níveis plasmáticos médios ($\bar{x} \pm DP$) de RBP, nas crianças dos grupos testemunha ($2,6 \pm 0,7 \text{ mg/dl}$) e IVAS ($2,4 \pm 0,8 \text{ mg/dl}$), foram significativamente maiores ($p < 0,05$) em relação aos grupos diarreia ($1,7 \pm 0,9 \text{ mg/dl}$) e pneumonia ($0,7 \pm 0,7 \mu\text{g/dl}$).

-Houve correlação estatisticamente significativa ($r = 0,43$; IC 95% $0,27 - 0,57$) entre os níveis plasmáticos de vitamina A e da sua proteína transportadora (RBP) na população estudada.

-A resposta dos níveis plasmáticos de vitamina A e RBP nas crianças com pneumonia, à suplementação com 200.000 UI de vitamina A, foi similar entre os grupos controle e experimental, após cerca de uma semana.

Os dados são sugestivos de que, neste estudo, as infecções parecem ter causado hipovitaminose A aguda, pela diminuição da vitamina A circulante no plasma, devido aos baixos níveis de RBP.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. ABDELJABER, M.H.; MONTO, A.S.; TILDEN, R.L.; SCHORK, M.A.; TARWOTJO, I. The impact of vitamin A supplementation on morbidity: A randomized community intervention trial. *Am. J. Public. Health*, 81:1654-6, 1991.
2. ARAUJO, R.L.; BORGES, E.L.; SANTOS, A.M.; SILVA, J.D.B.; OLIVEIRA L.M. Situação nutricional da população de Belo Horizonte. *Ciênc. e Cult.*, 29:768-71, 1977.
3. ARAUJO, R. L.; ARAUJO, 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 de Jequitinhonha, Minas Gerais, Brasil. *Arch. Latinoam. Nutr.*, 36:642-53, 1986.
4. ARON, H.; CRAIG, R.; FARMER, C. Effect of elevated body temperature on plasma vitamin A and carotenoids. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 61:271-6, 1946.
5. ARROYAVE G. & CALCAÑO, M. Descenso de los niveles sericos de retinol y su proteina de enlace (RBP) durante las infecciones. *Arch. Latinoam. Nutr.*, 29:233-60, 1979.
6. ARROYAVE, G. Evaluation of sugar fortification with vitamin A at the national level. Washington, D.C., Pan-American Health Organization, 1979. (OPAS-Scientific Publication, 384).
7. BARCLAY, A.J.; FOSTER, A.; SOMMER, A. Vitamin A supplements and mortality related to measles: a randomized clinical trial. *Br. Med. J.*, 294:294-6, 1987.

8. BAUERNFEIND, J.C. Vitamin A deficiency and its control. Orlando, Academic Press, 1986. (Nutrition; Basic and Applied Science).
9. BEAL, V.A. The nutritional history in longitudinal research. J. Am. Diet. Ass., 51:426-32, 1967.
10. BHASKARAM, P.; JYOTHI, S.A.; RAO, K.V.; RAO, B.N.S. Effects of subclinical vitamin A deficiency and administration of vitamin A as a single large dose on immune function in children. Nutr. Res., 9:1017-27, 1989.
11. BLOEM, M.W.; WEDEL, M.; EGGER, R.J.; SPEEK, A.J.; SCHRIJVER, J.; SAOWAKONTHA, S.; SCHREURS, W. H. P. Mild vitamin A deficiency and risk of respiratory tract diseases and diarrhea in preschool and school children in Northeastern Thailand. Am. J. Epidemiol., 131:332-9, 1990.
12. BLUHM, D.P.; PHARM, M.; SUMMERS, R.S. Plasma vitamin A levels in measles and malnourished pediatric patients and their implications in therapeutics. J. Trop. Pediatr., 39:179-82, 1993.
13. BRILLANT, L.B.; POKHERL, R.P.; GRASSET, N.C.; et al. Epidemiology of blindness in Nepal. Bull. World Health Organ., 63:375-86, 1985.
14. BÜYÜKGEBİZ, B.; OZALP, I.; ORAN, O. Investigation of serum vitamin A levels of children who had a history of recurrent diarrhoea and acute respiratory infections in Ankara. J. Trop. Pediatr., 36:251-5, 1990.
15. CAMPOS, F.A.C.S.; FLORES, H.; UNDERWOOD, B.A. Effect of an infection on vitamin A status of children as measured by the relative dose response (RDR). Am J. Clin. Nutr., 46:91-4, 1987.

16. CASTILLO, C. & LAGRUTA, F. Efecto de las infecciones sobre la nutrición y el metabolismo. *Rev. Chil. Pediatr.*, 59:339-44, 1988.
17. CHANDRA, R.K. Increased bacterial binding to respiratory epithelial cells in vitamin A deficiency. *Br. Med. J.*, 297:834-5, 1988.
18. CHANDRA, R.K. & VYAS, D. Vitamin A, immunocompetence, and infection. *Food Nutr. Bull.*, 11:12-9, 1989.
19. CHOPRA, J.G. & KEVANY, J. Hypovitaminosis A in the Americas. *Am. J. Clin. Nutr.*, 23:231-41, 1970.
20. COHEN, N.; RAHMAN, H.; SPRAGUE, J.; JALIL, M.A.; LEEMHUIS DE REGT, E.; MITRA, M. Prevalence and determinants of nutritional blindness in Bangladesh children. *World Health. Stat. Q.*, 38:317-30, 1985.
21. COUTSOUDIS, A.; BROUGHTON, M.; COOVADIA, H.M. Vitamin A supplementation reduces measles morbidity in young African children: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Am. J. Clin. Nutr.*, 54:890-5, 1991.
22. COUTSOUDIS, A.; COOVADIA, H.M.; BROUGHTON, M.; SALISBURY, R.T.; ELSON, I. Micronutrient utilisation during measles treated with vitamin A or placebo. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 61:199-204, 1991.
23. D'ANS, C.D.; DRICOT, J.; DINIZ, A.S.; MARIATH, J.G.R.; SANTOS, L.M. P. Geographic distribution of xerophthalmia in the state of Paraiba, Northeast, Brazil. *Ecol. Food Nutr.*, 22:131-8, 1988.

- 24.DAULAIRE,N.M.P.; STARBUCK,E.S.; HOUSTON,R.M.; CHURCH,M.S.; STUKEL,T.A.; PANDEY,M.R. Childhood mortality after a high dose of vitamin A in a high risk population. Br. Med. J., 304:207-10,1992.

- 25.DEAN, A.G.; DEAN, J.A.; BURTON, A.H.; DICKER, R.C. Epi Info, Version 5: A word processing, and statistics program for epidemiology on micro-computers. Atlanta,Center for Disease Control, 1990.

- 26.DeLUCA,L.M.; LITTLE,E.P.; WOLF,G. Vitamin A and protein synthesis by rat intestinal mucosa. J. Biol. Chem., 244:701-8, 1969.

- 27.DeLUCA,L.M.& Mc DOWELL,E. Effects of vitamin A status on hamster tracheal epithelium in vivo and in vitro. Food Nutr. Bull., 11:20-4,1989.

- 28.DEMAYER,E.M.;DALLMAN,P.;GURNEY,J.M.;HALLBERG,L.;SOOD,S.K.; SRIKANTIA,S.G. Preventing and controlling iron deficiency anaemia through primary health care. Geneve, World Health Organization, 1989.

- 29.DINARELLO,C.A. Interleukin-I and the pathogenesis of the acute phase response. N. Engl. J. Med., 311:1413-8,1984.

- 30.EL BUSHRA,H.E.; ASH, L.R.; COULSON,A.H; NEUMANN,C.G. Interrelationship between diarrhea and vitamin A deficiency: is vitamin A deficiency a risk factor for diarrhea? Pediatr. Infect. Dis., 11:380-4,1992.

- 31.FAVARO, R.M.D.; SOUZA,N.V.; BATISTAL,S.M.; FERRIANI,M.G.C.;DESAI,I.D.; OLIVEIRA,J.E.D.de. Vitamin A status of young children in Southern Brazil. Am J. Clin. Nutr.,43:852-8,1986.

- 32.FAWZI,W.W.; CHALMERS,T.C.; HERRERA,G.M.; MOSTELLER,F.
Vitamin A supplementation and child mortality. A meta-
analysis. *J. Am. Med. Ass.*, 269:898-903,1993.
- 33.FLECK, A. Clinical and nutritional aspects of changes in
acute-phase proteins during inflammation. *Proc. Nutr.
Soc.*, 48:347-54,1989.
- 34.FLORES, H.; CAMPOS,F.; ARAUJO, C.R.C.; UNDERWOOD,B.
Assessment of marginal vitamin A deficiency in
Brazilian children using relative dose response
procedure. *Am. J. Clin. Nutr.*, 40:1281-9,1984.
- 35.FRIEDEN,T.R.; SOWELL,A.L.; HENNING,K.J.; JUFF,D.L.;
GUNN,R.A. Vitamin A levels and severity of measles.
New York city. *Am.J. Dis. Child.*, 146:182-6, 1992.
- 36.GALAN,P.;SAMBA,C.; LUZEAU,R.; AMEDEE-MANESME,O. Vitamin A
deficiency in pre-school children age Congolese
children during malarial attacks. Part 2: Impact of
parasitic disease on vitamin A status. *Int. J. Vitam.
Nutr. Res.*, 60:224-8,1989.
- 37.GANDRA, Y. R.; WILSON,D.; BALDO, H. A. P C. S.; MARTINS,
I.S.; RONCADA,M.J.; SZARFARC,S.C.; CAVALCANTI,M.F.L.;
MAZZILLI,R.N.; BON,A.M.Situação nutricional de algumas
populações do Estado de São Paulo. In: Simpósio de
Fisiologia da Nutrição, Belo Horizonte,1975 Relatório.
Brasília,1976. (Mimeografado).
- 38.GHANA VAST STUDY GROUP. Vitamin A supplementation in
northern Ghana: effects on clinic attendances,
hospital admissions, and child mortality. *Lancet*,
342:7-12,1993.

39. GLASZIOU, P.P. & MACKERRAS, D.E.M. Vitamina A supplementation in infectious disease: a meta-analysis. *Br. Med. J.*, 306:366-70, 1993.
40. GOMES, F.S.; BATISTA, M.; VARELA, R.M.; BAZANTE, M.O.; SALZANO, A.C. Plasma retinol levels of pre-school children in the sugar-cane area of Northeast Brazil. *Arch. Latinoam. Nutr.*, 20:445-51, 1970.
41. GOODMAN, D.S. Plasma retinol binding protein. In: Sporn, M. B. et al., eds. *The retinoic acid*. New York, Academic Press, 1984. p. 41-88.
42. GRAHAM, N.M.H. The epidemiology of acute respiratory infections in children and adults: a global perspective. *Epidemiol. Rev.*, 12:149-78, 1990.
43. GROSS, R.L & NEWBERNE, P.M. Role of nutrition on immunologic function. *Physiol. Rev.*, 60:188-302, 1980.
44. HATCHELL, D. & SOMMER, A. Detection of ocular surface abnormalities in experimental vitamin A deficiency. *Arch. Ophthalmol.*, 102:1389-93, 1984.
45. HELGERUD, P.; PETERSON, L.B.; NORUM, K.R. Retinol esterification by microsomes from the mucosa of human small intestine. *J. Clin. Invest.*, 71:747-53, 1983.
46. HENNING, B.; STEWART, K.; ZAMAN, K.; ALAM, A.N.; BROWN, K.H.; BLACK, R.E. Lack of therapeutic efficacy of vitamin A for non-cholera, watery diarrhoea in Bangladesh children. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 46:437-43, 1992.

47. HIGH, E.G. Some aspects of nutritional vitamin A levels in preschool children of Beaufort County, South Carolina. *Am. J. Clin. Nutr.*, 22:1129-32, 1969.
48. HULLEY, S.B. & CUMMINGS, S.R. Designing clinical research. An epidemiological approach. Baltimore, Williams and Wilkins, 1988.
49. HUSSEY, G.D. & KLEIN, M. A randomized, controlled trial of vitamin A in children with severe measles. *N. Engl. J. Med.*, 323:160-4, 1990.
50. INTERDEPARTMENTAL COMMITTEE ON NUTRITION FOR NATIONAL DEFENSE. Manual for nutrition surveys. 2nd. ed. Washington, D.C., Government Printing Office, 1963.
51. INTERDEPARTMENTAL COMMITTEE ON NUTRITION FOR NATIONAL DEVELOPMENT. Northeast Brazil, nutrition survey: March-May 1963; a report. Washington, D.C., 1965.
52. INTERNATIONAL VITAMIN A CONSULTATIVE GROUP. Biochemical methodology for the assessment of vitamin A status: a report of the IVACG. Washington, 1982.
53. KANAI, M. & GOODMAN, D.S. Retinol binding protein, the transport protein for vitamin A in human plasma. *J. Clin. Invest.*, 47:2025-44, 1968.
54. KEUSCH, G.T. Vitamin A supplements-Too good not to be true. (Editorial). *N. Engl. J. Med.*, 323:985-7, 1990.
55. KJOLHEDE, C.L.; ROSALES, F.J.; GADOMSKI, A.M. Re: "Mild vitamin A deficiency and risk of respiratory tract disease and diarrhea in preschool and school children

- in northeastern Thailand". *Am. J. Epidemiol.*, 133:319-21,1991.
- 56.KRISHNAN,S.; BHUYAN,U.N.; TALWAR,G.P; RAMALINGASWAMI,W.
Effect of vitamin A on protein-calorie undernutrition
on immune responses. *Immunology*, 27:383-92,1974.
- 57.LOERCH,J.D.; UNDERWOOD,B.A.; LEWIS,K.C. Response of plasma
levels of vitamin A to a dose of vitamin A as an
indicator of hepatic vitamin A reserves in rats. *J.
Nutr.*, 109:778-86,1979.
- 58.LOOKER,A.C.; JOHNSON,C.; UNDERWOOD,B.A. Serum retinol
levels of persons aged 4-74 years from three Hispanic
groups. *Am.J.Clin.Nutr.*, 48:1490-6,1988.
- 59.MALVY,J.M.D.; MOUREY,M.S.; CARLIER,C.; CACES,P.;
DOSTALOVA,L.; MONTAGNON,B.; AMEDEE-MANESME,O. Retinol,
B-carotene and alfa-tocopherol status in a French
population of healthy children. *Int. J. Vitam. Nutr.
Res.*, 59:29-34,1988.
- 60.MANCINI,G.;CARBONARA,A.O.;HEREMANS,J.F. Immunochemical
quantification of antigens by single radial
immunodiffusion. *Immunochemistry*, 2:235-54,1965.
- 61.MANTEL,N. & HEANZEL,W. Statistical aspects of the analysis
of data from retrospective studies of disease. *J.
Natl. Cancer Inst.*, 22:719-48,1959.
- 62.MARKOWITZ,L.E.;NZILAMBI,N;DRISKELL,W.J.;SENSION,M.G.;ROVIR
A,E.ZNIEBURG,P.;RYDER,R.W. Vitamin A levels and
mortality among hospitalized measles patients,
Kinshasa, Zaire. *J. Trop. Pediatr.*, 35:109-12,1989.

63. MEDLIN, C. & SKINNER, D. Individual dietary intake methodology: a 50 year review of progress. *J. Am. Diet. Ass.*, 88:1250-7, 1988.
64. MILTON, R.C.; REDDY, V.; NAIDU, A.N. Mild vitamin A deficiency and childhood morbidity-an Indian experience. *Am J. Clin. Nutr.*, 46:827-9, 1987.
65. MOBARHAM, S.; RUSSELL, R.M.; UNDERWOOD, B.A.; WALLINGFORD, J.; MATHIESON, R.D.; AL-MIDANI, H. Evaluation of the relative dose response test for vitamin A nutriture in cirrhotics. *Am. J. Clin. Nutr.*, 34:2264-70, 1984.
66. NATADISASTRA, G. Impression cytology: a practical index of vitamin A status. *Am J. Clin. Nutr.*, 48:695-701, 1988.
67. NEELD, J.B. & PEARSON, W.N. Macro and micro methods for the determination of serum vitamin A using trifluoroacetic acid. *J. Nutr.*, 79:454-62, 1963.
68. OLIVEIRA, J.E.D. de; FAVARO, D.R.M.; DESAI, I.D. Progress in the diagnosis of hypovitaminosis A: clinical and biochemical correlations. *Arch. Latinoam. Nutr.*, 50:335-48, 1990.
69. OLSON, J.A. Serum levels of vitamin A and carotenoids as reflectors of nutritional status. *J. Natl. Cancer Inst.*, 73:1439-44, 1984.
70. PEARSON, W.N. Biochemical appraisal of nutritional status in man. *Am. J. Clin. Nutr.*, 11:462-5, 1962.
71. PENG, Y.M.; XU, M.J.; ALBERTS, D.S. Analysis and stability of retinol in plasma. *J. Natl. Cancer Inst.*, 78:95-9, 1987.

72. RAHMATHULLAH, L.; UNDERWOOD, B.A.; THULASIRAJ, R.D.; MILTON, R.C.; RAMASWAMY, K; RAHMATHULLAH, R.; BABU, G. Reduced mortality among children in Southern India receiving a small weekly dose of vitamin A. *N. Engl. J. Med.*, 323:929-35, 1990.
73. RAHMATHULLAH, L.; UNDERWOOD, B.A.; THULASIRAJ, R.D.; MILTON, R.C. Diarrhea, respiratory infections and growth are not affected by a weekly low dose vitamin A supplement: a masked, controlled field trial in children in Southern India. *Am. J. Clin. Nutr.*, 54:568-77, 1991.
74. REDDY, V. & SIVAKUMAR, B. Studies on vitamin A absorption. *Indian Pediatr.*, 9:307-10, 1972.
75. ROJANAPO, W.; LAMB, A.; OLSON, J.A. The prevalence, metabolism and migration of goblet cells in rat intestine following the induction of rapid, synchronous vitamin A deficiency. *J. Nutr.*, 110:178-88, 1980.
76. RONCADA, M.J. Hipovitaminose A: níveis séricos de vitamina A e caroteno em populações litorâneas do Estado de São Paulo, Brasil. *Rev. Saúde Pública*, 6:3-18, 1972.
77. RONCADA, M.J. Inquérito entre migrantes atendidos pela Central de Triagem e Encaminhamento, na Capital do Estado de São Paulo, Brasil. II. Aspectos alimentares. *Rev. Saúde Pública*, 9:507-14, 1975.
78. RONCADA, M. J.; WILSON, D.; LUI-NETTO, A.; BERRETTA-NETTO, O.; KALIL, A. C. Investigação sobre a prevalência de xeroftalmia através de inquérito realizado junto a oftalmologistas brasileiros. *Rev. Saúde Pública*, 12:151-6, 1978.

79. RONCADA, M. J.; WILSON, D.; MAZZILLI, R. N.; GANDRA, Y. R. Hipovitaminose A em comunidades do Estado de São Paulo, Brasil. *Rev. Saúde Pública*, 15:338-49, 1981.
80. 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*, 18:218-24, 1984.
81. RONCADA, M. J.; SABINO, M.; OKANI, E. T.; INOMATA, E. I.; VELASQUEZ, G. Influência do desjejum sobre os níveis séricos de vitamina A e carotenóides. *LAES/HAES*, 10:54-8, 1989.
82. RONCADA, M. J.; OKANI, E. T.; VELASQUEZ, G. Efeito de alguns fatores físicos sobre a estabilidade de vitamina A e carotenóides plasmáticos. *LAES/HAES*, 14:4-6, 1991.
83. ROSENBERG, I. H.; SOLOMONS, N. W.; SCHNEIDER, R. E. Malabsorption associated with diarrhea and intestinal infections. *Am. J. Clin. Nutr.*, 30:1248-53, 1977.
84. ROSS, C. Vitamin A: current understanding of the mechanisms of action. *Nutr. Today*, 26:6-12, 1991.
85. SAMBA, C.; GALAN, P.; LUZEAU, R.; AMEDEE-MANESME, O. Vitamin A deficiency in pre-school age Congolese children during malarial attacks. Part 1: Utilization of the impression cytology with transfer in an equatorial country. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 60:215-23, 1989.
86. SANTOS, L. M. P.; DRICOT, J. M.; ASCIUTTI, L. S.; DRICOT-d'ANS, C. Xerophthalmia in the state of Paraíba, Northeast of Brazil: clinical findings. *Am. J. Clin. Nutr.*, 38:139-44, 1983.

87. SAUBERLICH, H.E.; HODGES, R.E.; WALLACE, D.L.; KOLDER, H.; CANHAM, J.E.; HOOD, J.; RAICA, N Jr.; LOWRY, L.K. Vitamin A metabolism and requirements in the human studied with the use of labelled retinol. *Vitam. Horm.*, 32:251-75, 1974.
88. SCRIMSHAW, N.S.; TAYLOR, C.E.; GORDON, J.E. *Nutrición e infecciones: su acción recíproca*. Geneva, Organización Mundial de la Salud, 1970 (OMS-Serie de Monografías Científicas, 57).
89. SEMBA, R.D.; MUHILAL; SCOTT, A.L.; NATADISASTRA, G.; SOPANDI, W.; MELE, L.; RIDWAN, E.; WEST, K.P.; SOMMER, A. Depressed immune response to tetanus in children with vitamin A deficiency. *J. Nutr.*, 122:101-7, 1992.
90. SHENAI, J.P.; CHYTIL, F.; STAHLMAN, M.T. Vitamin A status with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Res.*, 19:185-9, 1985.
91. SHENAI, J.P.; KENNEDY, K.A.; CHYTIL, F.; STAHLMAN, M.T. Clinical trial of vitamin A supplementation in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.*, 111:269-77, 1987.
92. SHINGWEAKAR, H.G.; MOHANRAM, M.; REDDY, V. Effect of zinc supplementation on plasma levels of vitamin A and retinol binding protein in malnourished children. *Clin. Chem. Acta*, 93:97-100, 1979.
93. SIMMONS, W.K. Xerophthalmia and blindness in Northeast Brazil. *Am. J. Clin. Nutr.*, 29:116-22, 1976.
94. SIRINSHA, S.; DARIP, M.D.; MOONKARNDI, P.; ONGSAKUL, M.; LAMP, A.J. Impaired local immune response in vitamin A deficient rats. *Clin. Exp. Immunol.*, 40:127-35, 1980.

- 95.SIVAKUMAR,B. & REDDY,V. Absorption of labelled VA in children during infection. Br. J. Nutr., 27:299-304,1972.
- 96.SMITH,F.R.; GOODMAN,D.S.; ZAKLAMA,M.S.; GABR,K.M., MARAGHY,S.E.; PATWARDHAN,V.N. Serum vitamin A, retinol binding protein and prealbumin in protein calorie malnutrition. A functional defect in hepatic retinol release. Am. J. Clin. Nutr., 26:973-81,1973.
- 97.SMITH,S.M.; LEVY,N.S.; HAYES,C.E. Impaired immunity in vitamin A deficient mice. J. Nutr., 117:857-65,1987.
- 98.SOLON,F.S.; POPKIN,B.M.; FERNANDEZ,T.L.; LATHAM,M.C. Vitamin A deficiency in the Philippines: a study of xerophthalmia in Cebu. Am. J. Clin. Nutr., 31:360-8,1978.
- 99.SOMMER,A. Guia practica para la detección, prevención y tratamiento de la xeroftalmia. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1978.
- 100.SOMMER,A.;TARWOTJO,I.;HUSSAINI,G.;SUSANTO,D. Increased mortality in children with mild vitamin A deficiency. Lancet, 2:585-8,1983.
- 101.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., 40:1090-5,1984.
- 102.SOMMER, A.; TARWOTJO, I.; DJUNAEDI, E.; WEST-JR.,K.P.;LOEDEN,A.A.;TILDEN,R.;MELE,L. Impact of vitamin A supplementation on childhood mortality: A randomized controlled community trial. Lancet, 1:1169-73,1986.

- 103.SOMMER,A.;TARWOTJO,I.;KATZ,J. Increased risk of xerophthalmia following diarrhea and respiratory disease. *Am J. Clin. Nutr.*, 45:977-80,1987.
- 104.SOMMER,A. Vitamin A deficiency and childhood mortality. *Lancet*, 339:864,1992.
- 105.SOUZA, M. S de .L.;CARVALHO,O.dos S.;SOUZA,D.W.C de,D.W.; MASSARA,C.L.;ARAUJO,R.L.;PAULINO,N.M.S.;RIBEIRO,M.J.A; OLIVEIRA,F.C.;NOGUEIRA,J da N.;CHAVES,T.E.;BAYAO-JR.,E.;ASSIS,R.L. Inter-relação entre parasitose e hipovitaminose A: Infecção por *Schistosoma mansoni* e o nível sérico de retinol de população de zona endêmica de Minas Gerais (Brasil). *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 30:281-7,1988.
- 106.SRIKANTIA,S.G. & REDDY,V. Effect of a single massive dose of vitamina A on serum and liver levels of the vitamin. *Am. J. Clin. Nutr.*, 23:114-8,1970.
- 107.STANSFIELD,S.; PIERRE-LOUIS,M.; LEREBOUS,G.; AUGUSIN,A. Vitamin A supplementation and increased prevalence of childhood diarrhoea and acute respiratory infections. *Lancet*, 342:578-82,1993.
- 108.STANTON,B.F.; CLEMENTS,J.D.; WOJTYNIAK,B.; KHAIR,T. Risk factors for developing mild nutritional blindness in urban Bangladesh. *Am. J. Dis. Child.*, 140:584-8,1986.
- 109.STOLL,B.J.; BANU,H.; KABIR,I.; MOLLA,A. Night blindness and vitamin A deficiency in children attending a diarrhoeal diseases hospital in Bangladesh. *J. Trop. Pediatr.*, 31:36-8, 1985.

110. TANUMIHARDJO, S.A.; FURR, H.C.; ERDMAN Jr., J.W.; OLSON, J.A. Use modified relative dose response (MRDR) assay in rats and its application to humans for the measurement of vitamin A status. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 44:219-24, 1990.
111. TANUMIHARDJO, S.A.; MUHILAL; YUNIAR, Y.; PERMAESIH, D.; SULAIMAN, Z.; KARYADI, D.; OLSON, J.A. Vitamin A status in preschool-age Indonesian children by the modified relative-dose-response assay. *Am. J. Clin. Nutr.*, 52:1068-72, 1990.
112. THURNHAM, D.I. Vitamin A deficiency and its role in infection. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 83:721-3, 1989.
113. THURNHAM, D.I. & SINGKAMANI, R. The acute phase response and vitamin A status in malaria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 85:194-9, 1991.
114. TIELSCH, J.M.; WEST-JR, K.P.; KATZ, J.; CHIRAMBO, M.C.; SCHWAB, L.; JOHNSON, G.J.; TIZAZU, T.; SWARTWOOD, J.; SOMMER, A. Prevalence and severity of xerophthalmia in Southern Malawi. *Am J. Epidemiol.*, 124:561-8, 1986.
115. UNDERWOOD, B.A. Vitamin A in animal and human nutrition. In: Sporn, M.B. et al., eds. *The Retinoids*. New York, Academic Press, 1984.
116. UNDERWOOD, B.A. et al. Guidelines for the development of a simplified dietary assessment of identify groups at risk for inadequate intake of vitamin A; a Report of International Vitamin A Consultative Group (IVACG), 1989.
117. UNDERWOOD, B.A. Methods for assessment of vitamin A status. *J. Nutr.*, 120:1459-63, 1990.

118. USHA, N.; SANKARANARAYANAN, A.; WALIA, B.N.S.; GANGULY, N.K. Assessment of preclinical vitamin A deficiency in children with persistent diarrhoea. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 13:168-75, 1991.
119. VARELA, R.M.; TEIXEIRA, S.G.; BATISTA FILHO, M. Hypovitaminosis A in the sugar cane zone of Southern Pernambuco State, Northeast Brazil. *Am. J. Clin. Nutr.*, 25:800-4, 1972.
120. VIJAYARAGHAVAN, K.; RADHAIAH, G.; PRAKASAM, B.S.; RAMESHWAR SARMA, K.V.; REDDY, V. Effect of massive dose vitamin A on morbidity and mortality in Indian children. *Lancet*, 336:1342-5, 1990.
121. WANNERMACHER, R.W.; DUPONT, H.L.; PEKAREK, R.S. An endogenous mediator of depression of aminoacids and trace metals in serum during typhoid fever. *J. Infect. Dis.*, 126:77-86, 1972.
122. WEBER, F. Biochemical mechanism of vitamin A action. *Proc. Nutr. Soc.*, 42:31-6, 1983.
123. WEST-JR, K.P.; HOWARD, G.R.; SOMMER, A. Vitamin A and infection: public health implications. *Ann. Rev. Nutr.*, 9:63-86, 1989.
124. WEST-JR, K.P.; POKHREL, R.P.; KATZ, J.; LECLERQ, S.C.; KHATRY, S.K.; SHRESTHA, S.R.; PRADHAN, E.K.; TIELSCH, J.M.; PANDEY, M.R.; SOMMER, A. Efficacy of vitamin A in reducing preschool child mortality in Nepal. *Lancet*, 338:67-71, 1991.

125. WILSON, D.; RONCADA, M. J.; MAZZILLI, R. N.; CAVALCANTI, M. L. F.; PATTOLI, D. B. G. Nutritional status of children inmates of a small institution for homeless children in the Capital of the State of S. Paulo, Brazil. *Rev. Saúde Pública*, 14:300-9, 1980.
126. WILSON, D. & RONCADA, M. J. Valor do corante vital Rosa bengala como auxiliar no diagnóstico de xerose conjuntival em provas de triagem. *Rev. Saúde Pública*, 19:321-35, 1985.
127. WILSON, J. R. & DuBOIS, R. O. Keratomalacia in infants, with postmortem examination. *Am. J. Dis. Child.*, 25:431-6, 1923.
128. WOLBACH, S. B. & HOWE, P. R. Tissue changes following deprivation of fat-soluble A vitamin. *J. Exp. Med.*, 42:753-77, 1925.
129. WOLDE-GEBRIEL, Z; DEMEKE, T.; WEST, C. E. Xerophthalmia in Ethiopia: A nationwide ophthalmological, biochemical and anthropometric survey. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 45:469-78, 1991.
130. JOINT WHO/USAID/HELLEN KELLER INTERNATIONAL/IVACG MEETING, Jakarta, 1980. Control of vitamin A deficiency and xerophthalmia: report. Geneva, WHO, 1982. (WHO-Technical Report Series, 672).
131. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Measuring change in nutritional status. Geneve, 1983.
132. WORLD HEALTH ORGANIZATION WORKING GROUP. Use and interpretation of anthropometric indicators on nutritional status. *Bull. World Health Organ.*, 64:929-41, 1986.

133.YAP,K.T. A comparative study of some blood analysis of children living in different environments in Jogjakarta. Br. J. Nutr., 11:158-61,1957.

134.ZILE,M.H.; BUNGE,E.C.; DeLUCA,H.F. Effects of vitamin A deficiency on intestinal cell proliferation in the rat. J. Nutr., 107:552-60,1977.

ANEXO 1

FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA-USP
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO

SANTA CASA DE MISERICÓRDIA
DPT.PUERICULTURA-PEDIATRIA

DADOS DA CONSULTA AMBULATORIAL

I.IDENTIFICAÇÃO

Caso No..... ProntuárioNo..... Doença básica.....
Nome.....
D.N.../.../.... Idade..... Sexo 1.M 2.F Data .../.../...
Endereço.....

II.DADOS SÓCIO-ECONÔMICOS.

10.Tipo casa:	11.Abastec.água	12.A casa é?
1.Alvenaria	1.Rede pública	1.Própria
2.Madeira	2.Poço indiv.	2.Alugada
3.Barraco	3.Outro	3.Cedida

13.Valor do Aluguel.. 14.No.de cômodos.. 15.No.membros...
16.Renda familiar.....
17.Anos de estudo mãe..... 18.Anos estudo pai.....

III.INFORMAÇÕES SOBRE A CONSULTA:

23.DATA.../.../... 24.Data de início da doença.../.../...
25.História da doença que deu origem à consulta
.....
.....
.....

26.A criança esteve tomando algum remédio(vitaminas)?

.....

27.Dados principais do exame físico

.....

28.Diagnóstico na consulta.....

IV.ANTROPOMETRIA 29.Peso.....kg

30.Altura.....cm

V.DOSAGENS BIOQUÍMICAS

35.Vitamina A.....µg/100ml 36.Carotenóides.....µg/100ml

37.Proteínas totaisg/dl 38.Albuminag/dl

39.RBPmg/dl

ANEXO 2

FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA-USP
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO

SANTA CASA DE MISERICÓRDIA
DPT.PUERICULTURA-PEDIATRIA

DADOS HOSPITALARES

I. IDENTIFICAÇÃO

Caso No..... Prontuário No..... Doença básica.....
Nome.....
D.N.../.../.... Idade..... Sexo 1.M 2.F Data .../.../...
Nome da mãe.....
Enderêço.....

II. DADOS SÓCIO-ECONÓMICOS

10.Tipo de casa:	11.Abastec.água	12.A casa é?
1.Alvenaria	1.Redes pública	1.Própria
2.Madeira	2.Poço indiv.	2.Alugada
3.Barraco	3.Outro	3.Cedida

13.Valor de Aluguel...14.No.decômodos.. 15.No.moradores....
16.Renda familiar.....
17.Escolar. mãe....18.Escolar.pai....Profissão.pai....mãe...

III. INFORMAÇÕES SOBRE A INTERNAÇÃO

Data de hospitalização/..../....data inic.doença.../..

História da doença que deu origem à internação

.....

.....

.....

Diagnóstico na admissão.....

Que outras doenças a criança teve antes desta última

diarréia	alergia
desidratação	coqueluche
gripe/resfriado	catapora
pneumonia	caxumba
asma	sarampo
inflamação do ouvido	bronquite
infecção da pele	infecção urinária
outras.....	

Exame físico

.....

.....

.....

.....

Evolução

.....

.....

.....

.....

.....
.....
No. de episódios febris (coloque as temperaturas e datas)
.....
.....
.....

Dias de internação

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
P.febris									
F.Resp.									
F.Card.									
Vent.pul.....									
Resp									
Ruidos Adv.....									

Exames de laboratório:

Tipo	data	resultados
.....		
.....		
.....		
.....		

Raios X (data e resultados)

.....
.....
.....

Data de ()alta
()óbito/...../.....

IV. MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

Peso.....kg. Altura.....cm P.braquial.....cm.

V. DOSAGENS BIOQUÍMICAS

1.Vitamina A1	μg/dl	2.Vitamina A2.....	μg/dl
3.Carotenóides 1.....	μg/dl	4.Carotenóides 2.....	μg/dl
5.RBP 1.....	mg/dl	6.RBP 2	mg/dl
7.Proteínas totais.....	g/dl.	8.Albumina.....	g/dl

ANEXO 3

FREQÜÊNCIA DE CONSUMO DE ALIMENTOS (D=DIÁRIA, S=SEMANAL, M=MENSAL, E=EVENTUAL)

ALIMENTOS	SIM	NAO	D	S	M	E	OBS.
1. LATICÍNIOS							
Leite "in natura"							
Leite em pó							
Queijos							
Iogurtes							
2. VÍSCERAS							
Fígado							
3. OVOS E GORDURAS							
Ovos							
Manteiga							
Margarina							
4. HORTALIÇAS							
Cenoura							
Espinafre							
Couve							
Abóbora madura							
5. FRUTAS							
Mamão							
Manga							
Goiaba vermelha							