

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

CRISTIANE SIMÕES BENTO DE SOUZA

Deficiência de Vitamina A em adolescentes do sexo  
masculino atendidos em uma Unidade Básica de  
Saúde

Ribeirão Preto

2011

CRISTIANE SIMÕES BENTO DE SOUZA

Deficiência de Vitamina A em adolescentes do sexo masculino atendidos em uma Unidade Básica de Saúde

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente. Opção: Investigação em Pediatria.

Orientador: Prof. Dr. Ivan Savioli Ferraz

Ribeirão Preto

2011

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

#### FICHA CATALOGRÁFICA

**Souza, Cristiane Simões Bento de**

Deficiência de vitamina A em adolescentes do sexo masculino atendidos em uma unidade básica de saúde

RIBEIRÃO PRETO, 2011.

86P: IL; 30 CM

Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 2011.

Orientador: Ferraz, Ivan Savioli.

1. Deficiência de vitamina A, 2. Retinol, 3. +S30DR, 4. A dolescentes, 5. Saúde Pública.

**Nome:** SOUZA, Cristiane Simões Bento de

**Título:** Deficiência de Vitamina A em adolescentes do sexo masculino atendidos em uma Unidade Básica de Saúde.

**Dissertação** apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente.  
Opção: Investigação em Pediatria.

**Aprovada em:** \_\_\_\_\_

**Banca Examinadora:**

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_  
Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_  
Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_  
Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

## Dedicatória

Ao meu querido Deus, que é a pessoa que eu mais amo na vida.

*“Ora, àquele que é poderoso para vos guardar de tropeços e para vos apresentar com exultação, imaculados diante da sua glória, ao único Deus, nosso salvador, mediante Jesus Cristo, Senhor Nosso, glória, majestade, império e soberania, antes de todas as eras, e agora, e por todos os séculos. Amém!*

*(Epístola de Judas, 24 e 25 – Bíblia Sagrada)*

**À minha querida família:**

**Meu esposo Ronie Carlos Bento de Sousa**

“Melhor é serem dois do que um... Porque se caírem um levanta o companheiro; se alguém quiser prevalecer contra um, os dois lhe resistirão; o cordão de três dobras não se rebenta com facilidade”.

*(Eclesiastes 4:9, 10 e 12, Bíblia Sagrada)*

“(…)  
Meu riso é tão feliz contigo  
O meu melhor amigo é o meu amor  
(…)  
Seus olhos, meu clarão  
Me guiam dentro da escuridão  
Seus pés me abrem o caminho  
Eu sigo e nunca me sinto só  
Você é assim  
Um sonho pra mim...”

*(Velha Infância, Tribalistas)*

Que bom compartilhar com você minha vida e meus sonhos.

Amo você. Agradeço a Deus por você ser quem você é, sábio, íntegro, honesto, trabalhador, a pessoa mais humilde que eu já conheci. Obrigada por cuidar de mim e de nossos filhos. Tenho muito orgulho de você!

Às vezes a gente pergunta para as crianças o quanto elas gostam da gente... e elas abrem bem os braços e dizem: “Um tantão assim!”

Teve um dia, em que você tinha feito uma das muitas viagens entre Ribeirão Preto e Goiânia, que você disse: “desde que você veio fazer o mestrado, eu já viajei tantos quilômetros que daria para eu ir até a Lua!”

Foi pra mim a sua resposta: : “Um tantão assim!”

Obrigada por sonhar por mim e comigo.

Eu amo você também! “Um tantão assim!”

### **Meus filhos:**

#### **Isabela e Samuel**

“ Os filhos são um presente do Senhor; eles são uma verdadeira benção.”

*(Salmos 127:3 – Bíblia, NTLH)*

Ser mãe de vocês me faz querer ser melhor, mais forte, ir além, para poder deixar para vocês um legado, uma herança não corruptível, da qual vocês possam se orgulhar e se espelhar...

Vocês são os presentes mais preciosos e queridos que eu já ganhei na vida! Ouvir suas vozes, ver vocês aprendendo com a vida, escutar seu riso, enxugar suas lágrimas, curar suas dores, segurar suas mãozinhas, é a maior riqueza que eu tenho!

Que eu possa sempre dizer: “olhem para mim, sigam meus passos. O caminho é seguro e eu estou ao seu lado. Segure minha mão, estou com vocês!”.

Sei que vai chegar o dia em que cada um de vocês vai seguir seu próprio caminho. Peço a Deus que os guarde, os livre do mal, prepare pessoas boas para compartilharem a vida com vocês... e principalmente, que vocês guardem a fé!”

Um beijinho (com muitas estrelinhas para a Isabela) e um abraço (de macaco, da nave-mãe para o astronauta Samuel). A mamãe ama vocês!

**À minha mãe,**

**Maria Luísa Simões Dias**

Agradeço a Deus por todos os momentos que você esteve ao meu lado. Pelos momentos em que precisei e você esteve por perto.

Pelas coisas que aprendi e ainda aprendo com você e pelo seu exemplo.

Amo você!

## **A meu pai**

### **Obed de Souza (in memoriam)**

Às vezes ainda me lembro da canção que você cantava para eu dormir quando eu tinha medo: “Finda-se este dia, que meu Pai me deu/ sombras vespertinas/ cobrem já os céus/ oh! Jesus, bendito! Se comigo estás/ eu não temo a noite/ vou dormir em paz!” Você orava comigo e segurava as minhas mãos, que eram tão pequenas.

E era segurando minha mão que você entrava no hospital, orgulhoso de sua filha que seria médica como você.

Você é meu exemplo. Me ensinou a amar o estudo e o trabalho, me ensinou princípios que carrego ao longo da vida.

Você esteve comigo em momentos alegres e tristes. Me lembro que liguei para você de dentro da ambulância, quando transportei para a UTI um RN pela primeira vez... de quando operávamos juntos... de segurar sua mão e ouvir sua voz deitada em uma mesa de cirurgia...

Da mesma forma que não pude compartilhar com você quando fiz a primeira punção lombar em um bebê, não tenho você por perto para repartir esta vitória de hoje, que também é sua, pois você me ensinou a ser o que hoje eu sou.

Eu creio no céu. Que um dia eu vou ver você de novo, em um lugar em que a doença e a morte não tem mais poder. E agradeço a Deus por você ter sido o meu pai e por eu ainda hoje ser sua filha!

## **À minha irmã,**

### **Paulinne Simões de Souza Arruda (sistinha)**

“(...) Sempre juntas (...)”.

Sei que sempre posso contar com você. E mesmo longe, sempre estou do seu lado e você do meu. Porque estamos sempre juntas!

Admiro você, sua força, sua praticidade, sua coragem e integridade. Tenho orgulho de ser sua irmã. Amo você!

**Aos meus irmãos Obed e Rafael**

Amo vocês do fundo do meu coração! Que Deus os abençoe e proteja sempre, vocês e suas famílias.



# **Agradecimentos**

**Ao meu orientador:**

**Professor Doutor Ivan Savioli Ferraz,**

Caro amigo, que me orientou e me ensinou lições valiosas, do Mestrado e de vida. Continuo contando com seu apoio e amizade.

**Ao Professor Doutor Carlos Alberto Nogueira de Almeida,**

Querido amigo, obrigada por tudo, em especial pela sua generosidade. Conte sempre comigo também.

**Ao professor Doutor Hélio Vannucchi,**

Pelas valiosas contribuições ao meu trabalho e à minha formação acadêmica. É um privilégio tê-lo nesta trajetória.

**Ao professor Doutor Júlio César Daneluzzi,**

Agradeço pelo apoio e receptividade enquanto desenvolvi este trabalho.

**À Marlene, Vera, Sandra, Silvandira, Rosalina, Cidinha, Wanda, Edna, Cecília, Creusa, Sônia, Margarida, Roseli, Eliana, Lúcia, Malu e Verinha**

Agradeço pela acolhida, apoio e amizade e pelas contribuições a este trabalho, que é de todas nós!

**Aos adolescentes participantes deste trabalho,**

Tudo isso não seria possível sem a colaboração de vocês. Desejo a vocês muita saúde e um crescimento e desenvolvimento sadio e feliz.

**À Sandra Oliveira, Cláudia Mendes e Ana Takaasi**

Pelo apoio e pelas orientações, pela amizade de vocês!

**Aos professores do Mestrado,**

**Aqui representados pelos nomes de Heloísa Bettiol, Marisa Barbieri, Luís Antônio Del Ciampo, Marisa Marisa Márcia Mussi Piñata e Marco Antônio Barbieri**

Por me abrirem as portas para um mundo novo.

**Às minhas tias**

**Odeth e Osame (*in memorian*)  
Oneme e Olga**

Agradeço pelo cuidado na infância. Pelas histórias, músicas, brincadeiras, pelos bolos e bolinhos, suflês, pavês, passeios, quintais e por tantas outras lembranças queridas. Vocês moram no meu coração!

**À minha avó Maria (*in memorian*)**

Pela pessoa positiva e corajosa que foi e pelo exemplo que nos deixou.

**Ao tio Toninho e à tia Luíza**

Pelo carinho e cuidado quando eu era pequena e pelas lembranças de tantos momentos queridos que passamos juntos. Amo vocês!

**A meu padrasto,**

**Marcos Tadeu Pereira de Carvalho,**

Obrigada pelo carinho de sempre!

**A meus sogros,**

**Manoel Bento de Souza e Fumico Maeda de Sousa,**

Obrigada pelas orações e pela paciência em ficar tanto tempo privados da companhia do Ronie e dos meninos, enquanto estivemos fora. Que Deus os recompense.

**Às queridas sobrinhas**

**Cecília e Heloísa**

Amo vocês! Desejo do fundo do coração as bênçãos do Papai do céu e tudo de bom nesta vida (incluindo vacinas e alimentação saudável!).

**Aos queridos sobrinhos**

**Tamiris, Lucas e Larissa,**

Amo vocês! Espero passarmos mais tempo juntos.

**Vanessa, Fernanda, Daniel, Lucas, Caroline e Amanda**

Que Deus os abençoe sempre. Vocês são muito legais!

**Aos meus cunhados,**

**Marcelo de Andrade Arruda**

**Marcos Antônio Bento de Sousa**

Pelo apoio e pelas planilhas de EXCEL! Conto com vocês no doutorado!

**À Professora Anne Mary Staunton,**

Minha querida professora de Inglês, que é um verdadeiro exemplo de vida, amor a Deus e ao próximo.

**À amiga Divina Romualda da Silva,**

Pelo seu apoio, amizade e carinho com minha família.

**À amiga Rafaela Teixeira**

Por estarmos perto estando longe, pelas orações e pela amizade de sempre!

**À Professora Doutora Rita Francis Gonzales Y Rodrigues Branco,**

Pela amizade de sempre e pela acolhida no meu regresso à Goiânia.

**À Doutora Brasília Maria de Almeida Fonseca Pinheiro,**

Pela amizade de sempre e pela mão generosamente estendida. Você é um exemplo para mim há tantos anos... quando eu crescer, quero ser igual a você!

**À doutora Luciana de Oliveira Silva Malafaia e Pastor Joel**

Obrigada pelo Carinho, amizade, exemplo de vida e família que vocês representam para nós. Que Deus abençoe vocês e sua casa!

**À Mestra Professora e Doutoranda Karla Cristina Malta Costa,**

Companheira de jornada e amiga. Admiro muito você, sua coragem e sua força. Você é corajosa, um exemplo para mim. Agradeço a Deus pela sua vida e pelo que aprendi com você!

**Aos queridos**

**Henrique Salles e família**

Pelo apoio e acolhida em Ribeirão Preto. Vocês foram maravilhosos e moram em nossos corações. Nunca esqueceremos de vocês.

**À Igreja Metodista Central de Ribeirão Preto,**

Pela acolhida e carinho e por tudo que aprendemos com vocês.

**À Igreja Bom Pastor em Goiânia,**

Por nos receberem de volta, com o amor de sempre!

## RESUMO

SOUZA, C. S. B. S. **Deficiência de Vitamina A em adolescentes do sexo masculino atendidos em uma Unidade Básica de Saúde.** 2011. 68 f. Dissertação (mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

**Introdução:** A Deficiência de vitamina A (DVA) é uma das carências nutricionais mais prevalentes no mundo. É um problema de saúde pública com elevada morbidade e mortalidade em vários países em desenvolvimento. Acomete principalmente crianças pré-escolares, gestantes e nutrizes. Poucos trabalhos estudam a prevalência de DVA entre adolescentes. **Objetivos:** verificar a prevalência de DVA em adolescentes atendidos em um ambulatório de pediatria geral no município de Ribeirão Preto (SP); estudar a influência de indicadores socioeconômicos e bioquímicos no “status” de vitamina A desta população. **Materiais e métodos:** *Desenho:* estudo descritivo transversal de prevalência; *Amostragem:* 80 adolescentes do sexo masculino entre 10 e 19 anos. *Métodos:* teste +S30DR (o adolescente recebeu uma dose oral de 200.000UI de vitamina A imediatamente antes da primeira coleta de sangue. Uma segunda amostra foi obtida 30 a 45 dias após para determinação do +S30DR); dosagem da Proteína C Reativa; entrevista e avaliação antropométrica. **Resultados:** 43,8% (35/80) adolescentes apresentaram testes +S30DR positivos. As médias dos níveis de retinol sérico pré e pós-suplementação foram de 1,30  $\mu\text{mol/l}$  (DP:0,41) e 1,54 $\mu\text{mol/l}$  (DP:0,41), respectivamente ( $p= 0,01$ ; teste “t” de Student). Idade, renda familiar, número de pessoas no domicílio e escolaridade dos pais não se mostraram como fatores de risco para a DVA. Os níveis séricos de PCR e os episódios febris e diarréicos não alteraram os valores finais de +S30DR. **Conclusões:** A elevada prevalência de DVA nesta população sugere a realização de novos estudos que possam comprovar ser pertinente a inclusão desta faixa etária em programas de prevenção e erradicação desta carência nutricional.

Descritores: adolescente; deficiência de vitamina A; retinol; saúde pública.

## ABSTRACT

SOUZA, C. S. B. S. **Study of the prevalence of Vitamin A Deficiency among adolescents, attended at a day care centre.** 2011. 68 f. Dissertação (mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

**Background:** Vitamin A Deficiency (VAD) is one of the most prevalent nutritional deficiencies in the world. It constitutes a public health problem with high morbidity and mortality rates for many developing countries. It mainly affects preschool children, pregnant and lactating women and few studies have been done to evaluate its prevalence among adolescents. **Objectives:** To determine the prevalence of VAD among adolescents treated at a day-care pediatric clinic in Ribeirão Preto (São Paulo); to study the influence of socioeconomic and biochemical indicators on the 'status' of vitamin A in this population. **Materials and Method:** Design: A descriptive cross-sectional study of prevalence; sampling: 80 male 10 to 19-year-old adolescents. Methods: +S30DR test (The adolescent received an oral dose of 200,000 IU vitamin A immediately after the first blood collection. A second blood sample was obtained 30–45 days after supplementation in order to determine the +S30DR); dosage of C-reactive protein; interview and anthropometric measurements. **Results:** a total of 43.8% (35/80) adolescents presented positive +S30DR tests. The mean serum retinol pre and post-supplementation levels were 1.30  $\mu\text{mol/l}$  (DP:0.41) and 1.54 $\mu\text{mol/l}$  (DP:0.41), respectively ( $p= 0.01$ ; test "t" of Student). Age, income, number of people in the home or parents' education did not present as risk factors for VAD. Serum levels of CRP and fever and diarrhea episodes did not alter the final values of + S30DR. **Conclusions:** The high prevalence of VAD in this population would suggest the need for further studies which could prove that it would be relevant to include this age group in programs for the prevention and eradication of this nutritional deficiency.

Descriptors: adolescent; vitamin A deficiency; retinol; public health.

## Sumário

|   |    |
|---|----|
| 1. Introdução .....   | 16 |
| 1.1. Alterações funcionais devido à deficiência da Vitamina A ..... | 18 |
| 1.2. Metabolismo da vitamina A .....                                | 20 |
| 1.3. A “linha do tempo” da vitamina A .....                         | 23 |
| 1.4. Aspectos epidemiológicos da deficiência da Vitamina A .....    | 25 |
| 1.4.1. A prevalência da DVA no mundo .....                          | 26 |
| 1.4.2. Histórico e situação da DVA no Brasil .....                  | 28 |
| 1.5. A deficiência de vitamina A em adolescentes .....              | 29 |
| 1.6. O diagnóstico da DVA .....                                     | 31 |
| 1.7. Estratégias para controle da DVA .....                         | 33 |
| 2. Justificativa da Proposição .....                                | 35 |
| 3. Objetivo .....   | 36 |
| 3.1. Objetivo Geral .....   | 36 |
| 3.2. Objetivos Específicos .....                                    | 36 |
| 4. Casuística e Metodologia .....                                   | 37 |
| 4.1. Desenho do estudo .....  | 37 |
| 4.2. Aspectos éticos .....  | 37 |
| 4.3. Local de estudo .....  | 37 |
| 4.4. Determinação da amostra .....                                  | 37 |
| 4.5. Critérios de inclusão .....                                    | 38 |
| 4.6. Critérios de não inclusão .....                                | 39 |
| 4.7. Critérios de exclusão .....                                    | 39 |
| 4.8. Materiais e Métodos .....                                      | 39 |
| 4.9. Análise estatística dos dados .....                            | 44 |
| 5. Resultados .....   | 45 |
| 6. Discussão .....  | 52 |
| 6.1. Considerações finais .....                                     | 60 |
| 7. Conclusão .....  | 63 |
| 8. Referências Bibliográficas .....                                 | 64 |
| APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO .....                                     | 83 |
| APÊNDICE B – TCLE .....   | 85 |

## 1. Introdução

A vitamina A (VA) é um termo que se refere a compostos alimentares essenciais que possuem estrutura e propriedades biológicas do retinol (álcool-lipídico). Pertence ao grupo das vitaminas lipossolúveis e apresenta sensibilidade ao oxigênio, ao calor e à luz (em especial aos raios ultravioleta) (RONCADA, 2008; IUCIF JR, ANGELIS, 2008; ROSS, 2009).

A VA pode ser obtida a partir de dois grupos de alimentos: os de *origem animal*, na forma de retinol ou vitamina A pré-formada e os de *origem vegetal*, os carotenóides da provitamina A. Os dois grupos apresentam em sua estrutura ao menos um anel  $\beta$ -ionona ligado a uma cadeia lateral composta de ligações duplas conjugadas carbono-carbono (MATTOS et al., 2007; RONCADA, 2008; ROSS, 2009; WEFFORT, 2009).

As fontes da *vitamina A pré-formada* são a carne, principalmente as vísceras, apresentando elevadas concentrações o fígado dos mamíferos e dos peixes marinhos; a gema do ovo, os peixes, o leite integral e seus derivados, como iogurte natural, manteiga, queijos e creme de leite. Vários alimentos são fortificados obrigatoriamente durante sua fabricação, conforme preconizado pela legislação bromatológica (WEFFORT, 2009).

Nos alimentos de origem animal, a maior parte da VA encontra-se esterificada com ácidos graxos, formando ésteres retinílicos (palmitato ou acetato), enquanto as preparações farmacológicas contêm palmitato ou acetato produzido sinteticamente. Ambos geram retinol e são equivalentes nutricionalmente. O *all-trans-retinol*, *in vivo*, é oxidado e isomerizado a 11-*cis*-retinal e em seguida a *all-trans* e a 9-*cis*-ácido retinóico (IUCIF JR, ANGELIS, 2008; ROSS, 2009).

Os alimentos ricos em *provitamina A* são aqueles de origem vegetal com coloração amarelada, alaranjada ou verde escura, como manga, mamão, caju, goiaba vermelha, cenoura, milho (amarelo), batata doce (amarela), abóbora (madura), moranga, couve, mostarda, espinafre, brócolis, caruru, folhas de beterraba e cenoura, chicória, alface e agrião. O azeite de dendê, ou óleo de palma, apresenta elevadas



concentrações, enquanto as raízes brancas, tubérculos e todos os grãos têm conteúdo reduzido de provitamina A (WEFFORT, 2009).

O termo provitamina A refere-se aos carotenóides, pigmentos lipossolúveis e poliinsaturados com atividade biológica de vitamina A. Em geral estão associados à clorofila e outros pigmentos da fotossíntese nos cloroplastos. Podem ser produzidos por plantas e microorganismos inferiores, como as algas. Somente 10% dos mais de 600 carotenóides isolados de fontes alimentares podem ser considerados precursores da vitamina A, a saber, o  $\alpha$ , o  $\beta$  e o  $\gamma$ -caroteno e a  $\beta$ -criptoxantina (OLSON, 1991; ROSS, 2009).

Dentre eles, o  $\beta$ -caroteno é o mais conhecido e constitui aproximadamente 20% dos carotenóides totais, estando presente nas cenouras e em vegetais de folhas amarelas e verdes; o  $\alpha$ -caroteno é encontrado em cenouras e óleo de palmeira vermelha e a  $\beta$ -criptoxantina no pimentão vermelho, laranjas e mamão papaia. O licopeno, a luteína e a cantaxantina também são carotenóides, mas não possuem atividade de vitamina A (RONCADA, 2008; ROSS, 2009).

Os alimentos ricos em carotenóides da provitamina A têm custo mais acessíveis que os de origem animal. Em países subdesenvolvidos muitas vezes representam a principal, ou mesmo, a única fonte disponível de vitamina A (OLSON, 1991; SOUZA et al., 2002; ROSS, 2009).

A vitamina A pré-formada e a provitamina A diferem quanto à sua biodisponibilidade e possuem atividade biológica diferente. Para tornar possível a comparação entre as quantidades da vitamina presentes nos alimentos, foram criadas unidades ou fatores de equivalência. A unidade internacional (UI) foi uma das primeiras unidades propostas, mas não levava em conta a absorção insuficiente dos carotenóides pelo sistema digestório humano. Foi substituída em 1967 pelo retinol equivalente (ER), que leva em conta o valor inferior de absorção de outros carotenóides da provitamina A em comparação com o  $\beta$ -caroteno. O equivalente à unidade de retinol (RAE) foi criado em 2001, após a demonstração de que a bioatividade dos carotenóides era menor do que se pensava (ROSS, 2009).

As ingestões diárias recomendadas (RDAs) determinam as *necessidades médias estimadas* (EARs) da VA, que correspondem à ingestão que atende às necessidades

nutricionais de metade dos indivíduos do grupo estudado. São expressas em microgramas RAE/dia e foram calculadas para homens e mulheres com base nas reservas hepáticas. Em lactantes, inclui a quantidade necessária para suprir as necessidades de VA dos lactentes.

Para crianças e adolescentes, os valores se baseiam nas EAR para adultos, reduzidos proporcionalmente com base no peso metabólico. Para menores de 12 meses, não há evidências científicas suficientes para derivar EAR. Recomenda-se, então, a ingestão adequada (AI), baseada na quantidade de VA presente no leite materno. A tabela 1 apresenta a equivalência de cada uma destas unidades (ROSS, 2009).

Tabela 1 – Comparação entre unidades de equivalência de Vitamina A:

| Unidade | Equivalência                         |  |
|---------|--------------------------------------|--|
| 1 UI    | 0,30 µg de <i>all-trans</i> -retinol | 0,6 µg de <i>all-trans</i> betacaroteno  |
| 1 RE    | 1µg de retinol                       | 6µg de betacaroteno<br>12 µg de outros carotenóides da provitamina A ( <i>todo-trans</i> )   |
| 1 EAR   | 1 µg de <i>all-trans</i> -retinol    | 2 µg de <i>all</i> -trans - betacaroteno em óleo<br>12 µg de <i>all</i> -trans betacaroteno *<br>24 µg de <i>all</i> -trans carotenóide da provitamina A * |

Fonte: Ross, 2009.

\* com base alimentar.

### 1.1. Alterações funcionais devido à deficiência da Vitamina A

A VA é fundamental para o crescimento adequado do organismo, para a diferenciação celular e manutenção da integridade dos epitélios, principalmente do trato respiratório e gastrointestinal. Também tem importante papel na visão e no

desenvolvimento e funcionamento do sistema imunológico (FERRAZ, DEL CIAMPO, 2005; ROSS, 2010).

A VA atua na *diferenciação celular*. Experimentos realizados com ratos albinos (WOLBACH, HOWE, 1925) demonstraram que o revestimento epitelial dos tecidos se tornava raso (escamoso), ressecado e ceratinizado na presença de DVA e que as alterações eram mais precoces em animais mais jovens. Na DVA ocorre queratinização dos epitélios respiratório, gastrointestinal e genitourinário, fazendo com que os tecidos percam a função de barreira natural contra agressões do meio externo. Devido a este fenômeno, há dificuldade de passagem de imunoglobulinas secretoras nos tratos gastrointestinal e respiratório, o que favorece a translocação bacteriana intestinal, e contribui para o pior prognóstico em casos de diarreia e infecções respiratórias (STEPHENSON, CLARK, 1920; VELÁSQUEZ-MELENDÉZ et al., 1994; GERALDO, 2003; ROSS, 2009).

Em recente revisão de estudos experimentais, Olson e Mello (2010) associaram a DVA a alterações de comportamento e deficiências de aprendizado e memória em roedores; os autores examinaram os efeitos dos retinóides na sinalização do aprendizado vocal/auditivo em pássaros de canto, sugerindo que a VA atue em importantes funções cerebrais também no período pós-embrionário, na manutenção da plasticidade neuronal e da função cognitiva.

A DVA se associa à *resposta imune inadequada*, ao excesso de produção de citocinas tipo 1 (ou Th1) e em alguns casos, à redução da resposta tipo 2 (Th2); além disso, há desregulação na atividade microbicida dos neutrófilos, na fagocitose mediada por macrófagos e na citotoxicidade mediada por células *natural killer*. Níveis reduzidos de VA prejudicam a diferenciação celular, o tratamento e a recuperação de doenças infecciosas (ROSS, 2009).

No *desenvolvimento embrionário*, os retinóides estão envolvidos na regulação do desenvolvimento dos membros, sistema nervoso central, sistema cardiovascular, ouvidos, olhos e sistema esquelético. A DVA está relacionada a defeitos na crista neural, retardo do crescimento intrauterino, baixo peso ao nascer e mortalidade neonatal precoce (MORRISS-KAY, SOKOLOVA, 1996; ROSS, 2009).

No que se refere à *visão*, a VA atua na retina, na transmissão de informações ao córtex visual do cérebro e na manutenção da morfologia e funções celulares das membranas conjuntivais e córnea. A VA liberada no líquido lacrimal mantém a diferenciação celular e a integridade estrutural da córnea, que é um tecido avascular.

Na DVA, a produção reduzida de muco pelas células globulosas das membranas conjuntivais, leva ao ressecamento progressivo (xerose) da córnea e ao surgimento de manchas de Bitot, geralmente no quadrante externo dos olhos. Ao contrário da ceratomalácea e da ulceração, estas alterações são reversíveis com a instituição do tratamento (ROSS, 2009).

Os *carotenóides* interagem com radicais livres, atuando no controle de processos inflamatórios em que são produzidos óxido nítrico, peróxido e peroxidonitrito. Vários estudos epidemiológicos apontam para uma possível associação entre a ingestão de frutas e vegetais ricos em carotenóides e risco reduzido de câncer e de doenças cardiovasculares (MAYNE, 1996; ROSS, 2009; MAYNE, 2010).

## 1.2. *Metabolismo da vitamina A*

A VA é obtida a partir da dieta na forma pré-formada (ésteres de retinil) ou de carotenóides de provitamina A. A eficiência da absorção da VA pré-formada é elevada e permanece alta mesmo com o aumento da ingestão, o que favorece a recuperação rápida da DVA e faz parte da etiologia da hipervitaminose.

O mesmo não ocorre com os carotenóides: se a ingestão aumenta, a eficiência da absorção cai. Possuem baixa biodisponibilidade, com variação interindividual e dependente do tipo de alimento e do processamento a que o mesmo é submetido. (ROSS, 2009).

Assim como os retinóides, os carotenóides podem existir em múltiplas formas isoméricas. Nos alimentos, a maior parte se encontra em formas *all* –“trans”, mas alguns contêm formas “*cis*” (dependendo da forma de cultivo e do armazenamento dos

alimentos), que são absorvidas com menos eficiência, mas podem, em parte, sofrer isomerização a *all-trans* - carotenóide no intestino (ROSS, 2009).

Na luz intestinal, a pré-vitamina A é emulsificada formando micelas. Os ésteres de retinil sofrem a ação de hidrolases (principalmente da lipase pancreática) no intestino delgado liberando o retinol que é absorvido passivamente pelos enterócitos na presença de sais biliares e gordura (ROSS et al., 2009; ROSS, 2009).

Os carotenóides, diferente do retinol, não possuem proteínas citossólicas ou receptores nucleares específicos, e podem ser transportados por diversas proteínas plasmáticas. Assim como o retinol, são também emulsificados e solubilizados em micelas, para serem em seguida absorvidos pelos enterócitos por difusão passiva.

São convertidos em retinol pela ação de enzimas de clivagem (principalmente a monoxigenase) na mucosa intestinal. O primeiro produto da reação é o retinal, que pode ser reduzido a retinol (em sua maior parte) ou oxidado em ácido retinóico, que é a forma metabolicamente ativa nas células-alvo, com exceção da retina, onde o 11 *cis*-retinal tem este papel (McLAREN, FRIGG, 2001; ROSS, 2009).

No interior das células intestinais, o retinol é reesterificado pela ação da enzima *lecitina retinol aciltransferase* (LRAT) que esterifica o retinol ligado a proteínas de ligação dos retinóides (CRBP-I e CRBP-II). Trata-se da principal via de esterificação.

Já a enzima *retinol aciltransferase* (ARAT) age apenas na presença de altas concentrações de retinol e esterifica exclusivamente o retinol ligado à CRBP-I (ROSS et al., 2009; ROSS, 2009).

Os ésteres de retinil misturam-se a outros lipídios neutros para formarem os quilomícrons e são transportados pelo sistema linfático intestinal para a circulação sistêmica. Nos casos de DVA, os ésteres de retinil não são detectados nos quilomícrons, mas aumentam consideravelmente após a administração de altas doses de retinol (ROSS et al., ROSS, 2009).

Os quilomícrons transportados pelo sistema linfático são conduzidos até ao fígado, onde os ésteres de retinil são hidrolizados e captados no hepatócito por endocitose. A seguir, a VA segue ou por uma via secretória ou por uma via de armazenamento, dependendo do estado nutricional.

A VA a ser armazenada é transferida na forma de retinol do hepatócito para células hepáticas estreladas, também chamadas de células de Ito, que contém o maior “pool” concentrado de VA no fígado e se localizam no espaço entre os capilares e os hepatócitos. A VA é reesterificada e armazenada em gotículas de lipídeo citoplasmático, sob a forma de palmitato de retinil (ROSS et al.,2009; ROSS, 2009)

Durante processos inflamatórios, as reservas das células de Ito são mobilizadas. A diminuição do retinol sérico e do ácido retinóico durante a inflamação pode levar à deficiência aguda de vitamina A (ROSS, 2009).

A VA armazenada como éster retinílico no fígado é convertida em retinol e liberada na corrente sanguínea em proporções equimolares (1:1:1) com duas proteínas sintetizadas pelo fígado: a proteína ligadora de retinol (RBP- *retinol binding protein*), sintetizada pelas células do parênquima hepático, e a transtirretina (TTR) (uma pré-albumina), que estabiliza o complexo RBP-retinol para que atinja os órgãos-alvo, protegendo-o do metabolismo e da excreção pelos glomérulos renais. (MATTOS, 2007; RONCADA, 2008; ROSS, 2009; WEFFORT, 2009).

O fígado é órgão importante para a regulação da homeostase da VA no organismo. A RBP e a TTR possuem meia-vidas curtas e seus níveis são mantidos à custa da síntese elevada. São sensíveis às alterações fisiológicas e nutricionais e estão reduzidas na inflamação e infecção, no trauma e na desnutrição energético-protéica (ROSS, 2009).

Diante de DVA, a síntese de RBP mantém-se inalterada, porém a secreção de holo-RBP é prejudicada, com acúmulo de apo-RBP nas células parenquimatosas. Se a VA é administrada, os níveis de mRNA da LRAT e a atividade hepática aumentam progressivamente, sendo a holo-RBP rapidamente formada. Estes eventos são a base fisiológica dos testes de resposta a dose RDR (*“relative dose response”*), MRDR (*“modified relative dose response”*) e +S30DR (*“serum 30-day dose response test”*), nos quais o aumento dos níveis séricos de retinol pós-suplementação ocorre pela liberação de retinol ligado à RBP acumulada durante o estado de carência e refletem as reservas hepáticas de VA (WHO, 1996; ROSS, 2009; FUJITA et al., 2009).

Nos tecidos, o complexo TTR-RBP-retinol liga-se a um receptor celular de membrana, o “receptor de RBP”, e libera o retinol para dentro da célula-alvo. O retinol,

transformado em ácido retinóico, pode se ligar à proteína CRABP (*cellular retinoic acid binding*) para ser liberada posteriormente ou ligar-se diretamente a receptores nucleares, (RAR e RXR), que ativam os genes responsáveis pelos efeitos da VA no organismo (BAVIK et al, 1993; McLAREN; ROSS, 2009).

Parte da holo-RBP plasmática é filtrada pelos glomérulos. A RBP e a TTR se ligam à megalina, receptor presente na superfície apical das células tubulares proximais renais. Parte da RBP captada sofre transcitose transversal às células renais e outra parte é degradada no espaço intracelular. Cada molécula de retinol pode ser reciclada de sete a onze vezes entre o fígado, plasma, rins e outros tecidos. A RBP, por sua vez, não é reaproveitada. Os mecanismos de descarte da VA pelo organismo são bastante limitados, em comparação à capacidade de armazenamento o que favorece o acúmulo em níveis tóxicos quando a ingestão excede às necessidades (ROSS, 2009).

### 1.3. A “linha do tempo” da vitamina A

Documentos antigos, como os escritos de Hipócrates, comprovam que a cegueira noturna era conhecida e tratada pelos gregos com fígado de animais. O papiro de Eber, escrito no Egito há 3.500 anos, relata a xeroftalmia em um idoso (WOLF, 1978; MAUMENEE, 1993; VASCONCELOS et al., 2007; SOMMER, 2008; ROSS, 2009). David Livingstone, explorador da África, descreve como a administração de fígado podia reverter a cegueira noturna e alterações epiteliais (WOLF, 1996; GUNDERSEN, BLOMHOFF, 2001).

Durante o século XIX, alterações oculares características como a xeroftalmia e queratomalácea foram observadas em escravos brasileiros, órfãos e camponeses durante a quaresma. Destaca-se o estudo do brasileiro Gama Lobo, publicado em 1865, com o relato de quatro crianças escravas com sinais e sintomas de DVA. Ele associou o quadro a uma carência nutricional antes mesmo da descoberta de qualquer vitamina. Em 1860, Hubbenet, observando crianças de um orfanato, descreveu

alterações metaplásicas oculares que ficaram conhecidas como as manchas de Bitot (VASCONCELOS, 2007; SOMMER, 2008).

Datam da metade do século XIX as primeiras tentativas de associar as deficiências oftalmológicas à carência nutricional. No entanto, a era moderna de pesquisa da VA teve início em 1913, com as pesquisas de Osborne e Mendel na Universidade de Yale e de McCollum e Davis, na Universidade de Wisconsin. Eles observaram a capacidade de “lipinas” (extraídas de manteiga, ovos e óleo de fígado de bacalhau) promoverem a sobrevivência de ratos alimentados com dietas em que a banha de porco e óleo de oliva eram fonte de gordura. A VA foi chamada de “lipossolúvel A” (MCCOLLUM; DAVIS, 1913; OSBORNE; MENDEL, 1913; ROSS, 2009).

Em seguida, Steenbock extraiu de vegetais amarelo-escuros uma fração lipídica (mais tarde chamada de  $\beta$ -caroteno) precursora da “lipina” hoje identificada como retinol álcool lipídico. Posteriormente, entre as décadas de 1920 a 1950, a DVA foi associada à xeroftalmia, à diferenciação anormal dos tecidos e ao prejuízo das funções imunológicas; (VASCONCELOS et al., 2007; ROSS, 2009).

Em 1928 a VA começou a ser utilizada no tratamento de algumas infecções, como sarampo. Os efeitos da DVA no crescimento e na defesa do organismo contra outras infecções foram descobertos na década de 1930. As estruturas químicas do caroteno e da vitamina A foram determinadas entre os anos 1930 e 1932 (SOMMER, 2008).

Karrer et al. (1931, apud IUPAC-IUB JCBN) sintetizaram o retinol e determinaram a estrutura do  $\beta$ -caroteno, quase um século após Wackenroder referir-se aos pigmentos amarelo-alaranjados extraídos de cenouras como carotenóides. Arens e van Dorp, em 1946, sintetizaram o ácido retinóico e demonstraram sua capacidade de restaurar o crescimento, mas não a visão de ratos. Wald determinou o papel da VA na visão (ROSS, 2009).

Durante as décadas de 1960 a 1980 foram descobertas as proteínas envolvidas no transporte e metabolismo do retinol e em 1987, Chambon e Evans relataram a clonagem do primeiro receptor de retinóide nuclear (ROSS, 2009).



Após a Segunda Guerra Mundial, as formas graves da DVA sofreram drástica redução no número de casos em países desenvolvidos, fazendo com que o interesse dos pesquisadores destes países diminuísse pelo assunto. Porém, o interesse pelas pesquisas sobre a vitamina A aumentou a partir de 1974, quando a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a *U.S. Agency for International Development* promoveram um encontro de médicos e nutricionistas em Jacarta, na Indonésia, no qual se discutiu a associação entre o aumento da mortalidade e a xeroftalmia (WOLF, 1978; MAUMENEE, 1993; SOMMER, 1996; 2008; ROSS, 2009).

A partir da primeira metade da década de 80 do século XX, pesquisas visando determinar a prevalência da xeroftalmia demonstraram que a deficiência subclínica “leve” de VA se relacionava à maior mortalidade infantil. Desde então, a xeroftalmia é considerada a ponta de um *iceberg*, representando uma pequena proporção de formas graves em populações em que formas subclínicas estão presentes em número consideravelmente maior. Calcula-se que o número de crianças com DVA subclínica seja cinco a dez vezes maior que aquelas que apresentam formas clínicas mais graves (FAWZI et al., 1993; GLASZIOU, 1993).

Nos dias atuais, os estudos sobre a VA englobam desde programas de saúde pública com o objetivo de erradicar a DVA até a pesquisa básica, visando a utilização clínica do retinol em especialidades como a dermatologia e a oncologia (ROSS, 2009).

#### 1.4. Aspectos epidemiológicos da deficiência da Vitamina A

Considerada uma das carências nutricionais mais prevalentes no mundo e problema grave de saúde pública em mais de sessenta países (RAMAKRISHNAN, DARNTON-HILL, 2010), a DVA acomete cerca de três bilhões de pessoas, dentre as quais, 250 a 500 milhões são crianças (WHO, 2000). West Jr (2002) estima que 127 milhões de pré-escolares apresentem DVA, e 4,4 milhões, xeroftalmia clínica.

Em países em desenvolvimento a forma clínica da DVA é causa de cegueira e aumento da morbidade e da mortalidade por doenças infecciosas, principalmente

diarréia e sarampo (SACHDEVA et al, 2011). Uma metanálise que reuniu estudos sobre vacinação contra o sarampo e suplementação simultânea com VA durante o tratamento da doença, concluiu que a medida foi capaz de reduzir a mortalidade em até 62% (SUDFELD; NAVAR; HALSEY, 2010).

Outra metanálise avaliou o impacto da suplementação de rotina com vitamina A - uma das principais estratégias da OMS para o combate à cegueira em países em desenvolvimento – como prevenção da cegueira causada pelo sarampo. Os estudos incluídos no trabalho não foram conclusivos em afirmar que a suplementação é capaz de evitar a cegueira relacionada à esta infecção viral (BELLO et al., 2011)

Nos países em desenvolvimento, com frequência a DVA está associada à desnutrição e à carência de outros microelementos. Gestantes, nutrízes, recém-nascidos e pré-escolares são classicamente considerados grupos de risco, sendo alvo de estudos e de programas que visam à erradicação da DVA. Nos países desenvolvidos, a DVA está presente, em geral, na forma subclínica e relacionada à ingestão inadequada de retinol e carotenóides em indivíduos sem desnutrição aparente (STEPHENS et al.; WHO, 1996).

A OMS considera a Deficiência de Vitamina A (DVA) um problema de saúde pública com base na prevalência regional de sinais oculares tradicionais de deficiência grave (como a xerose da córnea e as manchas de Bitot) e em níveis de retinol séricos inferiores a 0,70  $\mu\text{mol/l}$ . (DE PEE; DARY, 2002; ROSS, 2009; TANUMIHARDJO, 2010).

#### **1.4.1. A prevalência da DVA no mundo**

Dois principais fatores causais estão relacionados à DVA: o primeiro, a ingestão inadequada de VA para satisfazer as necessidades orgânicas. O segundo, o sinergismo entre episódios infecciosos e a carência de vitamina A (MILAGRES et al., 2007).

Miller et al. (2002) acrescentam que crianças de países em desenvolvimento apresentam vários episódios infecciosos durante a infância, portanto, apresentam maior consumo de vitamina A pelo catabolismo gerado por perda urinária e má absorção

intestinal. Tais crianças geralmente são amamentadas ao seio por mães que também apresentam DVA e recebem, por isso, leite materno com baixas concentrações de retinol.

Geraldo et al. (2003) citam as publicações do Subcomitê da Organização das Nações Unidas (ONU) que associam a DVA à pobreza e à natureza dos alimentos disponíveis, bem como às práticas alimentares das populações.

Ramalho et al (2002) observaram que nenhum país do mundo dispõe de um inquérito populacional que permita descartar a DVA como um problema de saúde pública. Para comprovar os critérios clínicos definidos pela Organização Pan-americana da Saúde (OPAS) e pela OMS para os diversos indicadores de deficiência de vitamina A, os estudos necessitariam de amostras aleatórias que poderiam chegar a 4,4 milhões de crianças, e poucos países teriam condições técnicas e financeiras de realizar tais inquéritos clínicos.

A prevalência da DVA é elevada na África, Ásia e América Latina.

Mora et al (1998), em revisão sobre a prevalência de DVA entre pré-escolares na América Latina e Caribe, afirmaram que apesar dos efeitos da DVA serem bem conhecidos desde a década de 60 do século XX, poucos esforços têm sido feitos para combater a forma subclínica da doença. Eles encontraram taxas de prevalência que variavam de 6% no Panamá a 36% em El Salvador.

Villalpando et al. (2003) encontraram a prevalência de 25% dosando o retinol sérico de crianças mexicanas com idade até 12 anos e Castejon verificou a prevalência de 35,4% em crianças de 2 a 6 anos na Venezuela. Na Colômbia, Navarro et al. (1996) observaram a prevalência de 13,2% entre pré-escolares e Maslova et al. (2009), de 14% em 2811 crianças entre 5 e 12 anos em Bogotá.

A DVA também tem sido encontrada na Ásia. Estudando escolares, Kathib (2002), na Jordânia, e Singh e West Jr. (2004), no sudeste asiático, observaram prevalências de DVA de, respectivamente, 21,8% e 23,4%. Em outro estudo, Pedro et al. (2004) observaram 38% de prevalência em crianças de 1 a 5 anos de idade nas Filipinas. Em um estudo do Distrito de Aligarh, estado indiano de Uttar Pradesh, Sachdeva et al (2011) observaram que a xeroftalmia era um grave problema de saúde pública entre crianças de zero a 60 meses de idade; os autores também observaram

que a prevalência das manifestações oculares aumentavam a medida que a idade das crianças se elevava.

Na África, Farbos et al (1995) encontraram 43,5% de prevalência entre pré-escolares no Mali e Kassaye et al verificaram 58,5% entre crianças de 6 a 9 anos na Etiópia. Daboné, Delisle e Receveur (2011), observaram 38,7% de prevalência entre 649 escolares de idades entre 7 e 14 anos em Ouagadougou, Burkina Fasso.

#### **1.4.2. Histórico e situação da DVA no Brasil**

Em junho de 1865, os *Annaes Brazilienses de Medicina*, periódico editado pela Academia Nacional de Medicina do Rio de Janeiro, publicou pela primeira vez a comunicação científica "*Da oftalmia brasiliiana*". Neste estudo, Gama Lobo relatou quatro casos clínicos de deficiência de VA em crianças escravas com idade entre dezesseis meses e seis anos de idade.

Além de descrever minuciosamente os sinais e sintomas da deficiência nutricional, o autor apontou sua etiologia, identificando um conjunto de fatores que contribuíam para a ocorrência da doença. Demonstrando extraordinário raciocínio clínico, associou a doença a uma carência nutricional específica, em uma época que nenhuma das vitaminas havia sido descoberta (VASCONCELOS, 2007).

Segundo os critérios da OMS (WHO/UNICEF, 1994), o Brasil é considerado área de prevalência subclínica grave para a DVA. Uma revisão dos trabalhos sobre a prevalência de DVA, publicados no Brasil a partir da década de 60 do século XX, não constatou a xeroftalmia e a cegueira nutricional como um problema de saúde pública no país. No entanto, cegueira noturna, manchas de Bitot e xerose conjuntival foram relatadas entre as décadas de 70 e 80, na região nordeste. A revisão aponta ainda grupos populacionais onde ocorre a forma subclínica da DVA, incluindo capitais, como Rio de Janeiro e Recife e grandes cidades, como Campinas e Ribeirão Preto (MILAGRES et al., 2002; GERALDO et al., 2003).

Prado et al. (1995) encontraram 44,7% de prevalência entre lactentes e pré-escolares com idade de 6 a 72 meses da zona rural do semi-árido do estado da Bahia. Santos et al (1996) constataram que a DVA é um problema grave de saúde pública em municípios da mesma região. Martins et al. (2004) verificaram 32,1% de níveis de retinol insuficientes em 607 crianças entre 6 e 60 meses no ano de 1998, no estado de Sergipe. Vasconcelos e Ferreira (2007), em um grupo de 652 crianças com menos de 60 meses de idade no estado de Alagoas, identificaram uma prevalência duas vezes maior do que o valor estabelecido pela OMS para considerar a DVA como problema grave de saúde pública.

Na região Norte, os dados são escassos. Alencar et al. (2002), estudaram uma amostra de crianças entre 2 a 5 anos no estado do Amazonas e não encontraram sinais clínicos, apesar de haver uma prevalência de 25% de DVA subclínica.

Na região Sudeste, Ramalho et al. (2001) registraram a prevalência de 34,3% em pré-escolares de 2 a 5 anos no município do Rio de Janeiro. Santos et al. (2005) verificaram 29% na faixa etária de 6 a 14 anos no município de Cruzeiro Novo, Minas Gerais. No estado de São Paulo foram observadas prevalências que variam de 17,6% em Campinas (GONÇALVES CARVALHO, 1995) a 30% em outros sete municípios (SOUZA, 1998).

Em Ribeirão Preto, Favaro et al. (1986), estudando crianças com idades entre 2 a 8 anos, observaram 48,8% de prevalência de níveis séricos de retinol considerados deficientes. Neste mesmo município, mais especificamente na comunidade onde se pretende desenvolver o presente trabalho, Ferraz et al observaram prevalência de 21,4% em lactentes (2000) e de 74,5% de DVA em pré-escolares (2004); Custódio et al. (2009) observaram prevalência de DVA de 20,4% em escolares e Martins et al. (2010), em trabalho que estudou o binômio mãe e filho, prevalência de 66,1% de DVA subclínica em lactentes aos 3 meses.

### *1.5. A deficiência de vitamina A em adolescentes*

Os adolescentes não são classicamente considerados como grupo de risco e não estão incluídos sistematicamente em estudos investigativos e nem em programas de controle e combate à DVA. Ross (1998) justifica a existência de poucos estudos pela diminuição das taxas de mortalidade absoluta na adolescência. Olson (1984) não observou casos de DVA ao dosar as reservas hepáticas de retinol em autópsias de adolescentes até 15 anos, que foram a óbito por diversas causas.

Entretanto, Bloem (1996) apontou que a DVA entre adolescentes tem implicações em saúde pública no que se refere à mortalidade e anemia e interroga o impacto sobre a morbidade e crescimento.

Alguns estudos realizados na última década têm apontado carência de vitamina A entre adolescentes em diferentes países (RAMALHO et al, 2004). Um estudo transversal realizado entre meninas operárias em uma fábrica de roupas em Bangladesh com idades entre 12 e 19 anos, (AHMED et al., 1997), observou que 56% apresentavam níveis de retinol sérico inferiores a 1,05  $\mu\text{mol/l}$ , sendo que 14% apresentavam níveis abaixo de 0,70  $\mu\text{mol/l}$ , verificando associação positiva do consumo de vegetais verdes escuros com o “*status*” de vitamina A.

Adolescentes entre 16 a 20 anos em Valência, na Espanha, foram investigados acerca de sua dieta habitual com evidências de que o consumo de vitamina A era inadequado para suprir as necessidades nutricionais, bem como de outros micronutrientes. A adolescência foi considerada pelo estudo como sendo período de alto risco para carência nutricional devido às alterações de estilo de vida adotadas tais como hábitos alimentares, fumo e consumo de álcool (FARRÉ et al., 1999).

Neuhouser et al (2001) com base em dados do Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) encontraram baixos níveis de retinol sérico em adolescentes obesos entre 12 e 19 anos de idade quando comparados ao grupo-controle de adolescentes sem obesidade; os autores destacaram a escassez de dados referentes a esta faixa etária.

Goyle e Prakash (2009) encontraram 49,1% de prevalência de baixos níveis de retinol em 111 meninas indianas entre 10 e 15 anos.

No Brasil, Ramalho et al (2004), estudando escolares e adolescentes na Favela da Maré no Rio de Janeiro, observaram baixos níveis de retinol sérico em 11,98% entre escolares de 7 a 10 anos e de 7,92% em adolescentes com idade entre 10 a 17 anos.

Em Ribeirão Preto, estudo transversal realizado com adolescentes migrantes cortadores de cana aos doze anos de idade evidenciou consumo insuficiente de vitamina A e de outros micronutrientes na dieta, a partir de dados obtidos através de inquérito nutricional. Observou-se que a média do consumo de vitamina A e outros micronutrientes nesta população eram equivalentes a dois terços do recomendado pela FAO (Food and Agricultural Organization)/ WHO (DESAI et al., 1984).

Desse modo, novos estudos que ajudem a definir o perfil epidemiológico entre os adolescentes certamente contribuirão para a melhor compreensão da DVA nesta faixa etária.

## **1.6. O diagnóstico da DVA**

A OMS (1996) propôs que o diagnóstico da DVA possa ser feito por meio de alguns indicadores, a saber:

- citológicos: exame da impressão conjuntival;
- fisiológicos: avaliando o comprometimento da visão com prova de adaptação rápida ao escuro e tempo de restauração da visão, avaliando a função dos bastonetes retinianos;
- dietéticos: obtidos a partir de inquéritos qualitativos e quantitativos;
- bioquímicos: dosagem de retinol sérico e da proteína ligadora do retinol (RBP) no plasma ou na secreção lacrimal e os métodos de resposta à dose: RDR, MRDR e o +S30DR (OLSON, 1991; WHO, 1996; FERRAZ et al., 2004; MATTOS et al., 2007; MILAGRES et al., 2007; WEFFORT et al., 2009b).

A biópsia hepática é o método ideal de avaliação dos estoques de vitamina A no organismo, porém é eticamente impraticável a sua utilização para o diagnóstico tanto na prática clínica quanto em populações.

Uma alternativa é a utilização dos métodos de resposta à dose, que parte do princípio de que a proteína transportadora de retinol, a RBP, continua sendo produzida e acumulada no fígado mesmo em situações de DVA.

Quando administrada uma dose padrão de retinol, o excesso de RBP acumulado no fígado é liberado sob a forma de holo-RBP (retinol ligado à RBP). Comparando os níveis séricos de retinol dosados antes e após a suplementação com vitamina A, observa-se um aumento superior a 20% na segunda amostra de sangue de indivíduos com DVA, causado pela liberação na corrente sanguínea do excesso de RBP (ligado em uma proporção equimolar com o retinol) acumulado no fígado.

Os métodos de resposta à dose, portanto, avaliam indiretamente as reservas hepáticas de retinol. Dentre eles, o RDR é considerado o “padrão-ouro”, identificando deficiências marginais de vitamina A (RUSSEL, 1983; FLORES et al, 1984).

O exame consiste na dosagem de retinol sérico em jejum, seguida imediatamente pela suplementação com retinol, em geral na forma de palmitato. Após um período de cinco horas realiza-se novamente a dosagem de retinol. O aumento igual ou maior do que 20% nos níveis de retinol sérico na segunda coleta, quando comparado à primeira, indica reservas hepáticas de vitamina A diminuídas (FLORES et al, 1984; FUJITA et al, 2009).

Flores et al (1984) sugeriram que o RDR pudesse ser utilizado em pesquisas de campo para diagnosticar populações em risco de DVA e para avaliar os resultados de programas de erradicação. Estudando a prevalência de DVA em 93 crianças com idade entre um ano e meio e sete anos em Recife (PE), os níveis séricos de retinol em jejum foram dosados antes da suplementação com 200.000 UI de palmitato de retinil e 30, 120 e 180 dias após a administração da referida suplementação, cuja dose é recomendada pela OMS para o tratamento da DVA.

Observaram um aumento significativo da média e da mediana após 30 dias da suplementação e em seguida, uma redução a níveis próximos aos valores pré-suplementação após 120 dias e ainda menores após 180 dias.

Baseado nestas observações, o aumento nos níveis de retinol acima de 20% após 30- 45 dias da suplementação, na dose recomendada para o tratamento da DVA,



quando comparado aos níveis pré-suplementação, ocorre pela formação do complexo holo-RBP e indica positividade ao exame +S30DR (FLORES et al, 1984; OMS, 1995).

O estudo de Flores et al (1984), levando em conta a observação de que o retinol sérico declinou após 120 dias a níveis próximos aos da pré-suplementação, propõe ainda que o intervalo de administração da suplementação de vitamina A ideal seja de quatro meses, e ao invés do intervalo de seis meses habitualmente recomendado pela OMS como intervalo entre as doses de tratamento da DVA.

### **1.7. Estratégias para controle da DVA**

Dentre as estratégias para controle da DVA, incluem-se a suplementação pela fortificação dos alimentos, como a do açúcar em El Salvador, Guatemala e Honduras (MORA et al., 1998). A estratégia de suplementação com a vitamina A durante as campanhas de imunização tem sido adotada em diversos países, inclusive no Brasil (WHO, 1998; BRASIL, 2004).

No entanto, em um ensaio clínico duplo-cego realizado em Bangladesh, não foi observada diferença nas mortalidades materno, fetal e infantil entre grupos de mães de 13 e 45 anos de idade que receberam palmitato de retinol ou  $\beta$ -caroteno ou ainda, placebo do primeiro trimestre de gestação até a 12<sup>a</sup>. semana pós-parto (WEST et al, 2011).

O Banco Mundial lista esta medida como uma das intervenções médicas de maior custo-efetividade (WORLD BANK, 1994; RAMALHO, 2002). Sem a suplementação, populações de países em desenvolvimento onde as fontes de vitamina A são predominantemente de origem vegetal não são capazes de manter um “*status*” adequado de VA (SOMMER, DAVIDSON, 2002; RAMAKRISHNAN, DARNTON-HILL, 2010).

Calcula-se que programas de intervenção nutricional, ainda que não integrados a outros programas em saúde e nutrição, possam evitar, a cada ano, a morte de 2,5 milhões de crianças e salvar da cegueira nutricional irreversível outras 500 mil. Estes programas previnem ainda, a síndrome de deficiência imunológica nutricional em quase

um bilhão de pessoas, segundo prevalência anual estimada (RAMALHO et al., 2002, DE AZEVEDO PAIVA et al, 2010).

## 2. Justificativa da Proposição

Como já citado anteriormente, a DVA é um problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Diante de seus efeitos adversos à saúde, torna-se urgente reconhecer populações de risco, a fim de se tomar decisões efetivas no combate a esta carência nutricional. Poucos são os estudos na literatura nacional e internacional acerca da prevalência em adolescentes, visto que esta faixa etária não é classicamente considerada grupo de risco para DVA.

Estudos anteriores na comunidade onde será realizado o estudo observaram elevadas taxas de DVA entre lactentes e puérperas (FERRAZ et al., 2000; MARTINS et al. 2010), pré-escolares (FERRAZ et al., 2004) e escolares (CUSTÓDIO et al., 2009).

Diante desta realidade, levantou-se a hipótese de serem observadas importantes taxas de DVA entre os adolescentes. Considerando que a quantidade de vitamina A preconizada pela OMS para diagnóstico da DVA através do teste +S30DR, apresenta risco potencial de teratogenicidade e diante da impossibilidade em assegurar que participantes do sexo feminino não estivessem grávidas no momento da coleta, bem como de que não engravidariam nos cento e vinte dias seguintes à ingestão do palmitato de retinil, optou-se por avaliar o status da vitamina A exclusivamente entre os adolescentes do sexo masculino desta comunidade (FLORES, 1984; GUILLONNEAU; JACQZ-AIGRAIN, 1997; CHAGAS et al., 2003).

Desta forma, foi objetivo deste trabalho conhecer a prevalência de DVA entre os adolescentes do sexo masculino e estudar a possível influência de alguns fatores clínicos e sócio-demográficos na DVA nesta população.

### 3. Objetivo

#### 3.1. *Objetivo Geral*

Estimar a prevalência da DVA entre os adolescentes do sexo masculino da comunidade atendida pelo CMSC Vila Lobato.

#### 3.2. *Objetivos Específicos*

- a) Estimar a prevalência da DVA entre adolescentes do sexo masculino com idade entre 10 anos completos e 19 anos incompletos, utilizando-se do teste +S30DR (“*serum 30-day dose response test*”).
- b) Avaliar o estado nutricional dos adolescentes participantes por meio de medidas antropométricas e sua associação com a DVA.
- c) Verificar a influência de variáveis sociodemográficas e clínicas sobre o “*status*” das reservas de vitamina A dos participantes do estudo.

## **4. Casuística e Metodologia**

### *4.1. Desenho do estudo*

Trata-se de um estudo descritivo transversal de prevalência.

### *4.2. Aspectos éticos*

Todos os dados foram coletados após esclarecimento dos objetivos e procedimentos do estudo aos participantes e a seus pais ou responsáveis legais, dos quais foi obtido o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), após a consentimento da participação do adolescente no estudo.

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (processo HCRP nº 6797/2009).

### *4.3. Local de estudo*

Os dados foram colhidos entre adolescentes do sexo masculino da comunidade atendida pelo serviço de Pediatria do CMSC Vila Lobato, unidade de atenção primária à saúde localizada no município de Ribeirão Preto (SP) e ligada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), por um convênio firmado entre o Hospital das Clínicas da FMRP-USP e a Secretaria Municipal de Saúde.

### *4.4. Determinação da amostra*

A amostra foi calculada levando-se em conta que a população total de Ribeirão Preto estimada pelo DATASUS (com base no censo do IBGE de 2000) para o ano de 2009 era de 563.107 habitantes. A proporção de adolescentes entre 10-19 anos de idade no município era de 82.336 habitantes (14,62%).

Estimou-se que a população da área abrangida pelo CMSC Vila Lobato para o ano de 2009 fosse de 17.372 habitantes, segundo dados fornecidos pela Secretaria Municipal de Saúde, Divisão de Planejamento em Saúde. Assim sendo, aplicando-se o percentual de adolescentes entre 10-19 anos da cidade de Ribeirão Preto (14,62%) a esta comunidade, obteve-se uma população de 2.562 adolescentes.

O tamanho amostral foi calculado estimando uma prevalência de DVA na comunidade de 20% e em um valor de precisão de 5%; desta forma, chegou-se ao número de 233 adolescentes; considerando ainda que a distribuição entre os sexos é mais ou menos igualitária (50% de homens e 50 % de mulheres), com pequenas diferenças locais, a amostra calculada é de 117 adolescentes do sexo masculino. Para finalizar, foi adicionado 20% visando compensar prováveis perdas, obtendo-se uma amostra final de 140 adolescentes do sexo masculino.

A caracterização social da população local foi realizada por Ferraz et al. (2004), observando que a renda *per capita* das famílias é de US\$ 115,21/mês (mediana US\$ 86,00/mês) e que 53,7% das mães e 58,7% dos pais não haviam completado o ensino fundamental. Infere-se a partir destes dados que quase a totalidade da população objeto do estudo provavelmente frequenta as escolas públicas da região e, portanto, a pesquisa foi também divulgada nestas escolas.

#### 4.5. *Crêterios de inclusão*

A popula o de estudo é composta por adolescentes do sexo masculino (10 anos completos a 19 anos incompletos) residentes na área atendida pelo CMSC Vila Lobato e que não se incluam nos grupos descritos no item “cr terios de exclusão ” deste projeto.

#### 4.6. *Crêterios de não inclusão*

Adolescentes do sexo masculino, portadores de doenças cr nicas que comprometam o estado nutricional.

Adolescentes do sexo feminino, devido ao risco potencial de teratogenicidade causada por doses elevadas de retinol. Diante da dificuldade não apenas de excluir o diagnóstico de gravidez no momento em que ocorre a suplementação, mas também de garantir que não ocorra concepção em um período de até 120 dias (período em que os níveis de retinol retornam a valores próximos   pr -suplementação), optou-se pela realização da pesquisa apenas em adolescentes do sexo masculino (FLORES, 1984; GUILLONNEAU; JACQZ-AIGRAIN, 1997; CHAGAS et al., 2003) .

#### 4.7. *Crêterios de exclusão*

Adolescentes que não compareceram à segunda coleta de sangue foram excluídos do estudo.

#### 4.8. *Materiais e Métodos*

*Seleção dos participantes.* Os adolescentes do sexo masculino foram incluídos   medida que compareciam por demanda espontânea ao CMSC Vila Lobato e aceitavam participar da pesquisa, após a anuência de seus pais ou responsáveis legais. Eram, então, orientados a realizar a coleta de sangue, na data aprezada. A pesquisa foi divulgada entre matriculados nas escolas estaduais da região da área atendida pelo CMSC Vila Lobato, em Ribeirão Preto. Todos os participantes residiam na área geográfica estudada.

Por meio da direção da Escola Estadual Professor Walter Ferreira estabeleceu-se contato com os adolescentes da escola e com seus pais ou responsáveis. Durante reuniões de pais e mestres, em palestras aos alunos e professores e por meio de

contatos telefônicos foram explicados aos pais ou responsáveis legais pelo adolescente os objetivos do trabalho e os procedimentos a que seriam submetidos os participantes do estudo. Aqueles que concordaram com a participação do menor sob sua guarda assinaram o TCLE aprovado pelo CEP, conforme especificado no item 4.2. deste trabalho. Duas outras escolas da região não permitiram a divulgação da pesquisa entre os alunos.

*Detecção da DVA através do método +S30DR.* O método consiste na coleta de uma amostra de sangue (5 ml) para dosagem dos níveis de retinol sérico imediatamente antes ( $T_0$ ) e outra, 30-45 dias após ( $T_1$ ) a suplementação com 200.000 UI de palmitato de retinil (Arovit® - Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos) administrados por via oral. As coletas foram realizadas no CMSC de Vila Lobato.

Para cálculo do +S30DR, aplica-se a fórmula  $(T_1 - T_0 / T_1) \times 100$ . Resultados individuais  $\geq 20\%$  indicam baixas reservas hepáticas de vitamina A (WHO, 1996). Todas as coletas de amostras de sangue para a dosagem do retinol sérico foram realizadas pela manhã, após jejum mínimo de 6 a 8 horas. Salienta-se que a dose de palmitato de retinil utilizada para a realização do teste é segura, conforme estabelecido pela OMS (WHO, 1996), e que efeitos colaterais são muito raros (BAHL et al., 2002). Os efeitos colaterais mais comumente relatados são vômitos e cefaléia que cedem espontaneamente ou com uso de analgésicos comuns.

Ferraz et al (2003) relataram que 1,1% (2/188) dos pré-escolares apresentaram episódios de cefaléia (autolimitada, cedendo espontaneamente sem deixar seqüelas neurológicas) referidos pelos pais até 24 horas após a suplementação com a vitamina A, aparentemente sem qualquer outra causa para o sintoma. Os resultados dos exames foram informados aos pais ou responsáveis em retorno posterior do adolescente agendado na unidade de saúde.

A dosagem dos níveis de retinol sérico foi realizada pelo método da cromatografia líquida de alta performance (“*high performance liquid chromatography*” - HPLC), que é preferencialmente recomendado pela OMS por apresentar melhor sensibilidade e especificidade que outros métodos, como a fluorescência e a espectrofotometria. A cromatografia baseia-se no princípio de que as moléculas possuem pesos moleculares e cargas elétricas de superfície diferentes, e, portanto,



percorrem em tempos diferentes uma coluna contendo partículas eletricamente carregadas (ARNAULD, 1991; CRAFT, 1996; WHO, 1996; GUNDERSEN, BLOMHOFF, 2001; FERRAZ, 2004; FUJITA et al., 2009).

A técnica realizada seguiu o seguinte protocolo de determinação de retinol, alfa-tocoferol e beta-caroteno em amostras biológicas por HPLC<sup>2</sup>:

**Dados técnicos:**

Coluna Tipo ODS (C18) de 25 cm por 4.6 mm

Fluxo de 1.0 ml por minuto

Fase móvel: Acetonitrila/Diclorometano/Metanol (70/20/10)

Deteção UV/Vis: Retinol = 325, -tocoferol = 292, -caroteno = 450

Preparo da amostra :

**PLASMA:** Pipetar 0,5 ml de soro ou plasma em 1 ml de etanol absoluto e agitar bem. Pipetar em seguida 1 ml de n-hexano e agitar por 2 minutos. Centrifugar por 10 minutos. Retirar 0,5 ml do sobrenadante (n-hexano) e secar cuidadosamente sob nitrogênio. Ressuspender a amostra em 0,5 ml de fase móvel, agitar e injetar no HPLC. Dados em  $\mu\text{mol/L}$ .

O aparelho utilizado para a análise das amostras foi um cromatógrafo Shimadzu (Japan), modelo LC9, de coluna tipo C18 (OD5) (25 cm x 0,46 cm) que realiza a leitura em um comprimento de onda de 325 nm da quantidade de retinol presente na amostra. Tal quantidade é dada por um “pico” num cromatograma e comparado com um padrão previamente já conhecido. O padrão externo de retinol utilizado nas dosagens foi o da marca Sigma (“*all-trans retinol*”). Além da realização da curva de calibração com padrão externo, foram realizados testes de reprodutibilidade e de recuperação<sup>2</sup>, não sendo utilizado padrão interno (FERRAZ et al., 2003).

As amostras de soro foram descongeladas e foram retirados 500  $\mu\text{l}$  para a dosagem do retinol sérico pelo HPLC. Para iniciar a extração das vitaminas

---

<sup>2</sup> Procedimento utilizado no Laboratório de Nutrição e Metabolismo da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, sob a coordenação do Prof. Dr. Alceu Afonso Jordão Júnior.

<sup>2</sup> No teste de reprodutibilidade, a amostra a ser dosada é quantificada várias vezes no cromatógrafo. No teste de recuperação, o padrão externo e a amostra a ser dosada são quantificados juntos. Em ambos os testes, verifica-se se está havendo grande variabilidade entre as dosagens (Arnaud et al. Simultaneous determination of retinol,  $\alpha$ -tocopherol and  $\beta$ -carotene in serum by isocratic high-performance liquid chromatography. **J. Chromatogr.**, Amsterdam, v.572, p.103-116, 1991).

lipossolúveis, adicionou-se 1 ml de metanol, agitando-se em seguida. Para continuar a extração, adicionou-se também 1 ml de N-hexano, agitando a solução por mais 2 minutos. A amostra foi centrifugada por 10 minutos a 5.000 rpm e, em seguida, retiraram-se 0,5 ml do N-hexano (sobrenadante), onde estavam as vitaminas lipossolúveis e secou-se a mistura em vapor de nitrogênio.

Para a leitura no HPLC, dissolveu-se novamente a mistura em 0,5 ml da fase móvel - eluente que é feito no próprio laboratório (70% de acetonitrila; 20% de diclorometano; 10% de metanol) - e injetou-se a solução para a leitura pelo cromatógrafo, já calibrado por uma mistura “padrão” de retinol, a um fluxo de 2 ml/min e mediu-se a quantidade de retinol na amostra num comprimento de onda de 325 nm, sendo mostrado no cromatograma fornecido pelo aparelho como um pico naquele comprimento de onda. O tempo total da corrida na coluna utilizada no cromatógrafo foi de 7 minutos (3 minutos e 25 segundos para a “saída” do retinol).

Para se ter o resultado final do retinol sérico, fez-se um cálculo através da “regra de três”, tomando por base a dosagem prévia do padrão usado (retinol puro). O limite de detecção do método é de 0,016  $\mu\text{mol/l}$  (ARNAUD et al., 1991).

*Dosagem da PCR.* Para se estudar a possível interferência de processos inflamatórios e/ou infecciosos nos resultados dos níveis de retinol, foram dosados os níveis séricos de proteína C reativa (PCR), proteína sintetizada pelos hepatócitos, usada como um marcador bioquímico de fase aguda de processos inflamatórios (WINKLES; LUNEC; DEVERILL FILTEAU, 1993; VELÁSQUEZ-MELÉNDEZ, 1994b; FUJITA et al., 2009).

Para tanto, durante a primeira coleta, uma alíquota de 5 ml de sangue foi destinada à dosagem sérica da PCR, totalizando um volume de 10 ml colhido na primeira coleta. A dosagem foi feita pelo método da turbidimetria (WINKLES et al., 1987; LEDUE et al., 1989).

*Avaliação do estado nutricional.* No momento da primeira coleta de sangue, as medidas antropométricas (peso e altura) foram aferidas para o cálculo do indicador estatura/idade e do índice de massa corporal (IMC), e o estado nutricional foi classificado segundo os pontos de corte propostos pela OMS (2007) e pelo SISVAN - Ministério da Saúde (2008), conforme especificados nas tabelas 2 e 3.

Tabela 2 – Pontos de corte de altura por idade estabelecidos para adolescentes:

| Valores críticos |             | Diagnóstico Nutricional |
|------------------|-------------|-------------------------|
| < Percentil 3    | < -2z score | Baixa estatura          |
| ≥ Percentil 3    | ≥ -2z score | Estatura normal         |
| ≥ Percentil 97   | ≥ +2z score | Alta estatura           |

Tabela 3 - Pontos de corte de IMC por idade estabelecidos para adolescentes

| Valores críticos                |                               | Diagnóstico Nutricional   |
|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| < Percentil 3                   | < -2z score                   | Baixo IMC para idade      |
| ≥ Percentil 3 e < Percentil 85  | ≥ Escore-z -2 e < Escore-z +1 | IMC adequado ou eutrófico |
| ≥ Percentil 85 e < Percentil 97 | ≥ Escore-z +1 e < Escore-z +2 | Sobrepeso                 |
| ≥ Percentil 97                  | ≥ Escore-z +2                 | Obesidade                 |

As medidas antropométricas dos adolescentes foram aferidas de acordo com as normas da OMS (1995), pela pesquisadora ou por pessoal treinado do corpo de enfermagem do CMSC Vila Lobato. Utilizou-se balança eletrônica digital da marca Filizola® com precisão de 100 gramas e antropômetro vertical de madeira com precisão de 0,5 cm. Os participantes foram pesados e medidos com roupas leves e descalços.

Os participantes que apresentavam febre ( $T_{\text{axilar}} \geq 38^{\circ} \text{C}$ , aferida com termômetro) ou diarreia (três ou mais episódios de fezes amolecidas; fezes amolecidas com presença visível de sangue à visão desarmada, independente do número de episódios em um período de vinte e quatro horas - BAQUI, et al, 1991) em um período de 15 dias anteriores da coleta da primeira amostra de sangue eram novamente agendados para realizarem o exame quinze dias após a resolução do quadro. A ocorrência de tais eventos após a primeira coleta não foi indicativo da suspensão da coleta da segunda amostra de sangue.

*Entrevista.* Realizada para verificar a possível associação de indicadores socioeconômicos e os níveis de retinol. A idade dos participantes foi calculada em meses e classificada em *menores de 14 anos* (< 168 meses) *maiores de 14 anos* ( $\geq$  168 meses) até 19 anos incompletos. . A cor da pele foi observada e categorizada em *branca, negra* ou *outra*.

Para verificar a possível associação entre o nível de escolaridade dos pais com a DVA, foi perguntado qual o último ano da série escolar cursado de forma completa e com sucesso pela mãe, pelo pai ou pelo responsável legal pelo adolescente. A resposta foi categorizada em *menos de oito anos completos com sucesso* ou *mais de oito anos completos com sucesso*.

A questão referente à quantidade de pessoas moradoras no domicílio foi categorizada em *até quatro pessoas* e *mais de quatro pessoas*.

Acerca da soma dos ganhos de todos os moradores do domicílio, incluindo a renda proveniente de salários, pensões, aluguéis de bens ou imóveis, “*tickets*” ou “*bolsas*” fornecidas pelo governo. O montante foi categorizado em até três salários mínimos e mais de três salários mínimos.

Vide apêndice A.

#### 4.9. *Análise estatística dos dados*

Para verificar a diferença entre as médias dos valores de retinol pré e pós-suplementação foi utilizado o teste t de Student. Na análise dos fatores de risco para a DVA, foi aplicada a metodologia de regressão logística, obtendo-se medidas de risco chamadas “*odds ratio*” (OR) e seus intervalos de confiança 95% (IC 95%).

O software utilizado foi o SAS 9.0.

## 5. Resultados

O cálculo amostral estimava a participação de 140 adolescentes. A pesquisa foi divulgada a um número consideravelmente maior, não apenas entre os atendidos regularmente no CMSC Vila Lobato, mas também entre estudantes de escolas da região em que estudam moradores da área, habitualmente atendidos em serviços ligados a planos de saúde.

Cem adolescentes do sexo masculino concordaram em participar da pesquisa, comparecendo à primeira coleta. Seus pais ou responsáveis autorizaram e assinaram o TCLE.

Deste total, 20 não compareceram no tempo aprazado para a segunda coleta e seus dados não foram incluídos no estudo. Da amostra prevista, previa-se um acréscimo de 20% (resultando 140 participantes ao final) ao número calculado inicialmente (117 adolescentes). A obtenção de 80 participantes equivale a 68,4% da amostra inicial.

Dos 80 adolescentes estudados, 43,8% (35/80) apresentaram teste +S30DR indicativos de baixas reservas hepáticas de VA.

A média dos níveis séricos de retinol pré-suplementação foi de 1,30  $\mu\text{mol/l}$  (desvio-padrão - DP - = 0,41). O valor mínimo pré-suplementação foi igual a 0,68  $\mu\text{mol/l}$ , enquanto o máximo foi igual a 2,70  $\mu\text{mol/l}$ . O valor da mediana foi de 1,29  $\mu\text{mol/l}$ .

A média pós-suplementação foi igual a 1,54  $\mu\text{mol/l}$  (DP = 0,41), com os valores mínimo e máximo pós-suplementação de 0,67  $\mu\text{mol/l}$  e 2,73  $\mu\text{mol/l}$ , respectivamente.

Houve diferença estatisticamente significativa entre as médias pré e pós-suplementação ( $p < 0,01$ ; teste “t” de Student). O valor da mediana foi de 1,48  $\mu\text{mol/l}$ . Estes valores, assim como os de primeiro e terceiro quartis, estão representados no gráfico 1.

Em 2,5 % dos participantes (2/80) os níveis séricos de retinol foram inferiores a 0,70  $\mu\text{mol/L}$  e 30% (24/80) apresentaram valores inferiores a 1,05  $\mu\text{mol/L}$ .

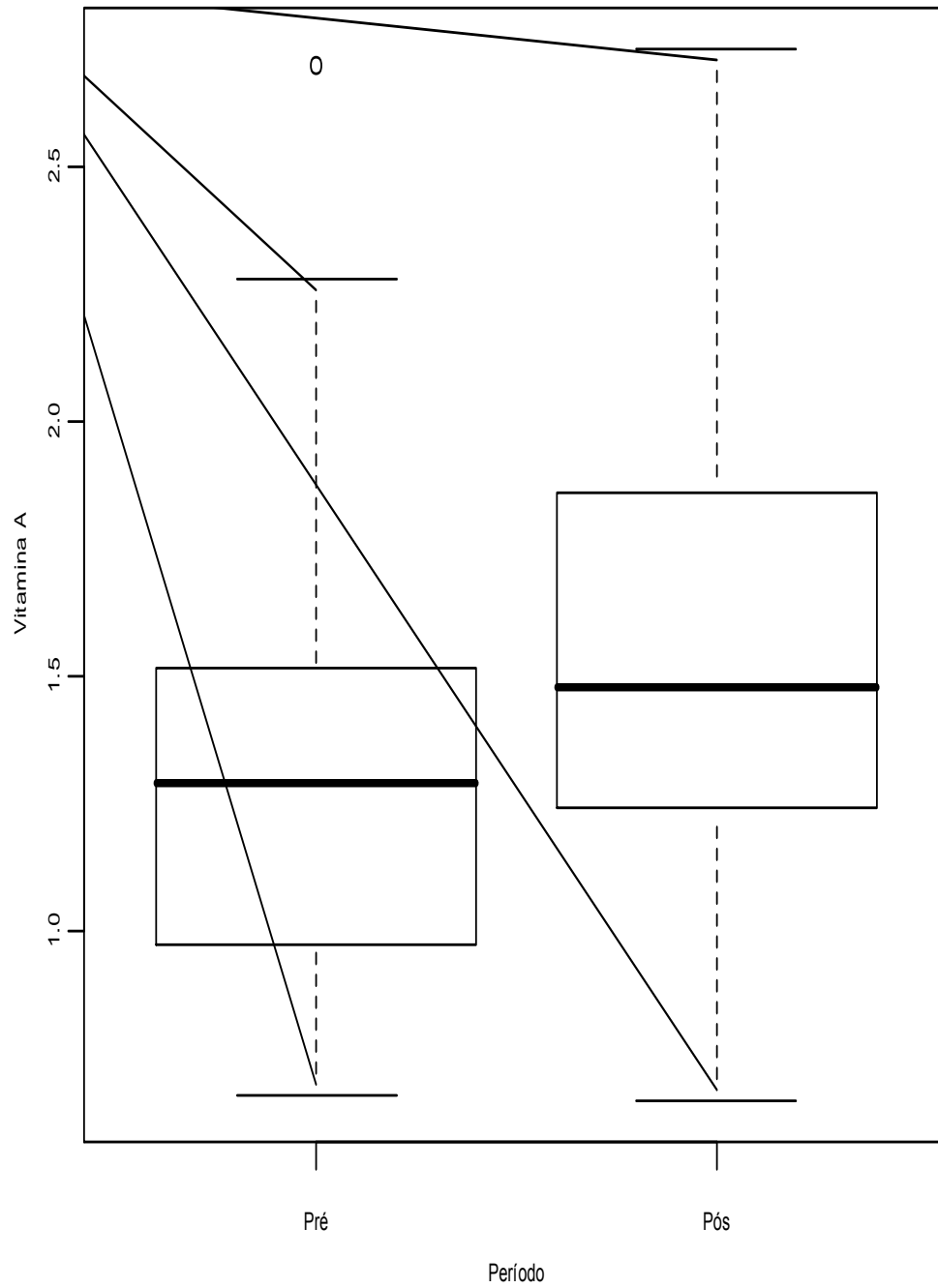


Gráfico 1 – Boxplot dos valores de retinol sérico pré e pós-suplementação com 200.000 UI de vitamina A de adolescentes do sexo masculino atendidos no CMSC de Vila Lobato (2009 -2010).

Observa-se diferença estatisticamente significativa entre as médias dos níveis séricos de retinol pré e pós-suplementação (1,30  $\mu\text{mol/l}$  e 1,54  $\mu\text{mol/l}$ , respectivamente;  $p < 0,01$ ), com deslocamento do polígono de frequências dos níveis séricos de retinol para "a direita" (gráfico 2).

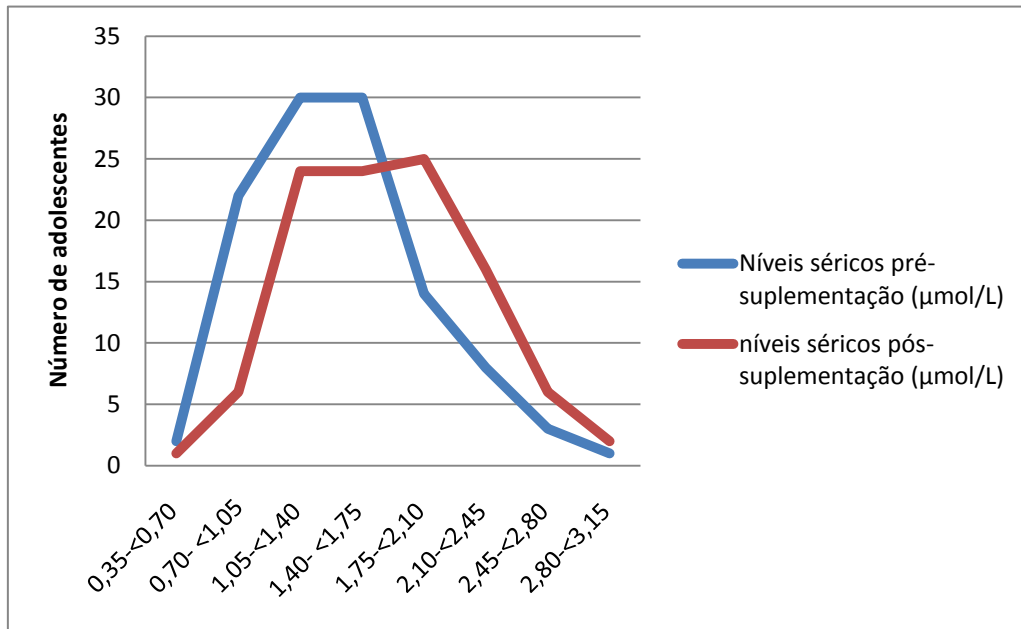


Gráfico 2– Polígono de frequências dos intervalos dos níveis séricos de retinol pré e pós-suplementação com 200.000 UI de palmitato de retinil por via oral em adolescentes entre 10 e 19 anos atendidos no CMSC Vila Lobato (2009-2010).

Observou-se que alguns adolescentes com níveis relativamente elevados de retinol sérico pré-suplementação ainda apresentavam resultados de +S30DR indicativos de DVA.

Para se verificar a melhor relação sensibilidade/especificidade para o +S30DR da população estudada e a partir dos níveis séricos de retinol pré-suplementação, construiu-se uma curva ROC (“receiver operating characteristic”). Como apenas dois adolescentes apresentavam retinol sérico menor que 0,70  $\mu\text{mol/l}$ , valor fixado pela OMS como ponto de corte para a classificação da DVA (WHO, 1996; de PEE & DARY, 2002), foi utilizado o valor de 1,05  $\mu\text{mol/l}$  como “padrão-ouro” para a definição de níveis inadequados de vitamina A na construção da curva ROC.

Observou-se que o ponto de corte de 20 % possui 79% de sensibilidade e 69% de especificidade, sendo o mais adequado para a população estudada (NEWMAN et al, 2007).

Em relação à distribuição das idades dos adolescentes, 62,5% (50/80) tinham entre 10 e 14 anos e 37,5% (30/80) tinham mais de 14 anos, até 19 anos incompletos, conforme exposto na Tabela 4.

Tabela 4 – Características sócio-econômicas dos adolescentes atendidos no CMSC de Vila Lobato (2009-2010)

|                                | Deficiência Vit. A |           | OR1* | IC 95% |      | OR2** | IC 95% |      |
|--------------------------------|--------------------|-----------|------|--------|------|-------|--------|------|
|                                | Sim                | Não       |      | LI     | LS   |       | LI     | LS   |
| <b>IDADE</b>                   |                    |           |      |        |      |       |        |      |
| ≤ 14 anos                      | 17(34.00)          | 33(66.00) | Ref  | Ref    | Ref  | Ref   | Ref    | Ref  |
| > 14 anos                      | 18(60.00)          | 12(40.00) | 2,92 | 1,14   | 7,42 | 3,46  | 0,13   | 9,21 |
| <b>COR</b>                     |                    |           |      |        |      |       |        |      |
| Branca                         | 17(39.53)          | 26(60.47) | Ref  | Ref    | Ref  | Ref   | Ref    | Ref  |
| Negra                          | 8(57.14)           | 6(42.86)  | 2,04 | 0,60   | 6,92 | 2,23  | 0,65   | 7,71 |
| Outra                          | 10(43.48)          | 13(56.52) | 1,18 | 0,42   | 3,28 | 1,21  | 0,43   | 3,39 |
| <b>ESCOLARIDADE MÃE</b>        |                    |           |      |        |      |       |        |      |
| > 8 anos                       | 19(44.19)          | 24(55.81) | Ref  | Ref    | Ref  | Ref   | Ref    | Ref  |
| Até 8 anos                     | 16(43.24)          | 21(56.76) | 0,96 | 0,40   | 2,33 | 0,96  | 0,40   | 2,36 |
| <b>ESCOLARIDADE PAI</b>        |                    |           |      |        |      |       |        |      |
| > 8 anos                       | 15(39.47)          | 23(60.53) | Ref  | Ref    | Ref  | Ref   | Ref    | Ref  |
| Até 8 anos                     | 17(48.57)          | 18(51.43) | 1,45 | 0,57   | 3,67 | 1,53  | 0,60   | 3,93 |
| Desconhece                     | 3(42.86)           | 4(57.14)  | 1,15 | 0,23   | 5,88 | 1,26  | 0,40   | 9,87 |
| <b>Nº PESSOAS NO DOMICÍLIO</b> |                    |           |      |        |      |       |        |      |
| Até 4                          | 15(39.47)          | 23(60.53) | Ref  | Ref    | Ref  | Ref   | Ref    | Ref  |
| Mais de 4                      | 20(47.62)          | 22(52.38) | 1,39 | 0,57   | 3,39 | 1,38  | 0,57   | 3,38 |
| <b>RENDA DA FAMÍLIA</b>        |                    |           |      |        |      |       |        |      |
| Até 3 mínimos                  | 24(46.15)          | 28(53.85) | Ref  | Ref    | Ref  | Ref   | Ref    | Ref  |
| Acima de 3                     | 11(39.29)          | 17(60.71) | 0,76 | 0,29   | 1,92 | 0,79  | 0,31   | 2,02 |

\* "odds ratio"; \*\* "odds ratio" ajustado pelo valor da PCR



Entre os participantes, 53,4% (43/80) eram brancos, 14,5% (17/80) eram negros enquanto as categorias parda e amarela, somando 28,7% foram reclassificadas como outras. Não houve associação desta variável com a DVA.

Observou-se quanto à escolaridade dos pais dos adolescentes, que 53,7% (43/80) das mães tinham mais de oito anos de estudos completados com sucesso e 46,2% (37/80) tinham até oito anos de escolaridade. Quanto aos pais, 47,5% (38/80) tinham mais de oito anos de estudo e 43,7% (35/80), até oito anos de estudo completos; três participantes (3,7%) não sabiam informar a escolaridade paterna (Tabela 4).

Em relação ao número de pessoas vivendo em um mesmo domicílio, viviam em residências com até quatro pessoas, 47,5%, (38/80) dos adolescentes; os demais, 52,5% (42/80), viviam em domicílios com mais de quatro pessoas (Tabela 4).

A renda familiar de 65,0% (52/80) dos adolescentes era inferior a três salários mínimos e de 35,0% (28/80), superior a três salários mínimos mensais (Tabela 4).

A proteína C reativa foi positiva em 5% (4/80) dos adolescentes com DVA e em 3,7% daqueles sem DVA. Foi negativa em 38,7% (31/80) dos participantes com DVA e em 52,5% daqueles sem DVA.

Um dos participantes (1,25%) com DVA referiu ter apresentado diarreia segundo os critérios definidos neste trabalho dentro do período de 15 dias que antecederam a coleta, não apresentando, porém, o quadro durante o exame (Tabela 5).

Não houve relato de febre segundo a definição de critérios deste estudo pelos adolescentes. (Tabela 5).

A classificação do estado nutricional mostrou que 65% (52/80) dos adolescentes eram eutróficos, 17,5% (14/80) apresentavam sobrepeso e 17,5% (14/80) eram obesos (Tabela 5).

Em relação aos dados antropométricos, 90,0% (72/80) dos adolescentes apresentavam altura normal para idade, enquanto 7,5% (6/80) apresentavam alta estatura e 2,5% (2/80), baixa estatura (Tabela 5).

Tabela 5 – Variáveis clínicas e sua associação com a deficiência de vitamina A em adolescentes atendidos no CMSC de Vila Lobato

|                    | Deficiência Vit. A |           | OR1  | IC 95% |       | OR2  | IC 95% |       |
|--------------------|--------------------|-----------|------|--------|-------|------|--------|-------|
|                    | Sim                | Não       |      | LI     | LS    |      | LI     | LS    |
| <b>PCR</b>         |                    |           |      |        |       |      |        |       |
| < 0,5              | 31(42.47)          | 42(57.53) | Ref  | Ref    | Ref   | *    | *      | *     |
| >= 0,5             | 4(57.14)           | 3(42.86)  | 1,80 | 0,37   | 8,66  | *    | *      | *     |
| <b>DIARRÉIA</b>    |                    |           |      |        |       |      |        |       |
| Sim                | 1(33.33)           | 2(66.67)  | Ref  | Ref    | Ref   | Ref  | Ref    | Ref   |
| Não                | 34(44.16)          | 43(55.84) | 1,58 | 0,14   | 18,18 | 1,90 | 0,15   | 23,59 |
| <b>FEBRE</b>       |                    |           |      |        |       |      |        |       |
| Sim                | 0(0.00)            | 0(0.00)   | Ref  | Ref    | Ref   | Ref  | Ref    | Ref   |
| Não                | 35(43.75)          | 45(56.25) | *    | *      | *     | *    | *      | *     |
| <b>Z-SCORE IMC</b> |                    |           |      |        |       |      |        |       |
| Eutrofia           | 23(44.23)          | 29(55.77) | Ref  | Ref    | Ref   | Ref  | Ref    | Ref   |
| Sobrepeso          | 7(50.00)           | 7(50.00)  | 1,26 | 0,39   | 4,11  | 1,09 | 0,31   | 3,84  |
| Obesidade          | 3(30.00)           | 7(70.00)  | 0,54 | 0,13   | 2,32  | 0,52 | 0,12   | 2,26  |
| Desnutrição        | 2(50.00)           | 2(50.00)  | 1,26 | 0,17   | 9,65  | 1,29 | 0,17   | 9,88  |
| <b>Z-SCORE ALT</b> |                    |           |      |        |       |      |        |       |
| Estatura normal    | 30(41.67)          | 42(58.33) | Ref  | Ref    | Ref   | Ref  | Ref    | Ref   |
| Baixa estatura     | 1(50.00)           | 1(50.00)  | 1,40 | 0,08   | 23,28 | 1,47 | 0,09   | 24,47 |
| Alta estatura      | 4(66.67)           | 2(33.33)  | 2,80 | 0,48   | 16,28 | 2,70 | 0,46   | 15,84 |

\*Odds

\*\*Odds ratio ajustado pelo valor da PCR

Um dos participantes apresentou três episódios de vômitos nas 24 horas seguintes à suplementação com vitamina A. Tratou-se de quadro autolimitado, sem outras causas aparentes, que cedeu espontaneamente, não sendo relatado novamente em consultas subseqüentes. Durante o período, o adolescente fez uso de sais de reidratação oral.

Para verificar se as variáveis estudadas seriam fatores de risco para DVA nesta população, foi aplicada a metodologia de regressão logística, obtendo-se o “odds ratio”

(OR) e seus respectivos intervalos de confiança com 95% de confiabilidade (IC 95%). Os resultados são apresentados nas tabelas 4 e 5.

Cada variável foi ajustada pela PCR, por ser esta variável capaz de influenciar a relação entre as demais e os níveis da vitamina A, tentando-se, assim, controlar o seu efeito de possível variável de confusão.

Nenhuma das variáveis analisadas se mostrou associada à DVA. Ter mais de 14 anos mostrou associação à maior chance de apresentar DVA, porém esta associação não se manteve após o ajuste pela PCR (Tabela 4).

## 6. Discussão

O objetivo deste estudo foi verificar a prevalência de DVA utilizando o exame +S30DR em adolescentes do sexo masculino com idades entre 10 anos completos e 19 anos incompletos, atendidos em uma Unidade Básica de Saúde.

Sabe-se que a DVA é um importante problema de saúde pública nos países em desenvolvimento, contribuindo para o aumento da mortalidade e da morbidade, principalmente por doenças infecto-contagiosas como sarampo e diarreia. Níveis séricos reduzidos de vitamina A associam-se também ao retardo do crescimento, queratinização de epitélios e comprometimento do sistema imune (WHO, 1996; SOMMER; WEST, 1996; WEST JR.; 2002; BLACK, 2003; FERRAZ et al., 2004; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009; DE AZEVEDO PAIVA, 2010).

Os adolescentes não são considerados como uma população de risco para DVA e poucos trabalhos na literatura estudam esta faixa etária. Alguns trabalhos demonstram que os níveis séricos de retinol são maiores quanto maior a idade da criança. Porém, sabe-se que durante a adolescência há um aumento das necessidades metabólicas devido ao crescimento intenso, ao desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e da capacidade reprodutiva, fenômenos que aumentam o consumo de vitamina A; em consequência à variação hormonal, também há aumento da demanda de vitamina A no sexo feminino durante o ciclo menstrual (LEWIS et al, 1990; BRABIN, BRABIN, 1992; ZEFERINO et al, 2003).

A dosagem sérica de retinol é o método recomendado pela OMS e o mais utilizado em pesquisas para o diagnóstico de DVA em populações. Entretanto, os níveis séricos de retinol sofrem influência da quantidade de proteína presente na dieta e do mecanismo pelo qual a vitamina A é “reciclada” pelo organismo durante o seu metabolismo. Por se tratar de um nutriente de depósito, se mantém em níveis normais mesmo em quadros iniciais de depleção.

Sabe-se que a dosagem sérica de retinol apresenta boa correlação com as reservas do organismo quando os resultados são inferiores a 0,70  $\mu\text{mol/L}$  ou superiores

a 1,05  $\mu\text{mol/L}$ , porém tem valor limitado em diagnosticar a DVA em valores intermediários (UNDERWOOD, 1980; KELLEHER & LÖNNERDAL, 2001).

Visando contornar as limitações da dosagem isolada do retinol, foram desenvolvidos os métodos de resposta dos níveis séricos após a administração de uma dose padrão de vitamina A. Estes métodos, conhecidos como “métodos de resposta à dose”, estimam indiretamente as reservas hepáticas de vitamina A. Baseiam-se no princípio de que a proteína RBP, transportadora da vitamina A, continua a ser produzida no fígado mesmo durante estados carenciais.

Diante da administração de vitamina A, seja medicamentosa ou pela dieta, o excesso de RBP é liberado na corrente sanguínea ligado ao retinol em concentrações equimolares, promovendo um aumento dos níveis pós-suplementação quando comparados aos níveis pré-suplementação (AMÉDÉE-MANESME et al., 1984; FLORES et al., 1984; AMÉDÉE-MANESME et al., 1987).

Na comunidade em que foi realizado o presente estudo foi demonstrada anteriormente a prevalência de DVA em outras faixas etárias (FERRAZ et al, 2000; FERRAZ et al, 2004; CUSTÓDIO et al, 2009; MARTINS et al, 2010).

Dos cem participantes que realizaram a primeira coleta, vinte não compareceram à segunda coleta. Utilizando o método +S30DR, encontrou-se 43,75% (35/80) de prevalência de DVA entre adolescentes do sexo masculino. Observou-se ainda que alguns participantes, mesmo com valores relativamente elevados de retinol sérico pré-suplementação, apresentavam resultados de +S30DR indicativos de DVA.

Dos 80 participantes do estudo, 56 (70%) tiveram valores de retinol sérico pré-suplementação acima de 1,05  $\mu\text{mol/L}$ . Dentre eles, 17 (30,3%) apresentaram o teste +S30DR positivo, demonstrando que apesar do nível sérico ser considerado adequado, eles ainda poderiam apresentar baixas reservas hepáticas de vitamina A.

Observando-se que alguns adolescentes com níveis de retinol séricos normais ainda apresentavam testes +S30DR compatíveis com baixas reservas hepáticas de DVA, levantou-se a hipótese de que a utilização do ponto de corte de 20% proposto por Flores et al (1984) poderia não ser o mais adequado para adolescentes, considerando ainda que o +S30DR foi elaborado originalmente para a detecção de DVA em pré-escolares (FLORES et al, 1984; WHO, 1996).

Desta forma, construiu-se uma curva ROC (“receiver operating characteristic”) para tentar estabelecer um novo ponto de corte que representasse a melhor relação sensibilidade/especificidade para o +S30DR nesta faixa etária.

Para a construção da curva ROC, definiu-se como DVA aqueles participantes que possuísem níveis séricos de retinol inferiores a 1,05  $\mu\text{mol/l}$ , visto que vários autores defendem este valor como o mais apropriado para considerar como adequados os níveis de vitamina A em populações com bom estado nutricional (SOMMER, DAVIDSON, 2002).

No entanto, após a construção da curva ROC, observou-se que o ponto de corte de 20% manteve-se como o que apresentava melhor relação entre especificidade e sensibilidade para a população estudada. Tal resultado foi diferente do encontrado por Ferraz et al (2004), em estudo que verificou a prevalência de DVA utilizando o +S30DR em pré-escolares também residentes na área atendida pelo CMSC Vila Lobato. Construindo a curva ROC, o estudo de Ferraz et al (2004), mostrou que o valor de 45% seria o ponto de corte mais adequado para a população estudada.

Por apresentar uma boa sensibilidade e utilizar uma dose de vitamina A que possibilita a correção, de uma forma segura, dos níveis séricos de retinol em indivíduos deficientes, conforme observado pelo desvio do polígono de frequências (gráfico 2) e não se observando níveis considerados tóxicos, acredita-se que o +S30DR seja um teste útil para a detecção da DVA em adolescentes. Entretanto, reconhece-se a necessidade de mais estudos para corroborem esta hipótese.

Verificou-se que 2,5% (2/80) dos adolescentes apresentaram níveis de retinol sérico pré-suplementação  $\leq 0,70 \mu\text{mol/l}$ , enquanto 1,25% (1/80) tiveram valores abaixo deste ponto de corte após a suplementação.

Considerando como ponto de corte o valor de 1,05  $\mu\text{mol/l}$  observa-se 30% (24/80) de prevalência de DVA na dosagem pré-suplementação e 8,75% (7/80) após a suplementação. Tal achado mostra que a suplementação oral com 200.000 UI de palmitato de retinol contribuiu de forma positiva para a mudança do “*status*” de vitamina A da população estudada. Verifica-se que houve diferença estatisticamente significativa entre estas duas prevalências ( $p$ -valor  $<0,01$ ; teste binomial para comparação de duas proporções).

A prevalência de DVA obtida através do teste +S30DR possui valor mais próximo à verificada pela dosagem de retinol utilizando como ponto de corte 1,05  $\mu\text{mol/l}$  (30%) do que àquela observada com o ponto de corte de 0,70  $\mu\text{mol/l}$  (2,5%); tal achado também foi observado por Ferraz et al. (2004) trabalhando na mesma comunidade com pré-escolares.

No presente estudo observou-se diferença estatisticamente significativa entre as médias dos níveis séricos de retinol pré e pós-suplementação (1,30  $\mu\text{mol/l}$  e 1,54  $\mu\text{mol/l}$ , respectivamente;  $p < 0,01$ ), mostrando-se mais uma a contribuição da suplementação oral com 200.000 UI de palmitato de retinol modificando o “*status*” de vitamina A da população estudada.

Ahmed et al (2005), estudando adolescentes do sexo masculino entre 10 e 16 anos de idade em Bangladesh, verificaram uma média de níveis de retinol sérico iguais aos encontrados na pré-suplementação do presente estudo (1,30  $\mu\text{mol/l}$ ).

Vítolo et al (2004), em trabalho realizado com estudantes da rede privada de ensino do município de São Paulo com idade entre 10 e 19 anos, observaram médias de 1,40  $\mu\text{mol/L}$  para meninos e 1,38  $\mu\text{mol/L}$ , para meninas; estes valores estão muito próximos aos verificados pelo NHANES III, no qual os valores médios de retinol sérico verificados para crianças de 9 a 13 anos de idade do sexo masculino e feminino foram, respectivamente, 1,43  $\mu\text{mol/L}$  e 1,40  $\mu\text{mol/L}$ .

Em estudo brasileiro, Ramalho et al, (2004) encontraram uma média de 1,66  $\mu\text{mol/L}$  em estudantes com idades entre 7 e 17 anos na Favela da Maré, no Rio de Janeiro. Médias mais elevadas foram observadas em estudo americano conduzido por Neuhouser et al (2001), que encontraram valores de 1,57  $\mu\text{mol/L}$  entre meninos e 1,50  $\mu\text{mol/L}$  entre meninas, em uma população de 285 adolescentes entre 12 e 17 anos de idade. Por outro lado, Seal et al (2007), estudando adolescentes de um campo de refugiados em Zâmbia, observaram uma média de retinol sérico de 0,73  $\mu\text{mol/L}$ .

Apesar da elevada prevalência de DVA detectada pelo +S30DR, observa-se que a média de retinol sérico antes da suplementação está dentro da faixa da normalidade e muito próxima a de outros trabalhos citados, com o exceção ao estudo de SEAL et al. (2007).

Considerando os valores de retinol sérico pré-suplementação, observamos que 2,5% (2/80) dos adolescentes estudados apresentaram níveis  $\leq 0,70 \mu\text{mol/l}$  e 30% (24/80),  $\leq 1,05 \mu\text{mol/l}$ . Os níveis séricos pré-suplementação de 30% (24/80) dos adolescentes com valores  $\leq 1,05 \mu\text{mol/l}$ , é prevalência superior às relatadas na maioria dos trabalhos da literatura para esta faixa etária.

Ahmed et al (1997) encontraram 14% e 56% de prevalência de níveis séricos deficientes para os referidos pontos de corte em adolescentes com idades entre 12 e 19 anos trabalhadoras de uma fábrica em Bangladesh. Ahmed et al (2006), estudando adolescentes do sexo masculino com idades entre 11 e 16 anos de dez escolas em Bangladesh, observaram prevalências de DVA de 1,5% e 22% considerando os pontos de corte de  $0,70 \mu\text{mol/l}$  e  $1,05 \mu\text{mol/L}$ , respectivamente.

Na Índia, Goyle e Parash (2009) verificaram 49,1% de níveis séricos de retinol  $\leq 0,70 \mu\text{mol/L}$  entre meninas de 10 a 15 anos de idade. Seal et al (2009), estudando o impacto da fortificação de farinha de milho com vitamina A e outros micronutrientes em uma população de 207 adolescentes de ambos os sexos com idades entre 10 e 19 anos de um campo de refugiados em Zâmbia, observaram prevalências de níveis séricos de retinol  $\leq 0,70 \mu\text{mol/L}$  de 46,4% e 20,3%, antes e após a intervenção, respectivamente. Na Costa Rica, por sua vez, Monge-Rojas et al (2006), encontraram 10% de prevalência de DVA entre adolescentes indígenas entre 10 e 16 anos de ambos os sexos.

No Brasil, utilizando-se da dosagem capilar de retinol pelo HPLC, técnica conhecida como DBS (*Dried Blood Spots* – “gota seca”), verificou-se a prevalência de 11,2% de níveis séricos de retinol sérico inferiores a  $0,70 \mu\text{mol/l}$  entre participantes do sexo feminino das cinco macrorregiões do Brasil com idades de 15 a 19 anos (PNDS 2006).

Por sua vez, Vítolo et al (2007), em uma população de estudantes da rede privada de ensino na cidade de São Paulo com idade entre 10 e 19 anos, observaram prevalências de 10% e 30%, considerando como pontos de corte os valores de  $0,70 \mu\text{mol/L}$  e  $1,05 \mu\text{mol/L}$ , respectivamente. Em outro estudo brasileiro, Ramalho et al (2004) verificaram prevalência de 7,92% de níveis séricos de retinol  $\leq 1,05 \mu\text{mol/l}$  entre



adolescentes com 10 a 17 anos de idade de ambos os sexos, em uma comunidade de baixa renda no município do Rio de Janeiro.

O presente estudo observou uma prevalência de DVA mais elevada entre adolescentes que a maioria dos trabalhos citados pela literatura. A maior sensibilidade do teste (+S30DR) utilizado em nosso estudo poderia explicar tal observação.

Sabe-se que durante a adolescência ocorrem mudanças no padrão alimentar, com aquisição de novos valores e pela influência da família, da mídia e dos grupos sociais a que pertence o indivíduo (FARRÉ et al., 1999; RAMALHO et al., 2004). Sugere-se a realização de novos estudos que envolvam inquéritos alimentares que apontem as causas da elevada prevalência encontrada no trabalho ora realizado.

Observou-se também que 30% (24/80) dos participantes estavam com excesso de peso e, entre estes, quase a metade (41,7%; 10/24) apresentavam testes +S30DR compatíveis com baixas reservas hepáticas. Por outro lado, dos 5% (4/80) com o IMC abaixo do percentil 5, metade apresentava DVA pelo +S30DR.

Verifica-se uma baixa prevalência de desnutrição (5%) e elevada prevalência de adolescentes com excesso de peso (30%) nesta comunidade. Hábitos alimentares inadequados – inclusive no que se refere ao baixo consumo de alimentos ricos em vitamina A e seus precursores - poderiam ajudar a explicar tais resultados.

No estudo de Vítolo et al. (2004), os autores encontraram prevalências muito semelhantes quanto ao estado nutricional, não sendo observada, também, associação entre o estado nutricional e DVA.

Mesmo em meio a populações consideradas bem nutridas, carências de micronutrientes podem estar presentes devido ao consumo de alimentos com baixo teor destes elementos. Estes padrões de consumo alimentar poderiam explicar tais achados entre adolescentes e em outras faixas etárias, nas quais foram observadas a existência de DVA subclínica em populações com status nutricional adequado (DONNEN et al., 1996; CASTEJÓN et al., 2001).

Na comunidade onde se realizou o presente estudo, FERRAZ et al. (2004) também não observaram associação entre DVA e o estado nutricional em pré-escolares, da mesma forma que CUSTÓDIO et al. (2009) em outro estudo no mesmo

local estudando escolares; em ambos os casos os autores observaram elevadas prevalências de DVA apesar de baixa taxa de desnutrição.

Neuhouser et al (2002) não observaram associação entre a obesidade e a DVA em adolescentes americanos. Já Herberth et al (2001) relataram uma correlação positiva entre aumento de massa corporal e níveis de vitamina A na população de 509 adolescentes franceses entre 10 a 15 anos de idade, dos quais 263 eram do sexo masculino e 246 do sexo feminino.

Resultados semelhantes foram observados por Hu et al (2001). Estudando 143 adolescentes entre quinze e dezenove anos de idade na China, verificaram correlação positiva entre vitamina A e o peso e, também, entre a referida vitamina e o índice de massa corporal. Por outro lado, o NHANES III, constatou níveis menores de vitamina A e outros micronutrientes entre os indivíduos obesos.

Buscando avaliar a possível interferência dos processos inflamatórios e infecciosos nos resultados do +S30DR e, conseqüentemente, na prevalência de DVA, utilizou-se em no presente estudo um marcador bioquímico (PCR) e dois “marcadores” biológicos (febre e diarreia).

Sabe-se que a presença de níveis elevados de reagentes de fase aguda, mesmo diante da ausência de sinais clínicos sugestivos de processos inflamatórios, pode interferir nos níveis séricos de retinol, promovendo sua redução (FILTEAU et al., 1993; FILTEAU et al., 1995; NCUBE et al., 2001).

Na literatura, alguns estudos não observaram associação entre DVA e estados ligados aos processos inflamatórios, em especial, às doenças infecto-parasitárias (BLOEM et al., 1990; CABALLERO et al., 1996; STEPHENS; JACKSON; GUTIERREZ, 1996) Outros estudos também não encontraram associação entre DVA e inflamação e/ou infecção (FERRAZ et al. 2000, 2004; CUSTÓDIO et al. 2009; MARTINS et al. 2010).

As baixas taxas de episódios febris, diarréicos e de níveis de PCR alterados podem explicar o fato destes processos não haverem interferido nos resultados do +S30DR; além disso, o tamanho amostral relativamente pequeno também pode não ter permitido a observação da interferência dos processos inflamatórios/ infecciosos na prevalência de DVA.

A princípio, adolescentes com > 14 anos de idade apresentaram um maior risco para a DVA (OR 2,92; IC= 1,14 - 7,42); porém, numa segunda análise, ajustada pelo valor da PCR, esta variável não mais se mostrou como associada à DVA (OR 3,46; IC= 0,13 – 9,41).

A idade dos participantes também não se mostrou associada à DVA nos trabalhos de Vítolo et al (2004) e Ramalho et al (2004); neste último estudo, os autores observaram aumento de 1/3 nos níveis séricos de retinol em adolescentes com idade entre 15 e 17 anos quando comparados aos de 10 a 17 anos, porém este resultado não foi estatisticamente significativo. A ausência de grandes variações entre as dietas consumidas nas mais diversas faixas etárias poderia explicar tais observações.

Por outro lado, no estudo de Herberth et al (2001), os níveis de retinol se elevaram com o aumento da idade e da maturação em adolescentes de ambos os sexos. Mais uma vez, inquéritos alimentares ajudariam a responder esta questão.

O nível de escolaridade dos pais, número de moradores no domicílio e renda familiar não se apresentaram como fatores de risco para a DVA entre os adolescentes de nosso estudo. Achados semelhantes foram observados em estudos anteriores realizados na comunidade atendida pelo CMSC de Vila Lobato (FERRAZ, 2000, 2004; CUSTÓDIO, 2009; MARTINS, 2010).

Uma grande proporção dos participantes do estudo provinham de famílias de baixa escolaridade e, também, de baixa renda: 46,25% (37/80) de mães e 43,75% (35/80) de pais possuíam menos de oito anos de estudo completos; 65% (52/80) das famílias declararam renda mensal de até três salários mínimos e 52,5% (42/80) residirem em casas com 4 ou mais pessoas.

A ausência de grandes diferenças sociais pode ajudar a explicar a observação de não haver sido encontradas associações entre as variáveis demográficas e a DVA. Mais uma vez, o tamanho amostral deste estudo também pode não ter permitido a observação desta associação.

A elevada prevalência de DVA nesta população sugere a realização de novos estudos que possam comprovar ser pertinente a inclusão de adolescentes em programas de prevenção e erradicação desta carência nutricional.

### 6.1. Considerações finais

Diante dos resultados do estudo, torna-se imperativo sugerir e abordar brevemente medidas de combate e prevenção à DVA, em especial na população estudada. Conforme visto anteriormente, é consenso entre vários autores que as estratégias de controle e erradicação da DVA envolve medidas a curto, médio e longo prazos (RAMALINGASWAMI, 1992; KENNEDY & ONIANG'O, 1993; UNDERWOOD, 1998; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999).

As medidas a curto prazo envolvem ações emergenciais como a suplementação sistemática, universal e periódica das populações identificadas como de risco para DVA (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1997). A suplementação é de fácil aplicabilidade, baixo custo, efeitos adversos mínimos e eficácia comprovada na redução da morbimortalidade infantil (FAWZI et al., 1993; GLASZIOU & MACKERRAS, 1993; BEATON et al., 1994; LOEVINSOHN et al., 1997; SOMMER, 1997; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1997; RAMAKRISHNAN & MARTORELL, 1998; FAWZI et al., 1999; SHANKAR et al., 1999).

A suplementação deve ser feita enquanto outras medidas de impacto a médio e longo prazos estiverem sendo implementadas. Pode ser administrada em retornos de rotina, durante as campanhas de vacinação e no período pós-parto imediato (DOMMARCO, 1998; ROBLES-SARDIN et al., 1998; UNDERWOOD, 1998; WORLD HEALTH ORGANIZATION/CHILD HEALTH AND DEVELOPMENT IMMUNISATION-LINKED VITAMIN A SUPPLEMENTATION STUDY GROUP, 1998; CHING et al., 2000; GOODMAN et al., 2000; LOEVINSOHN et al., 2002; ROSS, 2002).

Como exemplo de medidas com impacto a longo prazo sugere-se a realização de campanhas educacionais visando estimular a ingestão de alimentos ricos em vitamina A, que poderiam ser realizadas em escolas da comunidade (em reuniões de pais e mestres) e no próprio posto de saúde (por exemplo, enquanto os responsáveis pelas crianças aguardam o atendimento).

Tais campanhas poderiam se estender a todas as faixas etárias, visto que o indivíduo com DVA apenas reflete os padrões alimentares adotados em seu domicílio (KATZ et al., 1993; SHANKAR et al., 1996; FARRÉ et al., 1999), contemplando inclusive

assuntos como o incentivo ao aleitamento materno e outras orientações nutricionais (LESHER et al., 1945; GEBRE-MEDHIN et al., 1976; TARWOTJO et al., 1982; STANTON et al., 1986; DE SOLE et al., 1987; MAHALANABIS, 1991; NEWMAN, 1994; BLOEM et al., 1995; KHATRY et al., 1995; CABALLERO et al., 1996; PACHECO-SANTOS et al., 1996; SCHAUMBERG et al., 1996; UNDERWOOD & ARTHUR, 1996; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1996; FERRAZ et al., 2000).

Outra forma de combate à DVA é a fortificação de alimentos de uso diário com a vitamina A (DARY & MORA, 2002), conforme preconizado pela legislação bromatológica brasileira (WEFFORT, 2009), que prevê o a adição de vitamina A em óleos vegetais, além de experiências bem sucedidas também em outros países. Como exemplo, tem-se a Guatemala (ARROYAVE et al., 1981; MEJÍA & ARROYAVE, 1982) com a fortificação do açúcar; a Indonésia (MUHILAL et al., 1988A; MUHILAL et al., 1988b) e Filipinas (SOLON et al., 1979) do glutamato monossódico; no Zâmbia (SEAL et al., 2007) com o uso de farinha de milho, observando-se que os índices de DVA reduziram-se nesses países.

A fortificação é tecnicamente possível, sendo uma das mais efetivas e eficientes medidas de combate à DVA, com baixa relação custo-benefício. No entanto, a viabilidade desta medida está condicionada à comprovação de que *grande* parte da população - além da comunidade estudada - esteja realmente em situação de risco para DVA.

O controle de doenças infecciosas por ações preventivas como a vacinação também é uma importante medida, pois sabe-se que o consumo de vitamina A aumenta durante episódios infecciosos (SOMMER, 1990; UNDERWOOD & ARTHUR, 1996).

O seguimento regular de puericultura também se constitui em outro plano de combate à DVA em crianças, obtendo-se, dessa forma, vigilância mais estreita sobre o estado nutricional e vacinal de crianças e adolescentes.

Outra medida de impacto a médio e a longo prazo no combate à DVA seria a inclusão do problema da DVA nos cursos de treinamento de profissionais de saúde do posto de saúde que serve à comunidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999). Caso se comprove que a magnitude do problema da DVA seja de importância regional,

tal medida pode se estender a outros postos de saúde e o assunto poderia ser incluído nos currículos das escolas médicas e de enfermagem.

A DVA ocorre mais frequentemente em países subdesenvolvidos, fruto da pobreza que gera más condições de vida e desinformação. Assim, a melhoria das condições de vida, moradia e salário também são medidas eficazes de combate à DVA, as quais podem ser alcançadas com a participação não apenas dos profissionais de saúde, mas de toda a sociedade.

## 7. Conclusão

- a) A prevalência de DVA – obtida através do teste +S30DR (“*serum 30-day dose response test*”) - entre adolescentes do sexo masculino com idade entre 10 anos completos e 19 anos incompletos foi de 43,8%,
- b) Não houve associação entre a DVA e o estado nutricional dos adolescentes participantes.
- c) As variáveis sociodemográficas e clínicas avaliadas não foram associadas à DVA.

## 8. Referências Bibliográficas <sup>3</sup>

AHMED, F.; HASAN, N.; KABIR, Y. Vitamin A deficiency among adolescent female garment factory workers in Bangladesh. **European Journal of Clinical Nutrition**, v.51, p.698–702, 1997.

AHMED, F. Vitamin A deficiency in Bangladesh: a review and recommendations for improvement. **Public Health Nutrition**, v.2, n.1, p. 1-14, 1999.

AHMED, F.; RAHMAN, A.; NOOR, A. N.; AKTHARUZZAMAN, M.; HUGHES, R. Anaemia and vitamin A status among adolescent schoolboys in Dhaka city, Bangladesh. **Public Health Nutrition**, v.9, n.3, p. 345-50, 2006.

ALENCAR, F. H.; CASTRO, J. S.; YUYAMA, L. K. O.; MARINHO, H. A.; NAGAHAMA, D. Diagnóstico da realidade nutricional no estado do Amazonas, Brasil. I – Hipovitaminose A. **Acta Amazonica**, v. 32, p. 613-23, 2002.

ARNAUD, J.; FORTIS, I.; BLACHIER, S.; KIA, D.; FAVIER, A. Simultaneous determination of retinol,  $\alpha$ -tocopherol and  $\beta$ -carotene in serum by isocratic high-performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography**, Amsterdam, v.572, p.103-26, 1991.

ARROYAVE, G.; MEJÍA, L.A.; AGUILAR, J.R. The effect of vitamin A fortification of sugar on the serum vitamin A levels of preschool Guatemalan children: a longitudinal evaluation. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v.34, p.41-9, 1981.

BAHL, R.; BHANDARI, N.; KANT, S.; MØLBAK, K.; ØSTERGAARD, E.; BHAN, M. K. Effect of vitamin A administered at Expanded Program on Immunization contacts on

---

<sup>3</sup> De acordo com a Associação Brasileira de Normas e Técnicas. NBR 6023.



antibody response to oral polio vaccine. **European Journal of Clinical Nutrition**, London, v.56, p.321-5, 2002.

BALLEW, C.; BOWMAN, B.A.; SOWELL, A.L.; GILLESPIE, C. Serum retinol distributions in residents of the United States: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.73, p.586-93, 2001.

BEATON, G. H.; MARTOREL, R.; ARONSON, K. A.; EDMONSTON, B.; McCABE, G.; ROSS, C. Vitamin A supplementation and child morbidity and mortality in developing countries. **Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana**, v.117, n.6, p. 506-17, 1994.

BELLO, S.; MEREMIKWU, M. M.; EJEMOT-NWADIARO, R. I.; ODUWOLE, O. Routine vitamin A supplementation for the prevention of blindness due to measles infection in children. **Cochrane Database System Review**, v. 4, CD007719, 2011.

BLACK, M. M. Micronutrient deficiencies and cognitive functioning. **Journal of Nutrition**, v. 133, n. 11, p. S3927-31, 2003. Supplement 2.

BLOEM, M.W.; HYE, A.; WIJNROKS, M.; RALTE, A.; WEST JR., K.P.; SOMMER, A. The role of universal distribution of vitamin A capsules in combatting vitamin A deficiency in Bangladesh. **American Journal of Epidemiology**, Cary, v.142, n.8, p.843-55, 1995.

BLOEM, M. W.; de PEE, S.; DARNTON-HILL, I. New issues in developing effective approaches for the prevention and control of vitamin A deficiency. **Special Issue based on the Regional Conference on Food Fortification: Science, Technology, and Policy** held in Manila, Philippines, 3–5 December, p.137-48, 1996.

BRABIN, L.; BRABIN, B. The cost successful adolescent growth and development in girls in relation to iron and vitamin A status. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 55 (5), p.955-8, 1992.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Pesquisa Nacional de Democracia e Saúde da Criança e da Mulher – PNDS 2006**: dimensões do processo reprodutivo e da saúde da criança/ Ministério da Saúde, Centro Brasileiro de Análise e Planejamento – Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

CABALLERO, E.; RIVERA, G.; NELSON, D.P. Encuesta nacional sobre la vitamina A en Panamá. **Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana**, Washington, v.120, p.181-8, 1996.

CASTEJON, H. V.; ORTEGA, P.; DIAZ, M. E.; AMAVA, D.; GOMEZ, G.; RAMOS, M.; ALVARADO, M. V.; URRIETA, J. R. Prevalence of sub-clinical vitamin A deficiency and malnutrition in slum children in Maracaibo – Venezuela. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición**, v.51, p.25-32, Mar, 2001.

CHING, P.; BIRMINGHAM, M.; GOODMAN, T.; SUTTER, R.; LOEVINSOHN, B. Childhood mortality impact and costs of integrating vitamin A supplementation into immunization campaigns. **American Journal of Public Health**, Washington, Washington, v.90, p.1526-9, 2000.

CUSTODIO, V. I.; DANELUZZI, J. C.; CUSTODIO, R. J.; DEL CIAMPO, L. A.; FERRAZ, I. S.; MARTINELLI, C. E.; RICCO, R. G.; CUPO, P.; HERING, S. E.; MEIRELLES, M. S.; VANNUCCHI, H. Vitamin A deficiency among Brazilian school-aged children in a healthy child service. **European Journal of Clinical Nutrition**, v.63, n.4, p.485-90, 2009.

DABONÉ, C.; DELISLE, H. F.; RECEVEUR, O. Poor nutritional status of schoolchildren in urban and peri-urban areas of Ouagadougou (Burkina Faso). *Nutrition Journal*, v. 10, p. 34, 2011.

DARY, O.; MORA, J.O. Food fortification to reduce vitamin A deficiency: International Vitamin A Consultative Group Recommendations. **Journal of Nutrition**, Bethesda, v.132, p.2927S-33S, 2002. Supplement.

DE AZEVEDO PAIVA, A.; RONDÓ, P.H.; REHDER VAZ-DE-LIMA, L.; DE FREITAS OLIVEIRA, C.; UEDA, M.; GONÇALVES-CARVALHO, C.; REINALDO, L. G.; The impact of vitamin A supplementation on the immune system of vitamin A-deficient children. **International Journal for Vitamin and Nutrition Research**, v. 80, p. 188-96, 2010.

DE NAVARRO, L. C.; NICHOLLS, S. Deficiência de hierro, vitamina A y prevalencia de parasitismo intestinal em la poblacion infantil de Colômbia. **Informe de Republica de Colombia, Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud, Subdirección de Investigación y Desarrollo, Laboratorio de Nutrición**, Bogota: Ministerio de Salud; 1996.

DESAI, I. D.; WADELL, C.; DUTRA, S.; OLIVEIRA, S.; DUARTE, E.; ROBAZZI, M. L.; CEVALLOS ROMERO, L. S.; DESAI, M. I.; VICHI, F. L.; BRADFIELD, R. B.; OLIVEIRA, J. E. D. Marginal malnutrition and reduced physical work capacity of migrant adolescent boys in Southern Brazil. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 40, p.135-45, 1984.

DE PEE, S.; DARY, O. Biochemical indicators of vitamin A deficiency: serum retinol and serum retinol binding protein. **Journal of Nutrition**, v.132, p.2895S-2901S, 2002. Supplement.

DE SOLE, G.; BELAY, Y.; ZEGEYE, B. Vitamin A deficiency in southern Ethiopia. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v.45, p.780-4, 1987.

DOMMARCO, J.R. Editorial. **Salud Publica Mex.**, Mexico City, v.40, 307-8, 1998.

DONNEN, P.; BRASSEUR, D.; DRAMAIX, M.; VERTONGEN, F.; NGOY, B.; ZIHINDULA, M.; HENNART, P. Vitamin A deficiency and protein-energy malnutrition in a sample of pre-school age children in the Kivu Province in Zaire. **European Journal of Clinical Nutrition**, v.50, p.456-461, 1996.

FARBOS, S.; RESNIKOFF, S.; PEYRAMAURE, F.; Castan R. Xerophthalmia. Identification des populations à risque intermédiaire. **Cahiers Santé**, v.5, p.159-61, 1995.

FARRÉ ROVIRA, R.; FRASQUET PONS, I.; MARTÍNEZ MARTÍNEZ, I.; ROMÁ SANCHEZ, R. The usual diet of a group of adolescents from Valencia. **Nutrición Hospitalaria**, v.14 n.6 p.223-30, 1999.

FAVARO, R. M. D.; SOUZA, N. V.; BATISTA, S. M.; FERRIANI, M. G. C.; DESAI, I. D.; DUTRA DE OLIVEIRA, J. E. Vitamin A status of young children in southern Brazil. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.43 n.5 p.852-8, 1986.

FAWZI, W. W.; CHALMERS, T. C.; HERRERA, M. G.; MOSTELLER, F. Vitamin A supplementation and child mortality - a meta-analysis. **Journal of the American Medical Association**, v. 269, n. 7, p.898-903, 1993.

FAWZI, W.W.; MBISE, R.L.; HERTZMARK, E.; FATAKI, M.R.; HERRERA, M.G.; NDOSSI, G.; SPIEGELMAN, D. A randomized trial of vitamin A supplements in relation to mortality among human immunodeficiency virus-infected and uninfected children in Tanzania. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, Baltimore, v.18, p.127-33, 1999.

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

FERRAZ, I. S.; DANELUZZI, J. C.; VANNUCCHI, H; JORDÃO Jr., A. A.; RICCO, R. G.; DEL CIAMPO, L. A.; MARTINELLI, C. E.; ENGELBERG, A. A. D.; BONILHA, R. C. M.; FLORES, H. Detection of vitamin A deficiency **European Journal of Clinical Nutrition**, v.58, n.10, p.1372-7, 2004.

FERRAZ, I. S.; DEL CIAMPO, L. A. O papel da vitamina A na morbidade e mortalidade infantis. **Revista Paulista de Pediatria**, v.23, n.2, p.61, 2005

FILTEAU, S. M.; MORRIS, S. S.; ABBOTT, R. A.; TOMKINS, A. M.; KIRKWOOD, B. R.; ARTHUR, P. Influence of morbidity on serum retinol of children in a community-based study in northern Ghana. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.58, p.192-7, 1993.

FLORES, H.; CAMPOS, F.; ARAÚJO, C.R.C.; UNDERWOOD, B. Assesment of vitamin A deficiency in Brazilian children using the relative dose response procedure. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.40, p.1281-9, 1984.

FLORES, H.; AZEVEDO, M.N.A.; CAMPOS, F.A.C.S.; BARRETO-LINS, M.C.; CAVALCANTI, A.A.; SALZANO, A.C.; VARELA, R.M.; UNDERWOOD, B. A. Serum vitamin A distribution curve for children aged 2-6 y known to have adequate vitamin A

status: a reference population. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.54, p.707-11, 1991.

FUJITA, M.; BRINDLE, E.; ROCHA, A.; SHELL-DUNCAN, B.; NDEMTWA, P.; OCONNOR, K. Assessment of the relative dose-response test based on serum retinol-binding protein instead of serum retinol in determining low hepatic vitamin A stores. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda v.90, n. 1, p.217-24, 2009.

GEBRE-MEDHIN, M.; VAHLQUIST, A.; HOFVANDER, Y.; UPPSÄLL, L.; VAHLQUIST, B. Breast milk composition in Ethiopian and Swedish mothers. I. Vitamin A and  $\beta$ -carotene. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v.29, p.441-51, 1976.

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

GLASZIOU, P. P.; MACKERRAS, D. E. M.; Vitamin A supplementation in infectious diseases: a meta-analysis. **British Medical Journal**, v.306, v. 6874, p. 366-70, feb,1993.

GONÇALVES-CARVALHO, C. M. R.; AMAYA-FARFAN, J.; WILKE, B. C.; VENCOSKY, R. Prevalência de hipovitaminose A em crianças da periferia do município de Campinas, São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v.11, n.1, p.85-96, 1995.

GOODMAN, T; DALMIYA, N.; DE BENOIST, B.; SCHULTINK, W. Polio as a platform: using national immunization days to deliver vitamin A supplements. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v.78(3), p.305-14, 2000.

GOYLE, A.; PRAKASH, S. Serum total proteins and vitamin A levels of adolescent girls (10-15 years) attending a government school in Jaipur city, India. **Nepal Medical College Journal**, v.11, n. 2, p.79-82, Jun, 2009.

GUILLONNEAU, M.; JACQZ-AIGRAIN, E. Teratogenic effects of vitamin A and its derivatives. **Archives de Pédiatrie**, v. 4, n. 9, p.867-74, 1997.

HERBERTH,B.; SPYCKERELLE, Y.; DESCHAMPS, J. P.; Determinants of plasma retinol  $\beta$ -carotenoid and  $\alpha$ -tocopherol during adolescence. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.54, p.884-9, 1991.

HU, W.; TONG, S.; OLDENBURG, B.; FENG, X. Serum vitamin A concentrations and growth in children and adolescents in Gansu Province, China. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**, v. 10, n.1, p. 63-6, 2001.

HUMPHREY, J.H.; WEST JR., K.P.; MUHILAL; SEE, L.C.; NATADISASTRA, G.; SOMMER, A. A priming dose of oral vitamin A given to preschool children may extend protection conferred by a subsequent large dose of vitamin A. **Journal of Nutrition**, v.123, p.1363-9, 1993.

KASSAYE, T.; RECEVEUR, O.; JOHNS, T.; BECKLAKE MR. Prevalence of vitamin A deficiency in children aged 6-9 years in Wukro, Northern Ethiopia. **Bulletin of World Health Organization**, v. 79, p. 415-22, 2001.

KHATRY, S.K.; WEST JR., K.P.; KATZ, J.; LECLERQ, S.C.; PRADHAN, E.K.; WU, L.S.F.; THAPA; POKHREL, R.P.; SARLAHI STUDY GROUP. Epidemiology of xerophthalmia in Nepal. **Archives of Ophthalmology**, Chicago, v.113, p.425-9, 1995.

KATZ, J.; ZEGER, S.L.; WEST JR., K.P.; TIELSCH, J.M.; SOMMER, A. Clustering of xerophthalmia within households and villages. **International Journal of Epidemiology**, London, v.22, p.709-15, 1.993.

KELLEHER, S.L.; LÖNNERDAL, B. Long-term marginal intakes of zinc and retinol affect retinol homeostasis without compromising circulating levels during lactation in rats. **Journal of Nutrition**, v.131, p.3237-42, 2001.

KENNEDY, E.T.; ONIANG'O, R. Household and preschooler vitamin A consumption Southwestern Kenya. **Journal of Nutrition**, Bethesda, v.123, p.841-6, 1993.

KHATIB, I. M.; High prevalence of subclinical vitamin A deficiency in Jordan: a forgotten risk. **Food and Nutrition Bulletin**, v.23, p.228-36,2002. (Supplement 3).

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

LESHER, M.; BRODY, J.K.; WILLIAMS, H.H.; MACY, I.G. Human milk studies. **American Journal of Disease of Children**, Chicago, v.70, p.182-92, 1945.

LEWIS, C. J.; MacDOWELL, M. A.; SEMPOS, C. T.; LEWIS, K. C.; YETLEY, E. A. Relationship between age and serum vitamin A in children age 4-11. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.52, n. 2, p.353-60, 1990.

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. **Journal of Nutrition**, Bethesda, v.109, p.778-86, 1979.

LOEVINSOHN, B.P.; SUTTER, R.W.; COSTALES, M.O. Using cost-effectiveness analysis to evaluate targeting strategies: the case of vitamin A supplementation. **Health Policy Planning**, Oxford, v.12, p.29-37, 1997.

LOEVISOHN, B.P.; AYLWARD, B.; STEINGLASS, R.; OGDEN, E.; GOODMAN, T.; MELGAARD, B. Impact of targeted programs on health systems: a case study of the polio eradication initiative. **American Journal of Public Health**, Washington, v.92, p. 19-23, 2002.

MAUMENEE, A. E. The history of Vitamin A and its ophthalmic implications. **Archives of Ophthalmology**, Chicago, v.111, n.4, p.547-50, 1993.

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

MARTINS, T. M.; FERRAZ, I. S.; DANELUZZI, J. C.; MARTINELLI, C. E. Jr.; DEL CIAMPO, L. A.; RICCO, R. G.; JORDÃO A. A. Jr.; PATTA, M. C.; VANNUCCHI, H. Impact of maternal vitamin A supplementation on the mother-infant pair in Brazil. **European Journal of Clinical Nutrition**, v.64, n.11, p.1302-7, Nov, 2010.

MAHALANABIS, D. Breast feeding and vitamin A deficiency among children attending a diarrhoea treatment centre in Bangladesh: a case-control study. **British Medical Journal**, London, v.303, p.493-6, 1991.

MATTOS, A. P.; KOCHI, C.; FIGUEIREDO FILHO, P. P. Carências de micronutrientes. In: LOPES, F. A.; CAMPOS JÚNIOR, D. (orgs.). **Tratado de pediatria** - Sociedade Brasileira de Pediatria -. Barueri, SP: Manole, 2007. Seção 20, Cap. 5, p.1503-16.

MAYNE, S. T. beta-carotene, carotenoids, and disease prevention in humans. **FASEB Journal**, v.10, n.7, p.690-701, 1996.

MCCOLLUM, E. V.; DAVIS, M. The necessity of certain lipins in the diet during growth. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v.15, p.167-175, 1913.

MEJÍA, L. A.; ARROYAVE, G. The effect of vitamin A fortification of sugar on iron metabolism in preschool children in Guatemala. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v.36, p.87-93, 1982.

MILAGRES, R. C.; RODRIGUES, M.; NUNES, L. C.; PINHEIRO-SANT'ANA, H. M. A deficiência de vitamina A em crianças no Brasil e no mundo. **Ciência & saúde coletiva**, Oct, v.12, n.5, p.1253-66, 2007.

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



MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Vigilância alimentar e nutricional - SISVAN**: Norma técnica preeliminar. Orientações para coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde. Norma técnica – SISVAN. Material preeliminar. Fevereiro, 2008.

MONGE-ROJAS, R.; BARRANTES, M.; HOLST, I.; NUÑEZ-RIVAS, H.; ALFARO, T.; RODRÍGUEZ, S.; CUNNINGHAM, L.; CAMBRONERO, P.; SALAZAR, L.; HERRMANN, F. H. Biochemical indicators of nutritional status and dietary intake in Costa Rican Cabécar Indian adolescents. **Food and Nutrition Bulletin**, v. 26, n. 1, p. 3-16, 2005.

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

MORINOBU, T.; MURATA, T.; TAKAYA, R.; TAMAI, H. Nutritional status of beta-carotene, alpha-tocopherol and retinol in obese children. **International Journal of Vitamin and Nutrition Research**, v.72, n.3, p.119-23, 2003.

MORRIS-KAY, G. M., SOKOLOVA, N. Embryonic development and pattern formation. **The FASEB Journal**, v.10, p.961-68, 1996.

MUHILAL; MURDIANA, A.; AZIS, I.; SAIDIN, S.; JAHARI, A.B.; KARYADI, D. Vitamin A-fortified monosodium glutamate and vitamin A status: a controlled field trial. **American Journal Clinical Nutrition**, Bethesda, v.48, p.1265-70, 1988a.

MUHILAL; PERMEISIH, D.; IDJRADINATA, Y.R.; MUHERDIYANTININGSIH; KARYADI, D. Vitamin A-fortified monosodium glutamate and health growth, and survival of children: a controlled field trial. **American Journal Clinical Nutrition**., Bethesda, v.48, p.1271-6, 1988b.

NCUBE, T.N.; MALABA, L.; GREINER, T.; GEBRE-MEDHIN, M. Evidence of grave vitamin A deficiency among lactating women in the semi-arid rural area of Makhaza in Zimbabwe. A population-based study. **European Journal of Clinical Nutrition**, v.55, p.229-34, 2001.

NEUHOUSER, M. L.; ROCK, C. L.; ELDRIDGE, A. L.; KRISTAL, A. R.; PATTERSON, R. E.; COOPER, D. A.; NEUMARK-SZTAINER, D.; CHESKIN L. J.; THORNQUIST MD. Serum Concentrations of Retinol, -Tocopherol and the Carotenoids Are Influenced by Diet, Race and Obesity in a Sample of Healthy Adolescents **Journal of Nutrition**, v.131, p. 2184-91, 2001.

NEWMAN, V. Vitamin A and breast-feeding: A comparison of data from developed and developing countries. **Food and Nutrition Bulletin**., Tokyo, v.15, p.161-76, 1994.

NEWMAN T.B.; BROWNER, W.S.; CUMMINGS, S.R.; HULLEY, S.B. Delineando estudos sobre testes medicos. In: HULLEY, S.B.; CUMMINGS, S.R.; BROWNER, W.S.; GRADY, D.G.; NEWMAN T.B. **Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica**. São Paulo, 2007. Cap. 12, p. 201-23.

OSBORNE, T. B.; MENDEL, L. B. Relation on growth to diet. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v.16, p.423-4, 1913.

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

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

OLSON,C. R., MELLO, C.V. Significance of vitamin A to brain function, behavior and learning. **Molecular Nutrition & Food Research**, v.54, p. 489-95, 2010.

PACHECO-SANTOS, L. M.; BATISTA FILHO, M.; SILVA DINIZ, A. Epidemiologia da carência de vitamina A no Nordeste do Brasil. **Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana**, Washington, v.120, n.6, p.525-37, 1996.

PEDRO, M. R.; MADRIAGA, J. R.; BARBA, C. V.; HABITO, R. C.; GANA, A. E.; DEITCHER, M.; MASON J. B. The national Vitamin A Supplementation Program and

subclinical vitamin A deficiency among preschool children in the Philippines. **Food Nutrition Bulletin**, v.25, p. 319-29, 2004.

PRADO, M. S.; ASSIS, A. M. O.; CRUZ, M. M.; ARAÚJO, N. M. P.; BONFIM, R. I. F.; PEREIRA, C. M. E. Hipovitaminose A em crianças de áreas rurais do semi-árido baiano. **Revista de Saúde Pública**, n.4, v.29, p.295-300, 1995.

RAMALINGASWAMI, V. Challenges and opportunities – one vitamin, two minerals. World Health Forum, Geneva, v.13, p.222-31, 1992.

RAMAKRISHNAN, U.; MARTORELL, R. The role of vitamin A in reducing child mortality and morbidity and improving growth. **Salud Publica de México**, Mexico City, v.40, p.189-198, 1998.

RAMAKRISHNAN, U.; DARNTON-HILL, I. Assessment and Control of Vitamin A Deficiency Disorders **Journal of Nutrition**, v.132, p.2947S-53S, Sept, 2010.

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

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

RAMALHO, R.A.; SAUNDERS, C.; NATALIZI, D. A.; CARDOSO, L. O.; ACCIOLY, E. Níveis séricos de retinol em escolares de 7 a 17 anos no município do Rio de Janeiro. **Revista de Nutrição**, v.17, n.4, p. 461-8, 2004.

RAMALHO, R.A.; DAVIDSON, F. R. Assessment and Control of Vitamin A Deficiency: The Anney Accords **Journal of Nutrition**, v.132 p. 2845S-2850, 2002.

RAMALHO, R.A. Vitamin A deficiency and clinical disease: an historical overview . **Journal of Nutrition**, v.138, n.10, p.1835-9, 2008.

RAMALHO, R.A. Vitamin A Deficiency and Clinical Disease: An Historical review **Journal of Nutrition**, v. 138, p.1835-9, 2008.

ROBLES-SARDIN, A.E.; ASTIAZARAN-GARCIA, H.; DAVALOS-NAVARRO, R.; QUIHUI-COTA, L.; CABRERA-PACHECO, R.M.; VALENCIA, M.E. Effect of supplementation with a massive dose of vitamin A in children 6 to 36 months of age. **Salud Publica de México**, Mexico City, v.40, p.309-15, 1998.

RONCADA, M. J. Vitaminas Lipossolúveis. In: DUTRA-de-OLIVEIRA, J. E.; MARCHINI, J. S. (orgs.). **Ciências Nutricionais: aprendendo a aprender**. São Paulo, SP: Sarvier, 2009. Cap. 10, p.209-18.

ROSS, D. A. **Proceedings of the Nutrition Society Vitamin A and public health: challenges for the next decade**. v.57, p.159-65, 1998.

ROSS, D.A. Recommendations for vitamin A supplementation. **Journal of Nutrition**, Bethesda, v.132, p.2902S-6, 2002. Supplement.

ROSS A. C., RUSSELL, R. M., MILLER, S. A., MUNRO, I. C., RODRICKS, J. V., YETLEY, E. A., JULIEN, E. Application of a Key Events Dose-Response Analysis to Nutrients: A Case Study with Vitamin A (Retinol). **Food and Science Nutrition**, v.49, n.8, p.708-17, Sep, 2009.

ROSS, A. C. Vitamina A e carotenóides. In: SHILS, M. E.; SHIKE, M.; ROSS, A. C.; CABALLERO, B.; COUSINS, R. J. (Ed.). **Nutrição moderna na saúde e na doença**. Barueri, SP: Manole, 2009. Parte IIc, Cap. 19, p.378-404.

ROSS, A. C. Diet in vitamin A research. In: Clifton, N. J. **Methods in Molecular Biology**, v.652, p.295-313, 2010.

RUSSEL, R. M.; IBER, F. L.; KRASISKI, S. D.; MILLER, P. Protein-energy malnutrition and liver dysfunction limit the usefulness of the relative dose response (RDR) test for predicting vitamin A deficiency. **Human Nutrition Clinical Nutrition**, v. 37C, p. 361-71, 1983.

SACHDEVA, S.; ALAM, S.; BEIG, F. K.; KHAN, Z.; KHALIQUE, N. Determinants of vitamin A deficiency amongst children in Aligarh District, Uttar Pradesh. **Indian Pediatrics**, Mar 15. pii: S0974755910INPE00040-1, 2011.

SCHAUMBERG, D.A.; CONNOR, J.O.; SEMBA, R.D. Risk factors for xerophthalmia in the Republic of Kiribati. **The European Journal of Clinical Nutrition**, London, v.50, p.761-4, 1996.

SHANKAR, A.V.; WEST JR., K.P.; GITTELSON, J.; KATZ, J.; PRADHAN, R. Chronic low intakes of vitamin A-rich foods in households with xerophthalmic children: a case-control study in Nepal. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v.64, p.242-8, 1996.

SHANKAR, A.V.; GENTON, B.; SEMBA, R.D.; BAISOR, M.; PAINO, J.; TAMJA, S.; ADIGUMA, T.; RARE, L.; TIELSCH, J.M.; ALPERS, M.P.; WEST JR, K.P. Effect of vitamin A supplementation on morbidity due to *Plasmodium falciparum* young children in Papua New Guinea: a randomised trial. **The Lancet**, London, v.354, p.203-209, 1999.

SEAL, A.; KAFWEMBE, E.; KASSIM, I. A. R.; HONG, M.; WESLEY, A.; WOOD, J.; ABDALLA, F.; BRIEL, T. Maize meal fortification is associated with improved vitamin A and iron status in adolescents and reduced childhood anaemia in a food aid-dependent refugee population. **Public Health Nutrition**, v. 11(7), p. 720-8, 2007.

SINGH, V.; WEST JR, K. P. Vitamin A deficiency and xerophthalmia among school-aged children in Southeastern Asia. **European Journal of Clinical Nutrition**, v.58, p.1342-9, 2004.

SOLON, F.S.; FERNANDEZ, T.L.; LATHAM, M.C; POPKIN, B.M. An evaluation of strategies to control vitamin A deficiency in the Philippines. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v.32, p.1445-53, 1979.

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

SOMMER, A. Vitamin A status, resistance to infection, and childhood Mortality. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v.587, p.17-23, 1990.

SOMMER A. **Vitamin A deficiency and its consequences**: A field guide to detection and control: epidemiology. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 1995.

SOMMER, A. Vitamin A prophylaxis. **Archives of Disease in Childhood**, London, v.77, p.191-4, 1997.

SOMMER, A.; DAVIDSON, F.R. Assessment and control of vitamin A deficiency: the Annecy Accords. **Journal of Nutrition**, v.132, p.2845S-50S, 2002. Supplement.

SOMMER, A. Vitamin A Deficiency and Clinical Disease: An Historical Overview. **Journal of Nutrition**, v.138, N. 10, p. 1835-39, 2008.

SOUZA, Q. S.; SATO, K.; TORRES, M. A. A. Detection of the prevalence of hipovitaminose A in children under 2 years of age enrolled in basic health care units cities of state of São Paulo. **Proceedings of the 16th Congress of Nutrition** Montréal. p. 292, 1998.

SOUZA, W.A.; VILAS BOAS, O.M.G.C. A deficiência de vitamina A no Brasil: um panorama. **Revista Panamericana de Salud Publica** [online] 2002, vol.12, n.3.

STANTON, B.F.; CLEMENS, J.D.; WOJTYNIAK, B.; KHAIR, T. Risk factors for developing mild nutritional blindness in urban Bangladesh. **American Journal of Disease of Childhood**, Chicago, v.140, p.584-8, 1986.

STEPHENS, D.; JACKSON, P. L.; GUTIERREZ, Y. Subclinical vitamin A deficiency: a potentially unrecognized problem in the United States **Pediatric Nursing Journal**, v.22, n.5, p.377-89, 456, 1996.

STEPHENSON, C. B.; GILDENGORIN, G. Serum retinol, the acute phase response, and the apparent misclassification of vitamin A status in the third National Health and Nutrition Examination Survey. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.72, p.1170-8, 2008.

STEPHENSON, M.; CLARK, A. B. A Contribution to the Study of Keratomalacia among Rats. **Biochemical Journal**, v.14, p.502-21, 1920.

SUDFELD, C. R.; NAVAR, A. M.; HALSEY, N. A. Effectiveness of measles vaccination and vitamin A treatment. **International Journal of Epidemiology**, v.39, p.48–55, 2010.

TARWOTJO, I.; SOMMER, A.; SOEGIHARTO, B.S.T.; SUSANTO, D.; MUHILAL. Dietary practices and xerophthalmia among Indonesian children. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v.35, p.574-81, 1982.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Sistema Integrado de Bibliotecas da USP. **Diretrizes para a apresentação de dissertações e teses da USP**: documento eletrônico e impresso parte I (ABNT)/ Sistema Integrado de Bibliotecas da USP. FUNARO, V. M. B. O. (org.) et al. 2. ed. rev. ampl. São Paulo : Sistema Integrado de Bibliotecas da USP, 2009.102 p. (Cadernos de Estudos ; 9).

UNDERWOOD, B.A. Effect of protein quantity and quality on plasma response to an oral dose of vitamin A as an indicator of hepatic vitamin A reserves in rats. **Journal of Nutrition**, v.110, p.1635-40, 1980.

UNDERWOOD, B.A. Vitamin A deficiency. **Bulletin World Health Organization**, Geneva, v.76, p.124-5, 1998. Supplement 2.

UNDERWOOD, B.A.; ARTHUR, P. The contribution of vitamin A to public health. **FASEB Journal**, Bethesda, v.10, p. 1040-8, 1996.

VASCONCELOS, F. A. G. Tributo a Manoel da Gama Lobo (1835-1883), pioneiro na epidemiologia da deficiência de vitamina A no Brasil **História, ciências e saúde-Manguinhos** v.14, n.4, 2004.

VASCONCELOS, A. M. A., FERREIRA, H. S. Prevalence of hypovitaminosis A in children from the semiarid region of Alagoas, northeastern Brazil, 2007. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, v. 59, n.2, p.152-8, Jun. 2009. Correção de: VASCONCELOS, A. M. A., FERREIRA, H. S. Prevalence of hypovitaminosis A in children from the semiarid region of Alagoas, northeastern Brazil, 2007. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición**, v. 59, n.4, p.448, Dec. 2009.

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

VELÁSQUEZ-MELÉNDEZ, G.; RONCADA, M. J. Deficiência de vitamina A e sua relação com a morbi-mortalidade infantil: aspectos epidemiológicos. **Cadernos de Nutrição** 1994b.

VILLALPANDO, S.; MONTALVO-VELARDE, I.; ZAMBRANO, N.; GARCÍA-GUERRA, A.; RAMÍREZ-SILVA, C. I.; SHAMAH-LEVY, T.; RIVERA, J. A. Vitamins A, and C and folate status in Mexican children under 12 years and women 12-49 years: A probabilistic national survey. **Salud Publica de Mexico**, v.45, p.508-18, 2003. (Supplement 4).

VÍTALO, M. R.; GAMA, C. M.; QUEIROZ, S. S.; LOPES, F. A.; COLUGNATI, F. A. B. Retinol sérico de adolescentes de uma escola de São Paulo. *Revista de Nutrição*, v. 17 (3), p. 291-9, 2004.

WEFFORT, V. R. S. Carências vitamínicas. In: WEFFORT; LAMOUNIER, J. A. (Coords.) **Nutrição em pediatria: da neonatologia à adolescência**. Barueri, SP: Manole, 2009. Cap.3.4, p. 161-83.

WEFFORT, V. R. S.; NORTON, R. C.; LEÃO, E. Deficiências vitamínicas. In: PALMA, D.; ESCRIVÃO, M. A. M. S.; OLIVEIRA, F. L. C. **Guia de nutrição clínica na infância e**



**na adolescência.** Barueri, SP: Manole, 2009. Cap.16, p. 243-57. (Série guias de medicina ambulatorial e hospitalar/ Nestor Schor).

WEST, Jr., K. P. Extent of Vitamin A Deficiency among Preschool Children and Women of Reproductive Age. **Journal of Nutrition**, v.132, p. 2857S-66, 2002.

WEST K. P.; CHRISTIAN, P.; LABRIQUE, A. B.; RASHID, M.; SHAMIM, A. A.; KLEMM, R. D.; MASSIE, A. B.; MEHRA, S.; SCHULZE, K. J.; ALI, H.; ULLAH, B.; WU, L. S.; KATZ, J.; BANU, H.; AKHTER, H. H.; SOMMER, A. Effects of vitamin A r beta carotene supplementation on pregnancy-related mortality in rural Bangladesh: a cluster randomizes trial. **Journal of American Medical Association**, v. 305, n. 19, p. 1986-95, 2007.

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

WOLBACH, S. B., HOWE, P. R. Tissue Changes following deprivation of fat soluble A vitamin. **The Journal of Experimental Medicine**, v.42, p.753-77, 1925.

WOLF, G. A historical note on the mode of administration of vitamin A for the cure of night blindness. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v.31, n.2, p.290-292, 1978.

WORLD HEALTH ORGANIZATION/UNICEF. Indicators for assessing vitamin A deficiency and their application in monitoring and evaluating intervention programmes; report of a joint WHO/UNICEF consultation. Geneva, 1994.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Physical status:** the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. (Technical Report Series, 854) Geneva: World Health Organization; 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Indicators for assessing vitamin A deficiency and their application in monitoring and evaluating intervention programmes.** (Micronutrient Series,10). Geneva: WHO; 1996.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Expanded Programme on Immunization (EPI). Safety and efficacy of measles vaccine/vitamin A supplementation. **The Weekly Epidemiological Record**, Geneva, v.72, p.329-31, 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Integration of vitamin A supplementation with immunization: policy and programme implications**. Report of a meeting. New York: WHO; 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Integration of vitamin A supplementation with immunization. **The Weekly Epidemiological Record**, Geneva, v.74, p.1-8, 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION/CHILD HEALTH AND DEVELOPMENT IMMUNISATION-LINKED VITAMIN A SUPPLEMENTATION STUDY GROUP. Randomised trial to assess benefits and safety of vitamin A supplementation linked immunization in early infancy. **The Lancet**, London, v.352, p.1257-63, 1998 (Erratum in: **The Lancet**, London, v.353, p.154, 1999).

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Nutrition for Health and Development: A global agenda for combating malnutrition**. Progress Report. France: WHO; 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. DE ONIS, M.; ONYANGO, A. W.; BORGHI, E.; SIYAM, A.; NISHIDA, C.; SIEKMANN, J. **Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents**. Bulletin of the World Health Organization, v.85, p. 660-667, 2007.

WORLD BANK. **Enriching lives: overcoming vitamin and mineral malnutrition in developing countries**. Washington, DC: The International Bank for Reconstruction and Development; 1994.

ZEFERINO, A. M. B.; BARROS FILHO, A. A.; BETTIOL, H.; BARBIERI, M. A. Monitoring growth. **Jornal de Pediatria**, v. 79(1), p. 23-32, 2003.

## APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO

Estimativa da prevalência de deficiência de Vitamina A entre adolescentes de área atendida pelo CMSC de Vila Lobato em Ribeirão Preto através do método +S30DR

Nome: \_\_\_\_\_ Reg.: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

Escola em que estuda: \_\_\_\_\_

1. Há quanto tempo reside nesta área?

|                                   |     |
|-----------------------------------|-----|
| (1) menos de 1 ano ____/____/____ | [ ] |
| (2) mais de 1 ano ____/____/____  |     |

2. Data de nascimento:

|                    |             |
|--------------------|-------------|
| (1) ____/____/____ | [ ]<br>anos |
|--------------------|-------------|

3. Data das coletas:

|                    |      |
|--------------------|------|
| 1ª: ____/____/____ | [ ]  |
| 2ª ____/____/____  | dias |

4. Sexo:

|               |     |
|---------------|-----|
| (1) feminino  |     |
| (2) masculino | [ ] |

5. Cor:

|             |     |
|-------------|-----|
| (1) branca  |     |
| (2) negra   |     |
| (3) parda   | [ ] |
| (4) amarela |     |

### **Dados sócio-econômicos da família do adolescente:**

6. Escolaridade da mãe:

|  |     |
|--|-----|
| (1) mais de oito anos de estudo com sucesso  |     |
| (2) menos de oito anos de estudo com sucesso | [ ] |

7. Escolaridade do pai:

|  |     |
|--|-----|
| (1) mais de oito anos de estudo com sucesso  |     |
| (2) menos de oito anos de estudo com sucesso | [ ] |

8. Número de pessoas residentes no domicílio:

|                       |     |
|-----------------------|-----|
| (1) até 4 pessoas     | [ ] |
| (2) mais de 4 pessoas |     |

9. Soma dos ganhos de todos os trabalhadores no domicílio:

|                                |     |
|--------------------------------|-----|
| (1) até 3 salários mínimos     | [ ] |
| (2) mais de 3 salários mínimos |     |

**Dados relacionados às doenças:**

10. Episódio de diarreia nas últimas 2 semanas:

|         |     |
|---------|-----|
| (1) sim | [ ] |
| (2) não |     |

11. Episódio febril nas últimas 2 semanas:

|         |     |
|---------|-----|
| (1) sim | [ ] |
| (2) não |     |

**Dados antropométricos:**

12. peso e altura:

|                   |     |
|-------------------|-----|
| (1) Peso: _____   | [ ] |
| (2) Altura: _____ | [ ] |

13. Índices em Score "Z":

|                         |     |
|-------------------------|-----|
| (1) Altura/idade: _____ | [ ] |
|-------------------------|-----|

14. IMC:

|                |     |
|----------------|-----|
| (1) IMC: _____ | [ ] |
|----------------|-----|

**Dados clínico-laboratoriais:**

15. Antes da coleta, certificar-se que está em jejum:

|                        |     |
|------------------------|-----|
| (1) sim, está em jejum | [ ] |
|------------------------|-----|

16. Retinol sérico:

|  |     |
|--|-----|
| (1) Pré-suplementação ( $T_0$ ): _____ $\mu\text{mol/l}$ ; | [ ] |
| (2) Pós suplementação ( $T_1$ ): _____ $\mu\text{mol/l}$ ; | [ ] |

|                                |     |
|--------------------------------|-----|
| 17. +S30DR:(1) +S30DR: _____ % | [ ] |
|--------------------------------|-----|

## APÊNDICE B – TCLE

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

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Informações sobre a pesquisa:**

Título do Projeto: Estimativa da prevalência da Deficiência de vitamina A entre adolescentes moradores do Bairro de Vila Lobato, em Ribeirão Preto

**Pesquisadores Responsáveis: Prof. Dr. Ivan Savioli Ferraz e Cristiane Simões Bento de Souza (médicos pediatras).**

Telefones para contato: (16) 3602-2573 (Departamento de Puericultura e Pediatria da FMRP - USP) ou (16) 9701-8441 (Cristiane).

#### **1. O QUE É ESTA PESQUISA?**

Seu filho está sendo convidado para participar de uma pesquisa. Esta pesquisa quer **estudar se ele tem deficiência de vitamina A**. A vitamina A é importante para a visão e também para proteger o organismo de certos tipos de doenças e infecções. Ela é encontrada em vegetais amarelos (manga e cenoura, por exemplo) e verdes escuros (espinafre e brócolis, por exemplo); é também encontrada em ovos de galinha, no leite e no fígado dos animais que comemos normalmente, como por exemplo, galinha e vaca ou boi.

#### **2. COMO SERÁ FEITA ESTA PESQUISA?**

Para dosarmos a vitamina A, pediremos que seu filho esteja sem comer por mais ou menos oito horas (não comer após o jantar da noite anterior) para que pela manhã do dia seguinte seja coletado 10 ml de sangue (mais ou menos duas colheres de sopa) de uma veia próxima da dobra de um dos braços de seu filho. Será usada uma agulha bem fininha para causar o menor desconforto possível. Também será preciso tirar uma gotinha de sangue do dedo dele, através de uma picadinha de agulha também. Tanto no sangue coletado do braço como no do dedo será medida a quantidade de vitamina A existente em ambos. No sangue retirado do braço será dosada, ainda, uma substância (proteína C reativa) que verificará se o seu filho tem alguma inflamação no organismo. Esta inflamação pode alterar os resultados da medição da vitamina A no sangue.

Assim que o sangue for colhido, será oferecida uma quantidade de vitamina A (2 ml - meia colher de sopa) para beber, que servirá para tratá-lo por um tempo se ele tiver carência de vitamina A e também para preparar o organismo para a próxima parte do exame. Se ele não tiver deficiência de vitamina A, tomar este remédio não fará mal a ele, pois já foi estudado que esta é uma quantidade segura e que não faz mal à saúde.

Esta vitamina praticamente não tem efeitos indesejados; nas raras vezes em que esses efeitos acontecem, pode haver uma leve dor de cabeça ou vontade de vomitar, que passam sozinhos em pouco tempo ou com o uso de algum analgésico (remédio para dor).

Para finalizar, neste nosso primeiro encontro será realizada uma breve entrevista (de mais ou menos 10 minutos de duração) na qual serão feitas algumas perguntas e será medida a altura e o peso de seu filho.

Teremos um *segundo encontro*, 30 dias depois do primeiro. Nesta ocasião, colheremos 5 ml de sangue (mais ou menos uma colher de sopa) para medirmos apenas a quantidade de vitamina A.

### 3. PRECISO PARTICIPAR?

A participação na pesquisa é voluntária, ou seja, seu filho só participará da pesquisa se quiser. Ele não é obrigado a participar da pesquisa. Não haverá problema algum se ele não concordar em participar. Mesmo depois de aceitar se seu filho quiser sair da pesquisa ou mesmo o senhor (a) quiser que ele não participe mais, isto poderá ser feito a qualquer momento.

### 4. O QUE SERÁ FEITO COM OS RESULTADOS DOS EXAMES?

Todos os resultados dos exames individuais são confidenciais e o resultado do exame dele será informado apenas a vocês, que poderão buscar o resultado no CMSC da Vila Lobato. Se com os exames nós descobirmos que ele tem falta de vitamina A no organismo, nós faremos a reposição da vitamina no CMSC da Vila Lobato gratuitamente.

Os dados coletivos da pesquisa serão utilizados no trabalho de dissertação de mestrado da pesquisadora Cristiane Simões Bento de Souza e poderão ser divulgados em revistas especializadas e em congressos da área.

### **CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO**

Por favor, leia atentamente este papel (ele se chama “Termo de Consentimento Livre Esclarecido”). Se ele tiver sido explicado para o (a) senhor (a) se o (a) senhor (a) entendeu o que foi explicado, se o (a) senhor (a) teve oportunidade de tirar suas dúvidas sobre a pesquisa, concordando de livre e espontânea vontade que seu filho participe, por favor, assine abaixo:

Nome completo do pai, mãe ou responsável pelo adolescente participante:

\_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

Assinatura do responsável pelo participante

Eu expliquei o propósito deste estudo ao pai, mãe ou responsável pelo adolescente voluntário (a) \_\_\_\_\_ e estou certa de que ele (a) entendeu o motivo, os procedimentos, riscos e benefícios do estudo.

Nome da pesquisadora: Cristiane Simões Bento de Souza (CRM-SP 137.746)

Assinatura da pesquisadora

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_