

A IMPORTÂNCIA DA VITAMINA A DURANTE O INÍCIO DA VIDA E O IMPACTO NA MORTALIDADE INFANTIL

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.028-005>

Andressa Soares

Nutricionista/UFRJ
Mestre em Nutrição Humana/UFRJ.
Pesquisadora Científica do NPqM/UFRJ

Adryana Cordeiro

Nutricionista/UNIRIO
PhD em Ciências/UFRJ
Pesquisadora Científica do NPqM/UFRJ
Professora da Universidad Internacional Iberoamericana

Andrea Ramalho

Nutricionista/UFPE
PhD em Saúde Pública/FIOCRUZ
Professora Titular e Cientista/UFRJ
Coordenadora do NPqM/UFRJ

RESUMO

A Taxa de Mortalidade de Menores de Cinco Anos (TMM5) mede o número de óbitos por mil nascidos vivos nessa faixa etária, refletindo aspectos como desnutrição e qualidade da atenção à saúde materno-infantil. Apesar de esforços globais, a TMM5 ainda é alta em países em desenvolvimento, e projeta-se cerca de 48,1 milhões de mortes nessa população até 2030. No Brasil, a TMM5 apresenta uma situação preocupante devido à sua redução mais lenta nos últimos anos, com ocorrência elevada de mortes por doenças preveníveis. A vitamina A (VA) é essencial para o sistema imunológico, desenvolvimento celular e manutenção do organismo. A deficiência de vitamina A (DVA) afeta principalmente gestantes, recém-nascidos e crianças menores de cinco anos, podendo causar cegueira, infecções e malformações congênitas. Globalmente, milhões de crianças e gestantes sofrem com a DVA, que impacta negativamente o crescimento e a sobrevivência infantil. No Brasil, a prevalência de DVA é significativa, com 10 a 20% das crianças em risco, sendo uma questão de saúde pública moderada a grave. São realizadas medidas de combate em nível governamental como promoção do aleitamento materno, suplementação e enriquecimento de alimentos. No entanto, poucos estudos relatam o impacto do consumo de alimentos enriquecidos no país, há controvérsias quanto à eficácia da suplementação à longo prazo, especialmente após o parto e o aleitamento materno permanece insuficiente, fatores que contribuem para a permanência da DVA. É essencial melhorar o sistema de assistência materno-infantil no Brasil para reduzir a morbidade e mortalidade infantil, especialmente nas populações mais vulneráveis. A adequação da VA, tanto para a mãe quanto para o bebê, é fundamental para garantir a saúde durante os primeiros anos de vida.

Palavras-chave: Deficiência de vitamina A. Mortalidade infantil. Saúde infantil.



1 INTRODUÇÃO

A mortalidade infantil, especialmente em crianças menores de cinco anos, é um importante indicador de saúde pública. A taxa de mortalidade nessa faixa etária (TMM5), que inclui mortes neonatais e pós-neonatais, revela o nível de cuidado e saúde de uma população, além de servir como base para o desenvolvimento de políticas de prevenção (UN, 2024a). Embora as taxas globais de mortalidade infantil estejam diminuindo, o ritmo dessa redução ainda é insuficiente em muitos países, especialmente nos em desenvolvimento, como o Brasil, que tem experimentado um declínio mais lento na mortalidade infantil desde 2009 (UN, 2024b; WHO, 2023).

Entre as principais causas de morte de crianças no Brasil estão condições perinatais, malformações congênitas e doenças infecciosas, destacando a importância de intervenções direcionadas (MOURA et al., 2022). Nesse contexto, a nutrição adequada nos primeiros anos de vida desempenha um papel fundamental. O período dos primeiros 2.200 dias de vida é reconhecido como fundamental para a saúde futura da criança (ALMEIDA et al., 2022).

A vitamina A (VA) emerge como um dos nutrientes essenciais nesse processo, com impacto direto desde a concepção até os primeiros anos de vida da criança. Suas funções incluem a promoção do crescimento saudável e a prevenção de doenças infecciosas (MEZZANO et al., 2022). No entanto, a deficiência de vitamina A (DVA) é um problema de saúde pública, com consequências graves tanto para gestantes quanto para crianças, sendo um fator de risco para mortalidade infantil (WHO, 2011a).

Dada a importância da vitamina A no desenvolvimento infantil e na redução de riscos associados à mortalidade, este livro busca explorar os mecanismos de transmissão da vitamina A ao longo do desenvolvimento da criança, além de discutir as implicações da deficiência desse nutriente para a saúde materno-infantil. Compreender essa relação é essencial para a avaliação das políticas de suplementação e a implementação de medidas de cuidado preventivo voltadas à redução da mortalidade infantil.

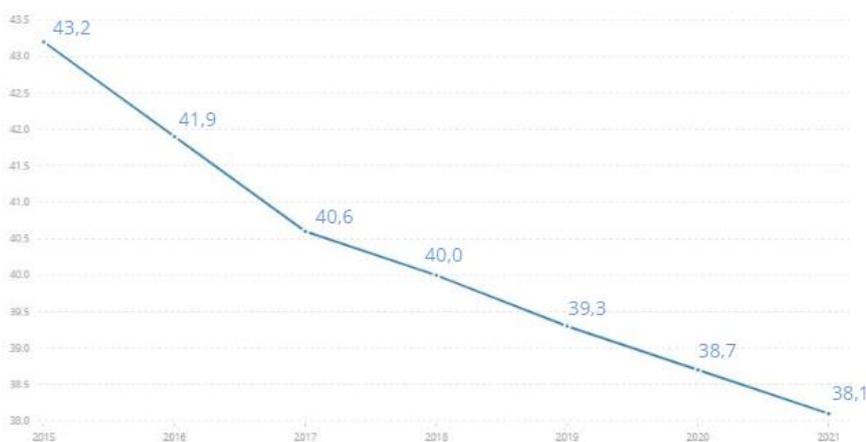
2 MORTALIDADE EM MENORES DE CINCO ANOS

A TMM5 é definida como o número de óbitos de menores de cinco anos de idade, por mil nascidos vivos, em uma população no ano considerado. Expressa de modo geral, aspectos ambientais que condicionam a desnutrição infantil como pobreza, insegurança alimentar, má nutrição na gestação, amamentação, alimentação complementar, doenças infecciosas, água, higiene e saneamento, assim como as infecções a ela associadas, além do acesso e a qualidade dos recursos disponíveis para atenção à saúde materno-infantil, determinantes da mortalidade nesse grupo etário (WHO, 2024; DHAGE, 2024). Esta taxa constitui um indicador chave na avaliação da situação de saúde de uma população, sendo essencial para o desenvolvimento de estratégias preventivas direcionadas à redução do risco de morte nessa faixa etária (DHAGE, 2024; FRANÇA et al., 2017; BUGELLI et al., 2021)

É possível observar a importância da TMM5 através do esforço global em reduzir esse índice. Em 2015, a Assembleia Geral da Organização das Nações Unidas (ONU) estabeleceu os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS), onde se inclui uma meta de mortalidade infantil, na qual todos os países devem erradicar as mortes em crianças menores de cinco anos, além de atingir uma TMM5 de 25 ou menos mortes por 1.000 nascidos vivos até 2030. (DHAGE, 2024; UN, 2024a; SHARROW et al, 2022)

Com estas implementações, a TMM5 mundial tem se reduzido nos últimos anos, no entanto, ainda há um longo caminho a percorrer. Em 2015, quando os ODS foram implementados, a taxa estava em 43,2 para 1000 nascidos vivos. Já em 2017 essa taxa estava em 40,6, indicando 5,7 milhões de mortes por ano. Em 2021, esse valor parece ter reduzido para 38,1 (aproximadamente cinco milhões de mortes por ano), mas o progresso tem sido lento nos últimos anos, principalmente nos países em desenvolvimento (*Gráfico 1*) (UN 2024b; WHO, 2023). Em 2022 foram registradas 4,9 milhões de mortes de menores de cinco anos, das quais 2,3 milhões ocorreram durante o primeiro mês de vida e 2,6 milhões entre 1 e 59 meses de idade (UNICEF., 2024). Se as tendências atuais continuarem, projeta-se que 48,1 milhões de mortes de menores de cinco anos ocorram entre 2020 e 2030, quase metade delas projetadas para ocorrer durante o período neonatal (UN, 2024b; WHO, 2023; SHARROW et al, 2022).

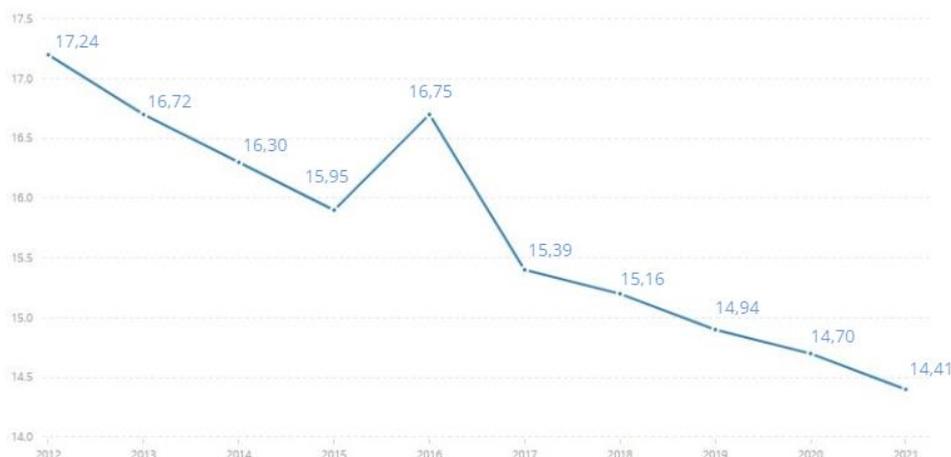
Gráfico 1-Taxa de mortalidade mundial, menores de cinco anos por 1.000 nascidos vivos



FONTE: Adaptado de WHO, 2023 e UN, 2024b

Apesar de ser um dos países que cumpriram a meta dos ODS, a mortalidade de crianças menores de cinco anos no Brasil prefigura uma situação preocupante. A TMM5 no Brasil apresenta um padrão decrescente (UN, 2024b; WHO, 2023; FRANÇA et al, 2017), no entanto, desde 2009, o Brasil vem experimentando um declínio mais lento na mortalidade infantil que permaneceu em níveis elevados e apresenta disparidades regionais significativas. Em 2016, o país registrou um aumento na mortalidade de crianças menores de cinco anos de idade, o que interrompeu um período de 25 anos de tendência de queda (*Gráfico 2*) (UN, 2024b; WHO, 2023; BUGELLI et al, 2021).

Gráfico 2: Taxa de mortalidade no Brasil, menores de cinco anos por 1.000 nascidos vivos



FONTE: Adaptado de WHO, 2023 e UN., 2024b

Os óbitos por doenças transmissíveis, afecções maternas, neonatais e nutricionais constituem as principais causas de morte em menores de cinco anos no Brasil, e em geral podem ser consideradas como preveníveis. Por outro lado, as anomalias congênitas, com taxas relativamente estáveis no Brasil, ocupam o primeiro posto entre as causas de morte, principalmente nos estados com menores taxas de mortalidade, aproximando-se do perfil encontrado em países de alta renda (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE E AMBIENTE, 2022; FRANÇA et al, 2017).

3 ASPECTOS METABÓLICOS DA VITAMINA A

Moléculas dietéticas com atividade de VA existem de duas formas: a VA pré-formada e a provitamina A. As moléculas de VA pré-formadas são principalmente retinol e ésteres de retinil, geralmente obtidas de alimentos derivados de animais, enquanto os carotenoides provitamina A são obtidos de alimentos derivados de plantas, posteriormente sendo convertidos para a forma ativa (CHEN et al, 2023; YADAV, 2022; CARAZO et al, 2021; TANUMIHARDJO et al, 2016)

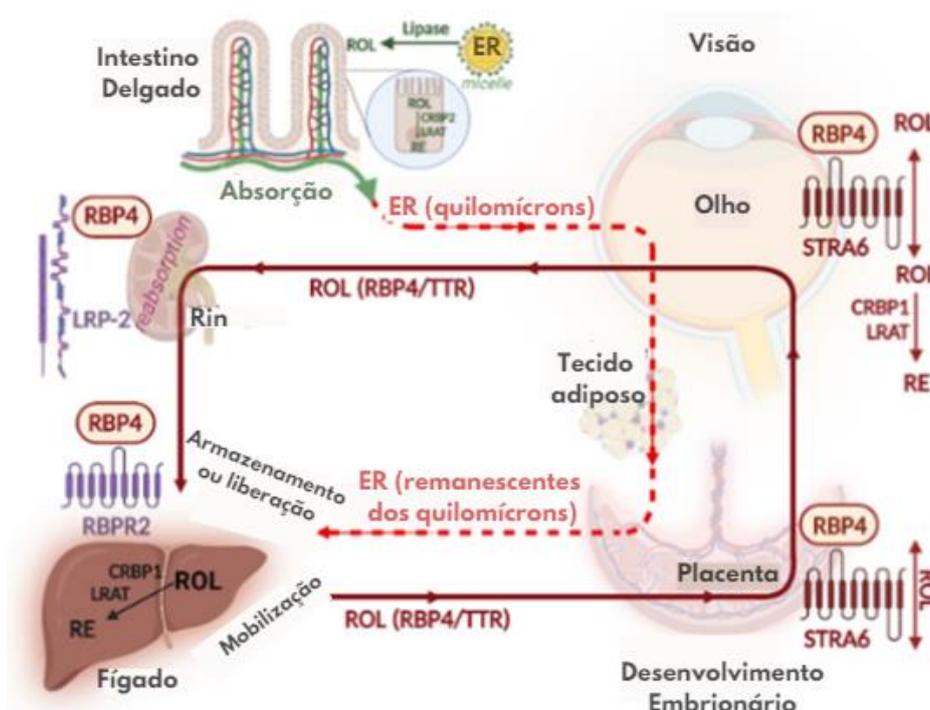
3.1 ABSORÇÃO

A esquematização ilustrativa da absorção, transporte e metabolismo da VA se encontra representada na figura 1. No lúmen do intestino VA pré-formada e carotenoides provitamina A são liberados da matriz alimentar e emulsificados com ácidos graxos dietéticos e ácidos biliares, formando micelas mistas que alcançam a membrana da borda em escova intestinal (O'CONNOR, 2022; EFSA, 2015).

O retinol é absorvido pelos enterócitos e esterificado com ácidos graxos para gerar ésteres de retinil (ER) (CHEN et al, 2023; YADAV, 2022; MOLTEDO et al, 2021). A enzima mais importante envolvida nessa síntese no intestino, bem como em outros tecidos, é a lecitina: retinol aciltransferase (LRAT) (O'CONNOR, 2022), juntamente com a proteína celular de ligação ao retinol 2 (CRBP2). Os

ésteres de retinil são incorporados em seguida aos quilomícrons através da atividade da proteína microssomal de transferência de triglicerídeos (MTP) e transportados na linfa e no sangue. Nos tecidos periféricos, os quilomícrons sofrem remodelação e os ésteres de retinil são hidrolisados pela lipoproteína lipase (LPL) e captados por órgãos-alvo, como olho, placenta e tecido adiposo, o qual retém de 10 a 20% da VA do organismo. No entanto, a maioria dos ésteres de retinil permanece associada a remanescentes de quilomícrons e é metabolizado pelo fígado (CHEN et al, 2023; YADAV, 2022; O'CONNOR, 2022; MOLTEDO et al, 2021; EFSA, 2015).

Figura 1- Esquema da absorção, transporte e metabolismo da vitamina A. Os enterócitos da membrana intestinal absorvem retinol e carotenoides de micelas mistas provenientes da ação de lipases gastrointestinais na matriz alimentar e os convertem em ER pela atuação das enzimas CRBP2 e LRAT, ER é incorporado aos quilomícrons pela MTP, onde circula até ser captada pelos órgãos alvo através da hidrolisação da enzima LPL, o ER remanescente é metabolizado pelo fígado e convertido em retinol que se associa a CRBP1, podendo ser liberado para a corrente sanguínea ligado à RBP4 (formando posteriormente o complexo RBP4/TTR), ou transportado para as CEH onde é convertido novamente em ER pela LRAT para armazenamento. O órgão produz ainda a enzima RBPR2, que catalisa a absorção hepática de RBP4 circulante excessivo e regula sua excreção biliar. Nos rins a eliminação de retinoides é mediada pela reabsorção de RBP4 pela enzima LRP-2. Em órgãos periféricos como olhos e placenta, a absorção de retinol é mediada pela enzima STRA6, a interação entre STRA6 e RBP4 permite o transporte bidirecional de retinoides para o meio intra e extracelular. ER: Éster de retinol, ROL: retinol, CRBP2: proteína celular de ligação ao retinol 2, LRAT: lecitina: retinol aciltransferase. TTR: transtiretina, LRP-2: complexo proteína 2 relacionada ao receptor de lipoproteína, RBP4: proteína de ligação ao retino tipo 4, RBPR2: Receptor da proteína transportadora de retinol 2, CRBP1: proteína celular de ligação ao retinol 1, STRA6: receptor estimulado pelo ácido retinóico 6, CEH: célula estrelada hepática.



FONTE: Adaptado de O'CONNOR, 2022.

3.2 METABOLISMO HEPÁTICO DA VITAMINA A

O fígado é o principal órgão responsável pelo armazenamento, metabolismo e distribuição da VA para os tecidos periféricos. A maior parte da VA (80-90%) é armazenada no fígado (CHEN et al, 2023; YADAV, 2022; CARAZO et al, 2021). Os ésteres de retinil associados aos quilomícrons são absorvidos pelos hepatócitos via LPL hepática e hidrolisados em retinol, que se associa a proteína

celular de ligação ao retinol 1 (CRBP1). O CRBP1 desempenha papéis importantes no ajuste fino do metabolismo da VA, dentre eles proteger o retinol da degradação e garantir sua entrega às enzimas retinoides para oxidação ou esterificação (O'CONNOR, 2022). Os hepatócitos também são responsáveis pela produção de RBP e síntese e catabolismo de AR (EFSA, 2015).

O retinol assim formado pode seguir diferentes caminhos: a) se ligar a RBP e ser liberado para a circulação sanguínea; b) ser oxidado até AR para sinalização celular; c) ser metabolizado, em formas mais polares, pelo sistema enzimático citocromo P450 (CYP26), e conjugado com sais biliares para excreção pela bile; d) ou então ser transportado para as CEH, onde será armazenado. O estado nutricional de VA do indivíduo determina a via a ser seguida (O'CONNOR, 2022; CARAZO et al, 2021).

O retinol ligado a CRBP1 é transportado para as CEH pelos hepatócitos, onde é convertido pela LRAT em ésteres de retinil e armazenado em grandes gotículas lipídicas citoplasmáticas de diferentes tamanhos (figura 1). O principal local de armazenamento de VA são as CEH (CZUBA, 2024; CHEN et al, 2023; YADAV, 2022). No fígado saudável, o receptor estimulado pelo ácido retinóico 6 (STRA6) bidirecional transporta a VA entre as proteínas de ligação retinoides extra e intracelulares (figura 1). A interação de RBP4 com STRA6 permite a transferência bidirecional de retinol para dentro e para fora das células (O'CONNOR, 2022).

3.3 METABOLISMO EXTRA-HEPÁTICO DA VITAMINA A

O armazenamento de retinol está sob estrita regulamentação de feedback do AR. A expressão de LRAT e RBP1 no fígado é induzida pela AR, agindo assim para direcionar o fluxo de retinol para o armazenamento em tempos de suficiência de VA. O metabolismo da VA também responde aos reguladores do metabolismo lipídico do fígado (O'CONNOR, 2022). Mediante o aumento da demanda, os estoques de retinol hepático são mobilizados. Conforme necessário, ésteres de retinil das CEH são hidrolisados por várias lipases hepáticas em retinol e transferidos para hepatócitos. Os hepatócitos secretam retinol ligado à proteína de ligação ao retinol (codificada por RBP4) (O'CONNOR, 2022; YADAV, 2022). Este complexo retinol-RBP4 é designado holo-RBP4 ou holo-RBP, em contraste com apo-RBP4 que não está ligado ao retinol (YADAV, 2022). O holo-RBP4 circula como um complexo com a transtirretina (TTR) (O'CONNOR, 2022; YADAV, 2022). Os níveis de VA no sangue são regulados homeostaticamente para manter uma faixa estreita, por meio da co-secreção hepática de retinol ligado à RBP (LOUNDER et al, 2017)

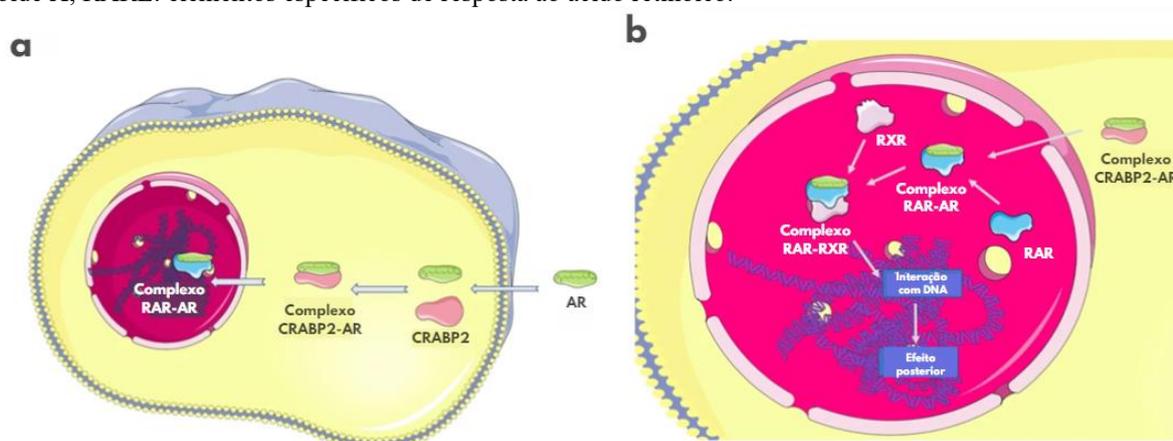
O RBP4 ligado ao retinol interage com receptores específicos expressos pelos tecidos-alvo (O'CONNOR, 2022; YADAV, 2022). A captação de retinol nos tecidos pode ser mediada por difusão passiva ou captação ativa por meio do STRA6 (YADAV, 2022). STRA6 é um receptor de holo-RBP4 de alta afinidade expresso por muitos locais de barreira de tecido sanguíneo, como células pigmentadas

da retina, placenta, saco vitelino, plexo coroide e células de Sertoli (O'CONNOR, 2022). Além do transporte mediado por proteínas, uma fração considerável de VA pode ser transportada por lipoproteínas que entregam retinoides a muitos tecidos-alvo, incluindo a placenta (YADAV, 2022). A eliminação dos retinoides ocorre através dos rins ou do fígado para a bile. O RBP4 é reabsorvido do túbulo proximal do rim através do complexo proteína 2 relacionada ao receptor de lipoproteína (LRP-2) (figura 1) (O'CONNOR, 2022).

3.4 SINALIZAÇÃO CELULAR DA VITAMINA A

Os retinoides ativos podem ser gerados nos tecidos a partir de ésteres de retinil, retinol ou β -caroteno. O ácido all-trans-retinóico, ou AR, é o principal metabólito bioativo do retinol (CZUBA, 2024; CHEN et al, 2023; YADAV, 2022; O'CONNOR, 2022). O AR é transportado do citosol para o núcleo por ligação à proteína de ligação ao ácido retinóico tipo 2 (CRABP2) (figura 2a), onde se liga a membros dos receptores nucleares de ácido retinóico (RAR), formando um complexo AR-RAR que estimula o estreitamento da ligação de RAR com o receptor de retinoide X (RXR), formando heterodímeros RAR/RXR, que subsequentemente se ligam a elementos específicos de resposta ao ácido retinóico (RARE), iniciando assim a transcrição de genes-alvo e promovendo os efeitos regulatórios da VA (figura 2b), atuando no metabolismo lipídico, oxidação de ácidos graxos, gliconeogênese e remodelamento da matriz extracelular, dentre outras funções (CZUBA, 2024; BURZYŃSKI et al, 2023; CHEN et al, 2023).

Figura 2- Sinalização do ácido retinóico. a) Transporte de ácido retinóico através da membrana e citoplasma. b) Sinalização do ácido retinóico no núcleo. a) AR é transportado do citosol para o núcleo pela ligação com CRABP2, onde se liga a RAR, formando o complexo AR-RAR, b) este complexo estimula o estreitamento da ligação de RAR com RXR, formando heterodímeros RAR/RXR, que subsequentemente se ligam a RARE, promovendo os efeitos regulatórios da VA. AR: ácido retinóico RA, CRABP2: proteína de ligação ao ácido retinóico tipo 2, RAR: receptor do ácido retinóico, RXR: receptor de retinoide X, RARE: elementos específicos de resposta ao ácido retinóico.



FONTE: Adaptado de BURZYŃSKI et al, 2023.

4 PRINCIPAIS FUNÇÕES DA VITAMINA A

Retinal e AR são os dois principais metabólitos que medeiam as funções fisiológicas da VA. O retinal é o cromóforo dos pigmentos visuais, um componente crítico do ciclo visual. Por outro lado, o AR é um ativador de receptores nucleares, que são fatores de transcrição que respondem a variações nos níveis de ligantes, desse modo a VA atua sobre diversos fatores celulares que influenciam crescimento, imunidade, dentre outros aspectos (CHEN et al, 2023)

4.1 CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO

A VA é um micronutriente essencial ao ser humano, sobretudo nos momentos de intenso crescimento e desenvolvimento (DALLAZEN et al, 2023; ZHAO et al, 2022). Descobertas de estudos experimentais sugerem que a VA pode afetar o crescimento através da regulação do hormônio do crescimento (GH) e dos genes beta do hormônio estimulante da tireoide. A deficiência de AR está associada à secreção reduzida de GH pela glândula pituitária, resultando em falha do crescimento somático, particularmente em crianças em idade pré-escolar (SSENTONGO et al, 2020).

As crianças que não atingem seu pleno desenvolvimento não alcançam aprendizagem, comportamento e bem-estar mental e físico adequados; apresentam pior desempenho na escola; e ganham salários mais baixos quando adultos. Isso perpetua um ciclo de pobreza e prejudica continuamente o desenvolvimento humano (CORREIA et al, 2019). Em países de baixa e média renda, 36,8% das crianças de três a quatro anos tiveram desempenho ruim em testes de desenvolvimento (CORREIA et al, 2019). Estima-se que, em todo o mundo, mais de 200 milhões de crianças em idade pré-escolar não estejam se desenvolvendo adequadamente (CORREIA et al, 2019). Baixa estatura, emagrecimento e baixo peso são responsáveis por mais de 45% da mortalidade em menores de cinco anos e desenvolvimento cognitivo prejudicado e estão associados a múltiplos fatores de risco, incluindo restrição de crescimento fetal, infecções entéricas e sistêmicas, doenças diarreicas e pobreza, fatores altamente concomitantes em indivíduos com DVA (SSENTONGO et al, 2020).

4.2 IMUNIDADE E ESTRESSE OXIDATIVO

Outro aspecto que merece destaque, é o fato de a VA estar intimamente ligada ao sistema imunológico (CHEN et al, 2023; GURGEL et al, 2018). Considerada dentre todos os micronutrientes como mais intimamente associada às doenças infecciosas (RAMALHO, 2017). A VA desempenha papel chave na manutenção da integridade das mucosas, diferenciação, crescimento e função de neutrófilos, células Natural Killer (NK), monócitos, células dendríticas e linfócitos T e B, modulação da resposta de células fagocitárias, estímulo à fagocitose, expressão de mucina, queratina e citocinas, produção de imunoglobulinas, participação na hematopoiese, reação de oxirredução, cicatrização, no processo de apoptose e na regulação de genes que influenciam a imunidade (CHOOBDAR et al, 2023;

CARAZO et al, 2021; ZHANG et al, 2019; LOUNDER et al, 2017; EFSA, 2015) e, ainda, participa da ativação da citotoxicidade mediada por células e do aumento na resposta de timócitos a mitógenos específicos (RAMALHO, 2017).

O AR aumenta o percentual de células linfóides que expressam marcadores de superfície de linfócitos-T auxiliares, enquanto o β -caroteno aumenta as células linfóides com expressão de marcadores de células NK, o que sugere uma atuação diferenciada dos vários retinoides na imunidade celular específica (CHOOBDAR et al, 2023).

No estado inflamatório a VA é reduzida significativamente em, aproximadamente, 72h. Este fato pode ser explicado devido ao desvio da síntese proteica, priorizando a produção de proteínas de fase aguda em detrimento da redução do pool de proteínas viscerais circulantes (entre elas a proteína transportadora do retinol - RBP), consumo elevado de antioxidantes, exacerbação do estresse oxidativo causado pela inflamação e infecção; e aumento da excreção urinária durante a fase aguda da infecção, o que causa depleção dos estoques desta vitamina (TANUMIHARDJO et al, 2016).

A VA é um antioxidante lipossolúvel, carregada em conjunto com o colesterol LDL (LDL-c) e protege o ácido graxo poli-insaturado contra a oxidação. Quando há depleção de antioxidantes na molécula de LDL-c, ocorre peroxidação lipídica em cadeia, de modo que, a presença de antioxidantes nesta lipoproteína retarda o início deste processo (O'CONNOR, 2022; CARAZO et al, 2021). O retinol por meio de sua atividade antioxidante se combina com radicais peroxil impedindo a formação de hidroperóxidos (CARAZO et al, 2021).

Os carotenoides são eficientes no combate aos radicais livres e agem como desativadores do oxigênio singlete e como sequestradores de radical peroxila, reduzindo a oxidação do DNA e lipídios (MIZAEK et al, 2022), além de protegerem as moléculas de LDL-c da oxidação (O'CONNOR, 2022; CARAZO et al, 2021), sendo o β -caroteno, o carotenoide mais conhecido e estudado devido ao seu potencial antioxidante principalmente em relação à proteção as moléculas de LDL-c (MIZAEK et al, 2022; BOHN et al, 2019). Como vitamina anti-infecciosa, a adequação de VA é necessária para apoiar crescimento rápido e resistência a infecções no público pediátrico, onde esse quadro pode levar a consequências críticas (CHOOBDAR et al, 2023).

DVA afeta o sistema imunológico em vários níveis, incluindo a destruição da integridade da membrana epitelial da mucosa, que atua como uma barreira protetora nos sistemas gastrointestinal, respiratório e sistemas urinários. Causa metaplasia e destruição do mecanismo de defesa da camada escamosa das vias respiratórias, epitélio e invasão microbiana. DVA também leva a uma imunidade enfraquecida por disfunção de macrófagos e células natural killer, monócitos, neutrófilos e células dendríticas. Também aumenta a gravidade das infecções por enterovírus, reduzindo a concentração de interferon alfa e IgM (CHOOBDAR et al, 2023; ZHANG et al, 2019).

4.3 CICLO VISUAL

No olho, a retina é a estrutura responsável pela percepção visual, incluindo sua transmissão ao cérebro. Essa percepção é mediada por estruturas específicas na retina: bastonetes e cones. Os bastonetes são sensíveis à pouca luz e, portanto, são cruciais para a visão em situações escuras (por exemplo, visão noturna), enquanto os cones são responsáveis pela luz de alta intensidade (visão colorida) (YADAV, 2022; CARAZO et al, 2021; TANUMIHARDJO et al, 2016). Essa importante função dos bastonetes está ligada ao tamanho da pupila, que se abre no escuro para permitir que a luz alcance a parte de trás do olho e fica menor na luz forte (TANUMIHARDJO et al, 2016).

A VA tem um papel na regeneração do pigmento visual. O derivado ativo da VA 11- *cis* -retinal está associado à proteína opsina, um receptor de proteína G-acoplado na retina. O complexo é conhecido como rodopsina, que é o pigmento crucial para a percepção da luz. Sob estímulos luminosos, o 11- *cis* -retinal é transformado em all- *trans* -retinal e inicia uma cadeia de reações cuja consequência final é a transmissão de percepções ópticas através do nervo óptico para o cérebro. Após essa reação, parte do all- *trans* -retinal pode ser transformada novamente em 11- *cis* -retinal, permitindo a reciclagem dessa molécula-chave. O all- *trans* -retinal restante pode ser transformado em retinol, que pode ser armazenado nas células epiteliais para ser posteriormente reutilizado ou convertido em AR (HODGE, 2023; YADAV, 2022; CARAZO et al, 2021)

O sistema visual requer um suprimento constante de precursor de retinol para manter a visão (O'CONNOR, 2022) caso contrário, a falta de suprimento de retinol pode levar à cegueira noturna, devido à má regeneração do pigmento visual nos bastonetes da retina (HODGE, 2023; O'CONNOR, 2022). Em indivíduos com DVA, a capacidade dos bastonetes de se adaptarem no escuro e de as pupilas medirem adequadamente a luz dentro e fora do olho pode ser prejudicada (TANUMIHARDJO et al, 2016). À medida que a gravidade da deficiência piora, desenvolvem-se sinais de xeroftalmia com manchas de Bitot (lesões conjuntivais, triangulares ou ovais, espumosas) e xerose conjuntival (aparece como enrugamento conjuntival). Se a DVA persistir, seus estágios posteriores se apresentam como xerose da córnea, ulceração da córnea e, eventualmente, ceratomalácia à medida que as úlceras da córnea cicatrizam, resultando em cicatrização da córnea e cegueira (HODGE, 2023; WHO, 2009).

5 AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DE VITAMINA A

O estado nutricional de VA é definido pelo balanço entre a proporção do micronutriente ingerido e sua utilização pelo organismo (MCLAREN, 2012). Sua avaliação pode ser feita por meio de indicadores dietéticos, bioquímicos, funcionais e clínicos. Cada método possui seus pontos fortes e limitações, para a escolha de utilização devem ser avaliada sua utilidade mediante finalidade e grupo-alvo estabelecidos (TANUMIHARDJO et al, 2016; MCLAREN, 2012).

5.1 AVALIAÇÃO DIETÉTICA

Os métodos de avaliação dietética incluem registros dietéticos, recordatório alimentar de 24 horas, questionários de frequência alimentar, instrumentos breves de avaliação dietética e histórico alimentar (TANUMIHARDJO et al, 2016; MCLAREN, 2012). A deficiência é tida quando a ingestão não atende às necessidades estabelecidas para a população, por outro lado, se o consumo se manter acima das recomendações, principalmente da VA pré-formada, é viabilizada a formação das reservas e manutenção das concentrações (TANUMIHARDJO et al, 2016).

A avaliação dietética tem a vantagem de não ser invasiva, barata e descomplicada, de modo que muitos indivíduos podem ser prontamente atendidos e um perfil de uma população pode ser traçado, auxiliando possíveis intervenções dietéticas subsequentes. (MCLAREN, 2012). Também possuem grande aplicabilidade, sendo amplamente utilizados mundialmente por profissionais de governos, academias, serviços de saúde e indústria alimentícia para um amplo conjunto de propósitos, como avaliar o nível de inadequação por grupos de sexo e idade e avaliar a potencialidade de um suprimento de alimentos para atender às necessidades nutricionais de um país (MOLTEDO et al, 2021).

No entanto é importante para a elaboração e aplicação destes questionários a ciência sobre quais os alimentos fontes de VA disponibilizados e consumidos no país ou população de estudo, quais são enriquecidos, especialmente com VA pré-formada, assim como da sazonalidade de diferentes frutas e vegetais fontes de carotenoides (MOLTEDO et al, 2021; TANUMIHARDJO et al, 2016). Deve-se considerar potenciais fatores confundidores como autorrelato e uso de suplementação, além de desafios metodológicos como a inconstância quanto à unidade utilizada para quantificar o consumo (Unidades internacionais 'UI' ou Estimativa média recomendada 'EAR') e a ausência de um consenso quanto ao sistema de conversão de carotenoides provitamina A em EAR (MOLTEDO et al, 2021; TANUMIHARDJO et al, 2016; MCLAREN, 2012).

5.2 AVALIAÇÃO FUNCIONAL

Algumas mensurações são capazes de avaliar o impacto funcional da VA, refletindo sua influência em sistemas biológicos específicos. Estas mensurações buscam identificar a cegueira noturna, que é o primeiro indicador funcional de DVA (CARAZO et al, 2021; WHO, 2009). Demonstrou-se que os sintomas oculares associados à DVA se desenvolvem em concentrações inferiores a $<0,7 \mu\text{mol/L}$ (HODGE, 2023).

Dentre os principais estão os testes de adaptação ao escuro, a eletrorretinografia, o teste limiar pupilar e a citologia de impressão conjuntival (TANUMIHARDJO et al, 2016).

Os testes de adaptação ao escuro e o teste limiar pupilar se baseiam no tempo de conversão dos receptores da retina de bastonete para cone no processo de adaptação ao escuro, consistindo em expor

o indivíduo à iluminação e após a uma sala escura por dez minutos. Apesar de serem exames diretos e não necessitarem de biomarcadores associados, possuem limitações devido ao alto grau de atenção exigido por parte do sujeito do teste, e pelo conjunto de fatores que podem causar confundimento como doenças oculares, deficiência proteica ou de zinco e a idade, sendo inapropriados para crianças e idosos (TANUMIHARDJO et al, 2016).

A eletrorretinografia mede o número de fotorreceptores na retina e sua capacidade de regenerar a rodopsina após uma exposição à luz brilhante e descolorante. Para isso é requerido a dilatação da pupila do sujeito analisado e o contato direto com um eletrodo de medição. Já a citologia de impressão conjuntival consiste na retirada de uma amostra da conjuntiva do olho e a coloração das células, em busca de anormalidade definida como ausência de células calciformes e hiperplasia de células epiteliais. Além das limitações citadas anteriormente, esses métodos são mais restritos por serem invasivos, sendo utilizados apenas em ambientes clínicos ou de pesquisa (TANUMIHARDJO et al, 2016).

Um estudo piloto em 1980, comprovou a validade da entrevista em relação à prova objetiva de visão noturna – visão escotópica e retinol sérico (SOMMER et al, 1980). Diante do exposto a Organização Mundial da Saúde (OMS) propôs uma entrevista padronizada, que constitui um algoritmo para aumentar a sensibilidade e reduzir o erro de classificação da cegueira noturna, e que deve ser empregada priorizando linguagem local. Para a sua aplicação, não é requerido o uso de equipamentos caros e conhecimento oftalmológico especializado (WHO, 1996). A entrevista proposta além de ser de fácil aplicação, permite a detecção do problema no segmento populacional mais vulnerável às carências nutricionais (ZHAO et al, 2022; YISAK et al, 2020).

Pereira e colaboradores compararam o diagnóstico de cegueira noturna por meio da entrevista proposta com a eletrorretinografia e a associação desses diagnósticos com as concentrações séricas de retinol. A cegueira noturna diagnosticada por ambos os métodos mostrou associação com DVA de acordo com as concentrações séricas de retinol. Os autores concluem que a entrevista padronizada para o diagnóstico da cegueira noturna pode ser uma boa estratégia para avaliar o estado nutricional da VA, sendo um método simples, não invasivo e de baixo custo (PEREIRA et al, 2020).

5.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Na avaliação clínica alguns procedimentos podem auxiliar a estimar o status de VA, dentre eles o levantamento histórico do paciente, na busca de fatores de risco como má absorção, doenças infecciosas, imunidade prejudicada, cirrose, insuficiência pancreática, prematuridade, baixo status socioeconômico e gravidez ou lactação atual em contexto de má nutrição (HODGE, 2023). Da mesma forma, é de grande valia a realização do exame físico devido a possível identificação de sinais de deficiência como xerose conjuntival, queratinização das membranas mucosas dos trato respiratório,

gastrointestinal e urinário, ressecamento, descamação e espessamento folicular da pele e retardo do crescimento nas crianças (HODGE, 2023).

No entanto, o aspecto mais utilizado para determinar o status de VA é a xeroftalmia, que intitula o espectro clínico das manifestações oculares da DVA; estes vão desde dos estágios mais leves de cegueira noturna, manchas de Bitot até os estágios potencialmente permanentes de xerose, ulceração e necrose da córnea (ceratomalacia) (HODGE, 2023; WHO, 2009). Os vários estágios da xeroftalmia são considerados distúrbios e indicadores clínicos de DVA (WHO, 2009).

Observa-se que a manifestação clínica da DVA ocorre tardiamente, quando a deficiência já está instalada e as reservas de VA já estão seriamente depletadas, portanto sua avaliação não é eficaz para diagnosticá-la previamente, destaca-se a importância do diagnóstico subclínico da DVA para minimizar suas consequências na população. Além disso, a identificação dos sinais clínicos pode ser influenciada por fatores como a interpretação do profissional e o acesso da população ao serviço de saúde (MCLAREN, 2012; WHO, 2009).

5.4 AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA

As formas de aferição bioquímica dos status de VA mais utilizadas são a quantificação do retinol sérico e da proteína transportadora de retinol (RBP). A DVA é definida como sua concentração inferior a $<0,7 \mu\text{mol/L}$ (HODGE, 2023; TANUMIHARDJO et al, 2016).

No entanto, esses dois parâmetros não são indicadores sensíveis do estado nutricional de VA e não refletem a reserva hepática. Isso ocorre porque o retinol sérico é controlado homeostaticamente pelas reservas hepáticas e só cai quando as reservas hepáticas estão muito baixas (MEZZANO et al, 2022; TANUMIHARDJO et al, 2016; McCauley et al., 2015). O retinol sérico e a RBP tendem a ser mais baixos em bebês e crianças pequenas do que em adultos, mesmo em populações com níveis séricos adequados de VA (TANUMIHARDJO et al, 2016). Também surgem dificuldades ao avaliar as deficiências do micronutriente em países onde existe uma alta carga de infecção já que esses biomarcadores são alterados pela inflamação (MEZZANO et al, 2022; SHEFTEL et al, 2021; TANUMIHARDJO et al, 2016). Além disso, pode haver interferência devida a drogas, álcool e condições fisiológicas (CARAZO et al, 2021; SHEFTEL et al, 2021).

A concentração de retinol do leite materno é um indicador do estado da vitamina tanto da mãe como para o lactente, e tem se mostrado um marcador mais sensível do estado nutricional materno do que as respectivas concentrações sanguíneas (MACHADO et al, 2019; SOUZA et al, 2015). Os pontos de corte adotados para identificação da DVA e da formação adequada da reserva hepática são $<1,05$ e $>2,3 \mu\text{mol/L}$, respectivamente (SOUZA et al, 2015; STOLTZFUS, 1995). No entanto, a mensuração por esse método é prejudicada pela dificuldade de padronização da coleta de amostra de leite materno, já que o conteúdo de VA do leite materno é muito variável. Dentre os fatores que causam essa

variabilidade estão: período da amamentação, mama a ser ordenhada, hora do dia, tempo decorrido desde a última mamada, coleta no início ou no final da mamada e o estado pré ou pós prandial da mãe (DEMINICE et al, 2018; TANUMIHARDJO et al, 2016).

As reservas hepáticas de VA são consideradas referência de excelência para avaliação dessa vitamina (CHEN et al, 2023; TANUMIHARDJO et al, 2016). As células estreladas hepáticas armazenam 50-80% do total de VA no corpo na forma de palmitato de retinil em gotículas lipídicas no citoplasma, sendo responsáveis por regular o transporte e armazenamento de VA. Uma reserva normal da vitamina nestas células representa uma oferta adequada para a maioria dos indivíduos durante várias semanas ou meses (TANUMIHARDJO et al, 2021; SENOO et al, 2017).

A reserva hepática de VA pode ser mensurada de forma indireta por meio do retinol *isotope dilution* (RID) ou de testes dose-resposta, como *relative-dose-response* (RDR) e *modified-relative-dose-response* (MRDR), ou ainda podem ser quantificadas diretamente do tecido hepático, por meio de biópsia ou autópsia (SURI et al, 2023; TANUMIHARDJO et al, 2016). A aferição direta é a forma mais fidedigna de se estimar a reserva hepática de VA. Não é realista realizar biópsias em pessoas vivas, sendo utilizadas para avaliar as concentrações de retinol em humanos apenas em casos especiais. Amostras de autópsia, por outro lado, devem ser consideradas para monitoramento populacional, tendo em vista que a DVA não é considerada causa primária de morte e suas concentrações no fígado permanecem inalteradas até 48 horas pós-morte (MEZZANO et al, 2022; TANUMIHARDJO et al, 2016; OLSON et al, 1984). A reserva hepática de retinol é tida como *adequada*, quando os valores forem iguais ou superiores a 20µg/g (ou 0,07µmol/g) de fígado (OLSON et al, 1979).

6 DEFICIÊNCIA DE VITAMINA A

A DVA é um problema de saúde pública em nível mundial (ZHAO et al, 2022; DING et al, 2021; MIRANDA et al, 2018; HANSON et al, 2017; CRUZ et al, 2017a) que pode aumentar a mortalidade materna/perinatal (CRUZ et al, 2018; 2017a; WHO, 2011a). As principais causas da DVA incluem uma ingestão insuficiente de alimentos ricos em VA, má absorção e perda de VA devido a doenças (ZHAO et al, 2022; GURGEL et al, 2018).

A consequência mais característica da DVA é a visão prejudicada. A longo prazo, a DVA pode provocar xerofthalmia e, eventualmente, cegueira total, que pode ser permanente. Esta circunstância é a causa mais comum de cegueira evitável nos países em desenvolvimento. DVA também é caracterizada por modificações epiteliais que afetam diretamente vários sistemas do corpo, incluindo respiratório, urogenital, reprodutor, gastrointestinal, nervoso e pele, além de aumentar o risco de infecções, desnutrição e anemia (CARAZO et al, 2021; GURGEL et al, 2018).

Os principais afetados pela DVA são gestantes, recém-nascidos e crianças menores de cinco anos do sexo masculino, em países com baixo índice de desenvolvimento sociodemográfico (HODGE,

2023; ZHAO et al, 2022; MEZZANO et al, 2022; MIRANDA et al, 2018; HANSON et al, 2017). Muitas populações desses países raramente ingerem carne, laticínios ou vegetais ricos em carotenoides, o que dificulta a obtenção de quantidades suficientes de VA (HODGE, 2023). A DVA materna e infantil, não afeta apenas indivíduos nesses momentos biológicos, mas também se estende à saúde a longo prazo na idade adulta (ALMEIDA et al, 2022)

No período gestacional, a DVA aumenta o risco de complicações durante a gravidez e no período pós-parto e tem sido positivamente associada a infecções maternas, anemia e defeitos congênitos (THOENE et al, 2020). O aumento da necessidade da vitamina, principalmente em mulheres no terceiro trimestre da gravidez, quando o crescimento fetal é mais rápido também pode levar à cegueira noturna, um marcador de risco para gravidez que é capaz de identificar DVA ainda em sua etapa subclínica (MACHADO et al, 2016). Além disso, a DVA materna pode levar a malformações embrionárias, que se manifestam por deficiências do sistema cardiovascular e nervoso e tecidos menos desenvolvidos, entre outros defeitos (CARAZO et al, 2021).

Em crianças, a DVA pode causar déficits de crescimento e desenvolvimento, perda de visão e ser um fator de risco potencial para comprometimento cognitivo e doença mental, além de aumentar a suscetibilidade a infecções respiratórias, parasitárias e diarreia (ZHAO et al, 2022). A maior vulnerabilidade dessa faixa etária a DVA atribui-se ao rápido crescimento e desenvolvimento, característico dessa fase da vida e, conseqüentemente o aumento das necessidades de VA, que muitas vezes não é suprida devido a ingestão insuficiente. Isso atrelado a maior suscetibilidade a doenças que reduzem a absorção, aumentam as demandas metabólicas e a excreção dessa vitamina. Dessa forma, infecções repetidas reduzem ainda mais a absorção de VA, resultando em um ciclo vicioso nessa população (DALLAZEN et al, 2023; ZHAO et al, 2022).

Observa-se tendência de declínio na prevalência mundial de DVA, sendo relatadas reduções significativas desde 1990 (ZHAO et al, 2022; MIRANDA et al, 2018). No entanto, em 2019 seus valores permaneciam altos, atingindo mais de quatrocentos e oitenta e nove milhões de pessoas (ZHAO et al, 2022). De acordo com um relatório da OMS, 190 milhões de crianças em idade pré-escolar e 19 milhões de mulheres grávidas foram expostas à DVA globalmente (ZHAO et al, 2022; THOENE et al, 2020). Em vários países latino-americanos, a DVA ainda é considerada um grave problema de saúde pública (ZHAO et al, 2022).

No Brasil, estudos têm identificado prevalências de 10% a 20% de níveis de retinol sérico abaixo de 0,70 $\mu\text{mol/L}$, condição que caracteriza a DVA como problema moderado a grave de saúde pública (MIRANDA et al, 2018). De acordo com a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) e a OMS, o país é considerado como área de carência subclínica grave de VA (ZHAO et al, 2022).

Para crianças e bebês, a ingestão diária recomendada de VA varia em torno de 400-500 equivalentes de atividade de retinol (RAE), enquanto para mulheres, gestantes e lactantes, os níveis

recomendados variam entre 700 e 1300 RAE, sendo o maior para mulheres lactantes (HODGE, 2023; CARAZO et al, 2021). O requisito mínimo para prevenir DVA sintomática em crianças de um a cinco anos de idade é de cerca de 200 microgramas/dia (HODGE, 2023). Não há diretrizes específicas para o aumento da ingestão de β -caroteno ou indicações para suplementação em mães que amamentam. A ingestão típica de β -caroteno em uma dieta ocidental é de seis a oito mg por dia (NICHH, 2022).

7 TRANSFERÊNCIA DE VITAMINA A MATERNA

7.1 TRANSFERÊNCIA DE VITAMINA A MATERNA DURANTE A GESTAÇÃO

No período intrauterino precoce, o embrião em desenvolvimento é totalmente dependente da circulação materna para seu suprimento de VA (THOENE et al, 2020; QUADRO et al, 2020). A concentração de retinol materno/fetal é de cerca de 2:1 em mães na ausência de deficiência grave de retinol (TEKGÜNDÜZ et al, 2022). O transporte materno-fetal de retinoides depende de RBP4 (derivado materno e fetal), bem como vias mediadas por lipoproteínas, ambas as quais respondem ao status de VA (O'CONNOR, 2022). A VA atinge o embrião atravessando a barreira materno-fetal (placenta e o saco vitelino) (DEMINICE et al, 2018). A homeostase placentária desempenha um papel fundamental na entrega de retinol ao feto e é responsável pelo armazenamento de retinoides até que a maturação hepática fetal esteja completa (TEKGÜNDÜZ et al, 2022).

Dependendo do regime dietético materno, diferentes vias metabólicas parecem ser ativadas para manter a homeostase dos retinoides na placenta e controlar a quantidade de pré-formados e provitamina A que é transferida para o embrião em desenvolvimento, processo que a literatura relatou recentemente estar possivelmente envolvido com o metabolismo lipídico (QUADRO et al, 2020).

A literatura também demonstra níveis fetais de VA relativamente estáveis, apesar das flutuações nos níveis de retinol materno, isso se justifica pela passagem transplacentária de retinol que aumenta em casos de deficiência materna de retinol (TEKGÜNDÜZ et al, 2022; THOENE et al, 2020), podendo aumentar ainda mais quando se compara mães deficientes em retinol em comparação com insuficientes (THOENE et al, 2020). Além disso, parece que os níveis maternos de RBP e, por sua vez, a liberação de retinol placentário, aumentam ou diminuem segundo a intensidade da passagem de retinol transplacentária para proteger o feto de uma alteração repentina nos níveis de retinol. Alguns fatores podem reduzir a RBP materna e no cordão umbilical durante a gravidez como desnutrição, diabetes gestacional, pré-eclâmpsia e anemia (TEKGÜNDÜZ et al, 2022).

A VA dietética parece sustentar suficientemente a embriogênese adequada se os estoques hepáticos maternos estiverem esgotados ou não puderem ser adequadamente mobilizados, isso pode ocorrer através de uma compensação com o aumento do transporte de ésteres de retinil na ausência de retinol ligado à RBP induzida pelo aumento da expressão de LPL placentária (QUADRO et al, 2020). Foi observado em modelos animais que mesmo que o armazenamento hepático materno seja

inadequado, a ingestão adequada de retinol na dieta pode permitir o desenvolvimento normal do feto (TEKGÜNDÜZ et al, 2022).

Em casos de ingestão inadequada, o retinol sérico é mantido às custas da reserva hepática para garantir a regulação adequada da transferência fetal até que a reserva se esgote, com o esgotamento há o decréscimo das concentrações séricas e conseqüentemente o aporte fetal é prejudicado (TEKGÜNDÜZ et al, 2022; THOENE et al, 2020; AHMAD et al, 2018). Os recém-nascidos de mães com concentrações deficientes de retinol apresentam concentrações de retinol significativamente mais baixas no sangue do cordão umbilical em comparação com aqueles nascidos de mães com concentrações adequadas (THOENE et al, 2020).

No entanto, foi sugerido que a adequação do retinol hepático materno pode não garantir a adequação da transferência fetal, e conseqüentemente, a prevenção contra todas as possíveis deficiências nutricionais neonatais não é garantida (THOENE et al, 2020).

Devido às alterações fisiológicas da gravidez como aumento do volume sanguíneo e demanda de VA, há diminuição dos níveis séricos de retinol em mulheres grávidas, principalmente no terceiro trimestre. Isto, juntamente à uma barreira placentária seletiva que visa evitar efeitos teratogênicos, faz com que os recém-nascidos tenham menor capacidade de armazenamento de retinol hepático, apresentando sua reserva baixa ao nascer (TEKGÜNDÜZ et al, 2022).

A transferência de VA para o feto também influencia em outros fatores que afetam o desenvolvimento do feto após o nascimento, como a transferência placentária de anticorpos da mãe para o bebê, o controle da sinalização da expressão hormonal materna e o crescimento longitudinal, em especial no terceiro trimestre (AHMAD et al, 2018; GAMLIEL et al, 2016).

7.2 TRANSFERÊNCIA DE VITAMINA A VIA ALEITAMENTO MATERNO

Após o nascimento, a maior parte do retinol sérico é transportada para a mama pelo RBP, chegando ao leite materno. A partir daí, o transporte de VA para o leite materno nos primeiros seis meses de vida fornece 60 vezes mais VA quando comparado com a via placentária durante toda a gravidez, aumentando a reserva hepática fisiologicamente baixa dos recém-nascidos. Além disso, o leite materno também transporta carotenoides provitamina A ativos, que servem como nutrientes adicionais para o bebê (GAMLIEL et al, 2016).

A VA desempenha um papel no metabolismo da glândula mamária durante toda a lactação. O AR é essencial para o desenvolvimento da glândula mamária e, no epitélio secretor para atingir a produção adequada de leite. Os retinoides, por meio da via de sinalização dependente de RAR α , também demonstraram regular, pelo menos em parte, o processo de desmame, onde a morte das células epiteliais é acoplada à remodelação tecidual (CABEZUELO et al, 2020).

Após o suporte inicial pelo leite colostro (<72 horas pós-parto), o leite de transição (até 15 dias) sustenta o recém-nascido, e a produção de leite aumenta consideravelmente para suprir as necessidades nutricionais e de desenvolvimento do bebê em rápido crescimento, após 16 dias, o leite maduro passa a sustentar o lactente. A cor amarela brilhante do colostro humano reflete o rico conteúdo de carotenoides, em comparação com o leite de transição e maduro.

A quantidade de VA que os neonatos recebem do colostro e do leite depende significativamente do estado nutricional de VA da mãe. Os níveis de VA no leite materno refletem a dieta recente da mãe ou o status de suplementação mais do que seus estoques de longo prazo (HOMBALI et al, 2019). O teor de gordura do leite materno pode ser um veículo útil para melhorar a bioacessibilidade e a biodisponibilidade dos carotenoides (MESQUITA et al, 2021). O β -caroteno é um componente normal do colostro humano e do leite maduro, contribuindo para as defesas antioxidantes do recém-nascido (NICHHD, 2022).

8 VITAMINA A NAS FASES DO INÍCIO DA VIDA

O início da vida é uma janela de oportunidades de atenção profissional especial, com foco na garantia da saúde presente e futura da criança (ALMEIDA et al, 2022). Recentemente a Associação Brasileira de Nutrologia recomendou a ampliação dessa janela de 1.000 para 2.200 dias, englobando 100 dias na concepção e do primeiro ao quinto ano de vida (ALMEIDA et al, 2022). A intervenção nutricional adequada é fundamental no cuidado durante esse momento da vida, em especial com relação ao estado nutricional de VA, tendo em vista o aumento de sua demanda, mas para isso é necessário considerar as particularidades de cada fase do início da vida com relação a esse micronutriente (ALMEIDA et al, 2022; CRUZ et al, 2017b).

8.1 FASE PRÉ-CONCEPÇÃO

O desenvolvimento adequado do embrião influencia na saúde dos descendentes a longo prazo, sendo dependente da boa qualidade dos gametas, que se relaciona diretamente com a condição de saúde dos pais. Uma série de situações de saúde e/ou comportamentos da mulher no período preconcepção demonstram se associar com pior prognóstico para a saúde da prole, dentre eles fatores psicológicos, estresse, tabagismo, alcoolismo e principalmente baixa qualidade alimentar e ingestão energética exagerada, além de obesidade e desnutrição (ALMEIDA et al, 2022).

A VA é essencial no processo de desenvolvimento das células germinativas femininas. O status materno desse micronutriente no momento da concepção influencia no resultado reprodutivo. A DVA em mulheres em idade reprodutiva pode prejudicar os processos de fertilização, implantação e formação fetal, prejudicando a saúde, os resultados da gravidez e o crescimento e desenvolvimento da

prole, além de favorecer a transmissão intergeracional dessa condição a longo prazo (CLAGET-DAME et al, 2011)

8.2 FASE FETAL

A literatura tem consolidado que o comportamento materno durante a gravidez influencia na saúde do bebê através do fornecimento de um ambiente intrauterino adequado para desenvolvimento fetal, que favorece as condições de nascimento. (ALMEIDA et al, 2022; NEVES et al, 2015). A gravidez é um período único do ciclo da vida em que a diferenciação celular ocorre rapidamente, a presença de retinol, é essencial para o crescimento e desenvolvimento fetal e o metabolismo materno adequados, desempenhando um importante papel na gestação a termo e no peso ao nascer (MEZZANO et al, 2022; CARAZO et al, 2021; NEVES et al, 2020; THOENE et al, 2020).

Durante o período gestacional, há um aumento de cerca de 40% das necessidades diárias da vitamina para a manutenção da placenta e desenvolvimento fetal (CRUZ et al, 2018). Nesse período, a concentração de retinol no plasma materno diminui durante o primeiro trimestre e volta a aumentar lentamente, novamente atingindo valores normais antes do parto (CARAZO et al, 2021).

Existem recomendações específicas sobre a necessidade de avaliar o estado nutricional de VA de todas as mulheres gestantes durante o pré-natal (CRUZ et al, 2018). As concentrações séricas de retinol tendem a diminuir durante os trimestres da gravidez e os níveis séricos são intensamente necessários nos últimos trimestres quando comparados ao primeiro trimestre (CRUZ et al, 2017b). Em gestantes, a VA pode diminuir mais intensamente no terceiro trimestre, período considerado de maior transferência desta vitamina para o feto, o que pode ser agravado pela redução dos estoques, hemodiluição gestacional e incapacidade do feto de sintetizar VA (CRUZ et al, 2018; MACHADO et al, 2016)

A intervenção nutricional é um dos cinco eixos de intervenção recomendados pela OMS para o cuidado pré-natal (ALMEIDA et al, 2022; WHO, 2016). No entanto, poucas mulheres têm acesso a esse acompanhamento (HOLAND et al, 2021).

8.3 FASE NEONATAL

O período neonatal compreende o dia do nascimento até o primeiro mês de vida do neonato (ALMEIDA et al, 2022). A maior parte dos óbitos na infância concentra-se no primeiro ano de vida, sobretudo no primeiro mês (WHO, 2024; BUGELLI et al, 2021; FRANÇA et al., 2017). A VA tem se mostrado importante para prevenir uma variedade de doenças neonatais (HUANG et al, 2021).

O nascimento, por si só, representa um estresse oxidativo ao recém-nascido. A transição de um ambiente intrauterino, que é relativamente pobre em oxigênio, para o extrauterino, que é significativamente mais rico em oxigênio, é uma transição tóxica e expõe o bebê ao aumento da

produção de radicais livres, levando a um desequilíbrio no sistema antioxidante (SOUZA et al, 2015). Assim, destaca-se a importância da função antioxidante da VA.

A atuação da VA como anti-inflamatório e no sistema imune também se mostram fundamentais nessa faixa etária, já que os recém-nascidos têm sistema imunológico imaturo e, conseqüentemente, seu comprometimento funcional, além de apresentar inexperiência antigênica, que favorece a invasão microbiana, tornando este grupo altamente suscetível à infecção e reinfecção (SOUZA et al, 2015). Em recém-nascidos, a DVA aumenta o risco de morte por doenças infecciosas e respiratórias (GURGEL et al, 2018).

O estado nutricional do neonato está intimamente ligado à ingestão de leite materno durante a primeira semana de vida (SOUZA et al, 2015). Por isso, destaca-se a importância de uma nutrição adequada para as díades mãe-bebê em todos os momentos entre a concepção e o pós-parto (THOENE et al, 2020). Atualmente não há consenso na literatura científica sobre o valor do ponto de corte para concentração adequada de retinol para recém-nascidos, ou se valores de adultos devem ser escolhidos para esta faixa etária (DEMINICE et al, 2018).

8.4 FASE PRÉ-ESCOLAR

Globalmente, crianças em idade pré-escolar são os grupos populacionais de maior risco para DVA. A população desse grupo corre risco de xerofthalmia devido às necessidades de crescimento relativamente altas e armazenamento corporal relativamente baixo. O quadro geral dos padrões de consumo de alimentos nessa população é uma dieta monótona à base de cereais, desprovida da quantidade necessária de fontes de VA (LIMA et al, 2018; DALLAZEN et al, 2018).

Neste período, os desfechos da DVA a serem destacados são a seca dos olhos, cegueira noturna, sistema imunológico prejudicado, anemia e aumento de mortalidade em crianças que sofrem de doenças infecciosas como sarampo ou diarreia. Outro fator importante a se observar é a deficiência marginal de VA, que costuma ser ignorada, mas possui prevalência maior que a DVA nessa população, levando a um nível inadequado de VA o que pode causar anemia, infecções do trato respiratório e digestório, além de afetar o crescimento e o desenvolvimento das crianças (CHEN et al, 2021).

Evidências mostram que as chances de sobrevivência de crianças em idade pré-escolar aumentam quando o status de VA melhora, reduzindo o risco de mortalidade por todas as causas em 23-34% (YISAK et al, 2020). Também foram constatados altos níveis de prevalência de DVA em crianças na idade pré-escolar, principalmente nas menores de três anos, além de altos índices de DVA marginal, que se mostraram aumentar conforme a idade (CHEN et al, 2021; YISAK et al, 2020).

9 ESTRATÉGIAS PREVENTIVAS DE DEFICIÊNCIA DE VITAMINA A

Com o esforço mundial em reduzir o problema da DVA, foram desenvolvidas estratégias para preveni-la e trata-la a nas populações. Dentre as condutas adotadas, inclui-se incentivo do aumento da ingestão de VA, fortificação industrial e caseira de alimentos e suplementação periódica de altas doses com cápsulas ou comprimidos de VA (FAYE et al, 2021; HOMBALI et al, 2019).

9.1 ALEITAMENTO MATERNO

Souza et al. destacam que a concentração hepática de retinol em recém-nascidos pode ser suficiente para atender as necessidades diárias apenas durante os primeiros dias de vida, uma vez que é um período de aumento das demandas nutricionais (SOUZA et al, 2015). O leite materno é considerado a mais importante fonte VA para ampliar as reservas hepáticas do recém-nascido (NEVES et al, 2015), favorecendo o rápido crescimento e atuando como antioxidante e barreira imunológica; entretanto, muitos fatores modulam a composição desse nutriente no leite materno, como dieta, situação econômica e estado nutricional materno (MESQUITA et al, 2021; GURGEL et al, 2018).

A OMS recomenda seis meses de aleitamento materno exclusivo e aleitamento materno parcial até dois anos ou mais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). Segundo o *Estudo Nacional de Alimentação e Nutrição Infantil (ENANI-2019)*. As taxas de aleitamento materno vêm crescendo no Brasil, no entanto, ainda estamos distantes das metas da OMS (ENANI, 2021).

Embora as reservas de VA durante a gravidez sejam importantes para o desenvolvimento fetal, a produção de leite materno saudável precisa de um impulso maior da dieta ou das reservas hepáticas. É necessário aumento da captação de retinoides pela glândula mamária para sua produção (MESQUITA et al, 2021; CRUZ et al, 2017a). A literatura indica um aumento significativo de aproximadamente 90% da necessidade de VA durante a lactação (CRUZ et al, 2017a). As mulheres lactantes podem esgotar rapidamente seus estoques da vitamina se a ingestão alimentar não for aumentada durante esse período (TANUMIHARDJO et al, 2021; CARAZO et al, 2021).

A Ingestão Dietética de Referência especifica o valor de 4,6 UI de retinol diário para o lactente em primeiros meses de vida como a quantidade necessária para que a criança atender às necessidades diárias, acumular estoques hepáticos e prevenir o desenvolvimento de sintomas clínicos da deficiência (CRUZ et al, 2017a; IOM, 2001). Foi constatado que, se as concentrações maternas de VA não forem adequadas, o leite maduro das lactentes pode não atingir a quantidade adequada deste nutriente e podem desenvolver DVA (CRUZ et al, 2017a).

A OMS classifica DVA como questão de saúde pública para mães e bebês como leves (igual ou menor que 10% da população), moderado (10 a 25% da população) e grave (igual ou maior que 25% da população), de acordo com a concentração de VA no leite materno. Em populações com concentrações adequadas de VA, a concentração média desta vitamina no leite materno é 1,75–2,45 mol/L, enquanto

os valores médios estão abaixo de 1,4 mol/ L em populações com deficiência (SOUZA et al, 2015). A inadequação de VA no leite pode resultar na manutenção de reservas hepáticas baixas no lactente aumentando sua suscetibilidade a infecções respiratórias graves, pneumonia e diarreia, o que contribui para o aumento taxas de morbidade e mortalidade infantil (SOUZA et al, 2015).

Os recém-nascidos dependem do leite materno, fórmula infantil ou outras fontes externas de retinol para atender às necessidades essenciais após o nascimento. Portanto, a ingestão dietética adequada também continua sendo importante durante a gravidez para prevenir a deficiência no início da lactação. A ingestão dietética recomendada para a ingestão materna de RAE aumenta de 770 para 1300 µg/dia da gravidez à lactação para apoiar a transferência de retinol através do fornecimento de leite humano. Espera-se que os estoques de retinol sejam ainda mais esgotados durante a lactação para mães deficientes ou insuficientes de retinol com ingestão dietética persistentemente inadequada. Da mesma forma, mães com concentrações séricas de retinol mais baixas produzem leite com menor teor de retinol para seus bebês, o que aumenta o risco de deficiência infantil (THOENE et al, 2020; DEMINICE et al, 2018).

9.2 INTRODUÇÃO ALIMENTAR

A introdução alimentar adequada é um dos fatores mais importantes do início da vida, pois nessa fase são estabelecidos os hábitos alimentares do indivíduo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). Após os seis meses, o aleitamento materno deixa de ser exclusivo e água e fontes alimentares *in natura* devem ser acrescentadas, adaptando a quantidade e a consistência conforme o avanço da idade, a partir de um ano a alimentação da criança já é semelhante ao resto da família (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019; 2014).

Nesse momento devem ser introduzidos todos os alimentos necessários para manutenção do estado nutricional da criança, inclusive os alimentos fonte de VA (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). Também são estimulados importantes fatores relacionados a comportamento alimentar, como senso de saciedade e adaptação do sistema de recompensa alimentar, que influenciarão na alimentação no decorrer da vida (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019; 2014).

O paladar da criança é influenciado pela dieta materna no momento da lactação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019; 2005). O consumo do alimento complementar juntamente com o aleitamento materno melhora a absorção da VA. Crianças cujas mães têm concentrações adequadas de VA no leite materno alcançam, com relativa facilidade, as necessidades diárias da vitamina através de alimentos complementares adequados (MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2005).

Contudo, observa-se nas crianças brasileiras um padrão de alimentação complementar desfavorável. A alimentação é introduzida precocemente e de forma monótona, o uso da mamadeira é muito frequente, mesmo entre as crianças amamentadas, os alimentos complementares não suprem as

necessidades de VA, principalmente para as famílias de baixa renda. Ainda existem muitas crenças e tabus relacionados à alimentação da criança pequena, que contribuem para o uso pouco frequente de fontes de vitaminas e minerais, mesmo quando, estão disponíveis e são consumidos na família (ENANI, 2021; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

9.3 SUPLEMENTAÇÃO MATERNO-INFANTIL DE VITAMINA A

A OMS e a OPAS classificam alguns países com deficiência subclínica grave tendo um programa de suplementação de VA dirigido a crianças de 6 a 59 meses de idade implementado desde 1983. Em 2005, esse programa foi estendido às puérperas e residentes em áreas de maior risco, consistindo na administração de dose única de VA com 200.000 UI por via oral no pós-parto imediato (MESQUITA et al, 2021; MIRANDA et al, 2018; CRUZ et al, 2017a).

A suplementação pós-natal é realizada para minimizar os danos reversíveis ao recém-nascido e recuperar parcialmente o estado materno de VA antes da lactação, sendo uma medida emergencial, não a resolução do problema central (GURGEL et al, 2018). Apesar de aumentar significativamente a VA no colostro, as concentrações parecem diminuir no leite maduro, atingindo insuficiência 30 dias após o parto. Ainda há contradição na literatura quanto a dose ideal de suplementação pós-natal (CRUZ et al, 2017a).

Em 2011, a OMS passou a recomendar a suplementação com VA com doses diárias ou semanais para gestantes de grupos vulneráveis em áreas com deficiência endêmica, devido aos benefícios alcançados nesse grupo populacional, recomendação reafirmada em 2013 (CRUZ et al, 2017a; NEVES et al, 2015). A dose recomendada é de 10.000 UI diariamente ou 25.000 UI semanalmente por quatro a oito semanas para prevenção e tratamento de cegueira noturna gestacional, sem risco de teratogenicidade (SOUZA et al, 2015; NEVES et al, 2015).

Apesar de ter níveis séricos de retinol mais baixos em comparação com populações adultas, a OMS atualmente não recomenda a suplementação de VA para bebês de um a cinco meses, afirmando que a suplementação não oferece benefício na redução da morbimortalidade infantil (THOENE et al, 2020). No entanto, a literatura aponta a suplementação de VA como uma forma de aumentar os estoques de VA no recém-nascido e melhorar a sobrevivência infantil (CHOOBDAR et al, 2023). Uma revisão em 2021 indicou um efeito positivo na suplementação oral de recém-nascidos, sem efeitos adversos como Hipervitaminose ou aumento da pressão intracraniana (HUANG et al, 2021).

A suplementação de VA foi implementada em algumas regiões e países, mas a implementação completa de intervenções periódicas de altas doses é difícil em países com grandes populações; assim, a taxa de cobertura permanece baixa (ZHAO et al, 2022). Apesar de sua importância, há um pequeno número de estudos disponíveis na suplementação de VA durante o período gestacional, principalmente estudos sobre a redução e prevenção da morbimortalidade materno-neonatal (CRUZ et al, 2017a).

9.4 ENRIQUECIMENTO DE ALIMENTOS

A fortificação, enriquecimento ou simplesmente adição é um processo no qual é acrescentado ao alimento, dentro dos parâmetros legais, um ou mais nutrientes, contidos ou não naturalmente neste, com o objetivo de reforçar seu valor nutritivo e prevenir ou corrigir eventuais deficiências nutricionais apresentadas pela população em geral ou de grupos de indivíduos. A fortificação de alimentos vem sendo utilizada como estratégia de baixo custo para prevenção de carências nutricionais em muitos países, desenvolvidos e em desenvolvimento (HOMBALI et al, 2019).

Propõe-se que a fortificação de alimentos com VA funcione aumentando a ingestão diária e a absorção da vitamina para níveis suficientemente altos, visando fechar a lacuna de ingestão existente e aumentar significativamente os estoques hepáticos para corrigir a DVA e suas implicações na saúde e na sobrevivência (HOMBALI et al, 2019). Veículos alimentares básicos potencialmente adequados para fortificação de VA em programas de saúde pública incluem açúcar refinado ou bruto, óleos vegetais comestíveis, gorduras e grãos de cereais (arroz); farinha de trigo, farinha de milho ou farinha de milho; condimentos e temperos; e leite em pó ou líquido (WHO, 2006).

Alguns países implementaram programas obrigatórios em nível nacional para fortificar alimentos básicos com VA. Uma revisão em nível global concluiu que fortificar alimentos básicos com VA e outros micronutrientes pode não melhorar o status da vitamina. No entanto, para crianças e adolescentes em populações de baixa e média renda essa conduta pode levar a um risco menor de deficiência subclínica de VA (HOMBALI et al, 2019).

10 VITAMINA A E CAUSAS DE MORTE INFANTIL

10.1 PREMATURIDADE

A prematuridade é a principal causa de morte e incapacidade em crianças menores de cinco anos em todo o mundo (YE et al, 2022). A VA desempenha um papel vital na gestação a termo, fornecendo reservas fetais e mantendo o metabolismo materno durante a gravidez, além de sua atuação no sistema imunológico (MEZZANO et al, 2022; SOUZA et al, 2015). Os bebês prematuros representam uma população que inspira preocupação quanto a VA, pois a vitamina é transmitida principalmente da mãe através da placenta para o feto no terceiro trimestre. Portanto, a DVA é prevalente em prematuros (YE et al, 2022; SUN et al, 2022; DING et al, 2021; TAO et al, 2016). Com isso, espera-se que o parto prematuro refletirá negativamente no estado nutricional desta vitamina, causando baixas concentrações de retinol sérico e da proteína de ligação ao retinol (RBP), além de baixa reserva hepática (SUN et al, 2022; SOUZA et al, 2015).

Paralelamente, as necessidades nutricionais de VA em um bebê prematuro são maiores do que em qualquer outro momento da vida. Isso se deve ao intenso catabolismo durante as primeiras semanas após o nascimento com a baixa oferta de retinol no fígado ao nascimento, as baixas concentrações de

retinol plasmático e as baixas concentrações de RBPs, em comparação com bebês a termo (SOUZA et al, 2015).

Além disso, o armazenamento hepático de VA não é tão eficiente em prematuros extremos, o que contribui para concentrações plasmáticas de retinol baixas (SUN et al, 2022). Estudos mostram que quanto menor a idade gestacional, menor o peso e mais grave a DVA (HUANG et al.,2021; DING et al, 2021). DVA em prematuros pode provocar retinopatia por prematuridade, além de os deixar predispostos ao desenvolvimento de várias doenças (YE et al., 2022; SUN et al, 2022).

No entanto, o leite de lactantes que tiveram parto prematuro tende a ser inadequado do ponto de vista quantitativo, uma vez que as necessidades fetais não foram atendidas por completo com o interrompimento da transferência materno-fetal. Em caso de ausência de leite materno, o bebê pode ficar por várias semanas sobre alimentação enteral, cuja composição não atende suas necessidades de forma adequada (SUN et al, 2022; MESQUITA et al, 2021; SOUZA et al, 2015). Assim, o baixo nível de VA em bebês prematuros ao nascer pode durar toda a infância (TAO et al, 2016).

Se as reservas hepáticas de VA do recém-nascido permanecerem baixas, pode favorecer instalação, manutenção e/ou piora da DVA, formando um ciclo vicioso de infecção/DVA/infecção, além da ocorrência de episódios de longa duração (SOUZA et al, 2015). Os riscos de desenvolvimento de doenças relacionadas com status de VA que mais preocupam nos bebês prematuros são síndrome da dificuldade respiratória, doença pulmonar crônica, retinopatia da prematuridade, enterocolite necrosante, canal arterial patente e infecções no geral (TAO et al, 2016).

Devido à fragilidade dessa população, quando se trata de bebês prematuros, deve-se considerar não só a efetividade, mas a segurança da intervenção. Apesar da necessidade de verificações mais profundas, o uso da VA clínica tem sido apontado como seguro para bebês prematuros, livre de reações adversas como dor e sepse (DING et al, 2021). Ainda faltam evidências para precisar o método de tratamento de VA mais adequado para bebês prematuros (DING et al, 2021; TAO et al, 2016)

10.2 ANOMALIAS CONGÊNITAS

A composição da dieta materna durante a gestação tem importância metabólica para a saúde da prole, mesmo antes da concepção, podendo programar permanentemente sua prole (MESQUITA et al, 2021). Uma vez que a VA está deficiente, ela não só afetará o crescimento e desenvolvimento normal do embrião, mas também pode causar doenças congênitas, incluindo hipoplasia pulmonar, malformações do sistema nervoso central e deformidade óssea do feto (MA et al, 2021). A DVA predispõe a gestante ao aborto espontâneo, bem como a defeitos congênitos cerebrais, maculares, renais e vasculares (MESQUITA et al, 2021).

Dois períodos durante a gravidez são mais críticos e devem ser tratados com o máximo cuidado, o primeiro trimestre da gravidez (até 14 semanas), quando as partes vitais do corpo são formadas e o

final da gravidez, quando ocorre a maturação do eixo hipotálamo-hipófise (MESQUITA et al, 2021). Infelizmente, a janela inicial de desenvolvimento ocorre antes que muitas mulheres possam ter conhecimento da gravidez, e a DVA é crônica entre mulheres em idade fértil, o que é agravado pela maior demanda desse período crítico (Gilbert et al., 2023; IBGE, 2020; MICHIKAWA et al, 2019).

A relação entre nutrição materna e programação fetal é fundamentada por meio de sinais endócrinos, epigenética e estresse oxidativo. Durante a gravidez, os carotenoides desempenham um papel importante na promoção da comunicação entre as células (junções comunicantes), regulando desequilíbrios hormonais e aumentando a resposta imune, o que previne complicações gestacionais. Os períodos fetal e neonatal apresentam considerável plasticidade epigenética. A alteração da sinalização da VA através de perturbações dietéticas e genéticas pode criar defeitos congênitos (Gilbert et al., 2023; MESQUITA et al, 2021). Achados na literatura sugerem um papel crucial dos carotenoides pró- VA e da VA pré-formada na programação epigenética da prole, possivelmente influenciando o fenótipo e o desenvolvimento de doenças na vida adulta. Foi sugerido que a atuação dos carotenoides como antioxidantes pode reduzir estresse oxidativo, infecção, inflamação, e danos à placenta durante a gestação, conferindo assim uma vida saudável à prole (MESQUITA et al, 2021). O tipo de anomalia congênita mais associado a VA na literatura são as de origem óssea (ROCKE et al, 2022; MICHIKAWA et al, 2019).

10.3 DOENÇAS RESPIRATÓRIAS

Infecções do trato respiratório (ITR) são as doenças infecciosas mais difundidas em crianças, promovendo alta morbidade e mortalidade. Crianças em idade pré-escolar que tenham sofrido mais de oito episódios de infecções das vias aéreas por ano são consideradas como tendo infecções recorrentes do trato respiratório (IRTRs) (ZHANG et al, 2024; ABDELKADER et al, 2022; SUN et al, 2022; WANG et al, 2021). Doenças respiratórias como asma, pneumonia e bronquiolite são os motivos mais comuns de internação na população pediátrica (GOTH et al, 2022; WANG et al, 2021). A infecção proveniente das IRTRs pode, com o decorrer das ocorrências, migrar para outros órgãos, além de prejudicar a longo prazo a saúde física e mental da criança, e aumentar os gastos com cuidados da saúde (ZHANG et al, 2024; HURWITZ et al, 2017)

Os mecanismos pelos quais a VA auxilia na prevenção de doenças respiratórias incluem: regulação e promoção da proliferação e diferenciação de várias células pulmonares, mantendo assim a integridade do epitélio das vias aéreas; melhora da função imunológica, aumentando ainda mais a resistência a doenças e danos; promoção da síntese de substâncias ativas na superfície pulmonar; efeito antioxidante e promoção de reparo após lesão pulmonar (WEI et al, 2024; HUANG et al, 2021). A VA pode fazer regular o conteúdo dos mRNAs e reduzir a expressão de genes da sintase de ácidos graxos, afetando a síntese de precursores de fosfolípidios. Assim, a síntese de proteínas de fosfolípidios e

surfactantes pulmonares é aumentada, promovendo o desenvolvimento e a maturidade pulmonar. (DING et al, 2021). O surfactante pulmonar é essencial para manter a estabilidade alveolar e reduzir a tensão superficial durante a respiração (WEI et al, 2024). Além disso, a vitamina promove proteção antioxidante e funcionamento de mecanismos de reparo após lesão pulmonar (DING et al, 2021).

A VA é reconhecida pelo seu papel em relação à maturação e função pulmonar durante a gestação e lactação (CRUZ et al, 2017a) e é necessária no pulmão fetal para diferenciação celular e síntese de surfactante (SUN et al, 2022). Estudos em modelo animal observaram que ela pode melhorar a formação alveolar e o crescimento capilar alveolar, reduzir a expressão de ribonucleotídeos mensageiros de elastina do parênquima pulmonar e o acúmulo de fibras elásticas, e promover melhor troca gasosa (DING et al, 2021). O consumo de VA é excepcionalmente alto à medida que os pulmões crescem e se desenvolvem durante o último trimestre e logo após o nascimento devido ao seu papel na maturação pulmonar (GOTH et al, 2022; SUN et al, 2022). Além disso, os radicais livres produzidos pelo estresse oxidativo do parto aumentam o requerimento da vitamina e foram associados a danos no sistema respiratório (SOUZA et al, 2015).

Em prematuros, essa questão é ainda mais preocupante devido à imaturidade dos sistemas antioxidantes e a reservas inadequadas de VA (SOUZA et al, 2015). Em experimentos com animais foram encontradas concentrações plasmáticas e reserva hepática de retinol menores em prematuros que desenvolveram doença bronco pulmonar, em comparação aos que não desenvolveram, corroborando a hipótese de que a DVA contribui para o desenvolvimento de doença pulmonar crônica e/ou infecções do trato respiratório nesse tipo de população (SUN et al, 2022). Wei e colaboradores estudaram a relação entre VA no sangue do cordão umbilical e doenças pulmonares neonatais, a DVA no sangue do cordão umbilical e o nascimento prematuro foram fatores de risco independentes para doenças pulmonares neonatais, e quanto menor o nível de VA no sangue do cordão umbilical, mais suscetíveis os recém-nascidos às infecções respiratórias neonatais (WEI et al, 2024).

A função pulmonar adquirida na infância prediz a função pulmonar do adulto, portanto os níveis maternos e neonatais de VA são preditivos da função pulmonar futura e morbidade respiratória (GOTH et al., 2022). Foi constatado que a administração de suplementação de VA antes e durante a gravidez e pós-parto em mulheres com DVA teve uma influência na função pulmonar de seus filhos a longo prazo. Esse benefício provavelmente se deve aos efeitos da suplementação in útero (CRUZ et al, 2017a).

10.4 SEPTICEMIA

A sepse é a disfunção de um ou mais órgãos decorrentes da resposta desregulada do hospedeiro à uma infecção, grave ou não, que não foi tratada corretamente. A resposta inflamatória se origina em um órgão e pode se estender e afetar outros, causando inflamação em diferentes partes do corpo,

disfunção vascular endotelial e mitocondrial e risco de vida (DOLIN et al, 2023; LOU et al, 2023; FIOCRUZ, 2021; ZHANG et al, 2019; CHERUKURI et al, 2019). Os fatores intrínsecos da sepse referem-se à imaturidade do sistema imunológico e das funções de barreira da pele, mucosas e trato gastrointestinal. (FIOCRUZ, 2021; SOUZA et al, 2015).

Com uma taxa de mortalidade de mais de 25%, a sepse representa um fardo significativo para os recursos de saúde pública. Um aumento constante na incidência de sepse grave foi relatado nas últimas décadas (LOU et al, 2023; ZHANG et al, 2019; CHERUKURI et al, 2019).

Notavelmente, a sepse é uma causa comum de morte em crianças (CHOOBDAR et al, 2023; ZHANG et al, 2019). A mortalidade da sepse grave foi relatada em até 34,6% em crianças. Foi revelado que mais de 50% das mortes em crianças em idade pré-escolar foram devidas a doenças infecciosas graves que podem resultar em sepse (ZHANG et al, 2019).

Pacientes recém-nascidos e com imunossupressão estão entre os mais afetados pela sepse. Nessa faixa etária o risco de desenvolver a doença é inversamente proporcional à idade gestacional (FIOCRUZ, 2021; SOUZA et al, 2015), e a falta de sintomas específicos dificulta o diagnóstico precoce, que é fundamental para a sobrevivência (CHOOBDAR et al, 2023; FIOCRUZ, 2021). Nos países em desenvolvimento, a sepse neonatal é uma das principais causas de morte e morbidade em lactentes, representando 44% de todas as mortes. Níveis mais baixos de VA em recém-nascidos e suas mães foram associados com risco aumentado de sepse (CHOOBDAR et al, 2023).

A VA é um imunomodulador e sua deficiência pode causar um desequilíbrio entre fatores pró e anti-inflamatórios e comprometimento da função imune, que são encontrados na sepse. A DVA também está associada ao agravamento da resposta inflamatória, gerando situação desfavorável para pacientes com sepse nas fases iniciais (CHOOBDAR et al, 2023; ZHANG et al, 2019). Além disso, a sepse é conhecida por aumentar a perda de retinol urinário em mais de cinco vezes a ingestão dietética de referência, contribuindo para a deficiência deste micronutriente e maior fragilidade a infecções recorrentes (CHERUKURI et al, 2019). Menor incidência de sepse em crianças pode ser atribuída a melhora da função imunológica após a administração de VA (CHOOBDAR et al, 2023; CHERUKURI et al, 2019). Foi sugerido que o AR pode auxiliar no tratamento da sepse através da ativação de RAR/RXR, promovendo a expressão de proteína quinase fosfatase ativada por mitógeno 1 (MKP-1), que reduz a inflamação ao inibir a produção de citosinas pró-inflamatórias pela fosforilação dos mediadores p65 e JNK (DOLIN et al, 2023). A DVA pode desempenhar outro papel na sepse ao desregular o a contagem total de plaquetas, além de desempenhar um papel específico no período posterior à doença através da disfunção do sistema imunológico e das barreiras dos epitélios que cobrem os tratos digestório, respiratório e urinário, levando a maior risco de depuração das bactérias no sangue e infecção superposta (ZHANG et al, 2019).

10.5 DOENÇAS MENINGOENCEFÁLICAS

A meningoencefalite, inflamação do cérebro e das membranas que o envolvem (meninges), é geralmente causada por uma infecção viral, bacteriana ou fúngica (MARFIN et al, 1994). Crianças menores de cinco anos estão entre a população mais vulnerável para essas doenças, nas quais a prevalência do agente infeccioso está associada ao estado imunitário prévio. Dentre os principais sintomas estão náuseas, vômitos e recusa alimentar, assim destaca-se a importância do estado nutricional na ocorrência, duração e desfecho das meningoencefalites (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Há poucos estudos sobre VA e doenças meningoencefálicas. Foi sugerido que a suplementação de VA pode contribuir para reduzir a gravidade e a mortalidade associadas a certas doenças meningoencefálicas (MARFIN et al, 1994). A suplementação de VA se mostra efetiva no tratamento da encefalite induzida por sarampo. A dose de 200.000 UI por dia durante dois dias pode levar a redução da inflamação e redução da mortalidade pela doença em crianças (DIWAN et al, 2022; AL-QAYOUDHI et al, 2016)

10.6 DOENÇAS DO TRATO DIGESTÓRIO

Foi reconhecido que distúrbios inflamatórios intestinais estimulam a produção de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), um mediador etiológico chave da disfunção da barreira intestinal. Números reduzidos de células T reguladoras (Tregs) na mucosa intestinal de pacientes com essa patologia foram associados a junções epiteliais interrompidas. A forte exposição atrelada a alta suscetibilidade a infecções característica dessa faixa etária tornam um momento crucial de intervenção para essas doenças (MEDEIROS et al, 2018).

Estudos têm demonstrado que a VA está associada a doenças da microbiota intestinal e do trato gastrointestinal, devido às suas funções de barreira física (CHENG et al, 2021; LOUNDER et al, 2017). A suplementação com VA ajuda a aliviar a diarreia e melhora os danos intestinais (CHENG et al, 2021). Os retinoides também são micronutrientes essenciais para melhorar a desnutrição e as doenças entéricas e a mortalidade e morbidade infantil relacionada (MEDEIROS et al, 2018).

A VA modifica a permeabilidade intestinal, e é essencial para o desenvolvimento da permeabilidade da mucosa devido à regulação do tráfego de linfócitos para o intestino. O AR promove a secreção de interleucina 22 (IL-22), conhecida por promover a proliferação e cicatrização de células epiteliais, restaurar junções apertadas e aumentar a produção de muco das células caliciformes (MEDEIROS et al, 2018; LOUNDER et al, 2017; LOUNDER et al, 2017).

Além disso, as patologias gastrointestinais por si só estão associadas à desnutrição, devido ao seu caráter disabsortivo, prejudicando o estado de VA. Crianças com doença diarreica eram mais desnutridas do que aquelas sem diarreia, pois a doença diarreica interrompeu a função da mucosa luminal e resultou em disfunção metabólica, má absorção e perda de nutrientes, perda que prejudicou

o crescimento, desenvolvimento e estado nutricional (CHANIE et al, 2021). Foi observada relação de dupla causalidade entre DVA e comprometimento das vilosidades intestinais (HOSSAIN et al, 2016).

Embora amplamente associadas com DVA, as taxas de mortalidade por doenças diarreicas têm declinado nas últimas décadas, por outro lado, há morbidade crescente de disfunções entéricas ambientais não diarreicas, associada a patógenos entéricos no início da vida (MEDEIROS et al, 2018). Nesse contexto, os estudos têm abordado o conceito de enteropatia ambiental, um distúrbio geralmente subclínico que geralmente ocorre entre os residentes de países de baixa e média renda (em desenvolvimento) onde o saneamento é frequentemente ruim e a prática de higiene é inadequada. O contato/exposição persistente a patógenos fecais pode desencadear inflamação e alterações estruturais no intestino delgado, que acabam resultando em alterações funcionais. Manifesta-se por aumento da permeabilidade intestinal, má absorção, e crescimento inadequado em indivíduos sem diarreia evidente (MEDEIROS et al, 2018; HOSSAIN et al, 2016).

Embora a DVA esteja associada à maior risco de ocorrência e agravamento de infecções entéricas, foi apontado que a suplementação pode não proteger contra reinfecções, ressaltando a necessidade de acompanhamento à longo prazo. Estudos demonstraram o impacto da enteropatia ambiental para a população materno infantil. Essa condição tem sido associada ao comprometimento da função da barreira intestinal, levando à desnutrição, absorção intestinal prejudicada, falha na resposta à vacina e déficits cognitivos em crianças (MEDEIROS et al, 2018).

11 CONCLUSÃO

O metabolismo de VA é regulado de forma fina no organismo. Absorção, excreção e transporte são feitos de modo a promover concentrações séricas constantes, sendo mediados pela reserva hepática disponível e a sua mobilização para a corrente sanguínea. Tendo em vista as importantes funções exercidas pela VA no crescimento e desenvolvimento, manutenção do ciclo visual, e fortalecimento do sistema imune, assim como a relação entre DVA e aumento da mortalidade em menores de cinco anos por doenças inflamatórias e infecciosas, ressalta-se a importância da promoção da adequação desse micronutriente durante o início da vida visando melhora da saúde no contexto materno-infantil. Nesse sentido, intervenções que visam melhorar o estado de VA, como a suplementação, educação nutricional e promoção do aleitamento materno, podem ter um desfecho positivo na formação e manutenção da reserva hepática infantil, desempenhando um papel importante na prevenção e manejo de doenças infantis e na redução da mortalidade. Além disso, políticas de saúde pública que visam melhorar o acesso a alimentos ricos em VA e a serviços de saúde de qualidade podem ter um impacto significativo na saúde e bem-estar das crianças, especialmente em comunidades vulneráveis.



REFERÊNCIAS

ABDELKADER, A. et al. Recurrent respiratory infections and vitamin A levels: a link? It is cross-sectional. *Medicine*, Baltimore, v.101, n.33, 19 ago. 2022.

AHMAD, S. et al. Vitamin A Supplementation during Pregnancy Enhances Pandemic H1N1 Vaccine Response in Mothers, but Enhancement of Transplacental Antibody Transfer May Depend on When Mothers Are Vaccinated during Pregnancy. *J Nutr*, Epub, v.148, n.12, p.1968-1975, 1 dec. 2018.

ALMEIDA, C. et al. First 2,200 days of life as a window of opportunity for multidisciplinary action regarding the developmental origin of health and disease: positioning of the Brazilian Association of Nutrology. *Int J of Nutrology*, Epub, v.15, n.3, 2022.

AL-QAYOUDHI, A. et al. Acute Measles Encephalitis in an Immigrant Syrian Child: Case Report and Review of the Literature. *Oman Med J*, Epub, v.31, n.2, p.150-153, mar. 2016.

BOHN, T. et al. β -Carotene in the human body: metabolic bioactivation pathways - from digestion to tissue distribution and excretion. *Proc Nutr Soc*, Epub, v.78, n.1, p.68-78, fev. 2019.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE E AMBIENTE. Painéis de Saúde Brasil: Mortalidade na Infância e componentes. 2022. Disponível em: < <https://svs.aids.gov.br/daent/centrais-de-conteudos/paineis-de-monitoramento/saude-brasil/mortalidade-na-infancia/> > Acesso em: 19 Abril. 2024.

BUGELLI, A. et al. The Determinants of Infant Mortality in Brazil, 2010-2020: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health*. Epub, v.18, n.12, p.6464, jun. 2021.

BURZYŃSKI, J. FICHNA, J. TARASIUK, A. Putative molecular targets for vitamin A in neutralizing oxidative stress in acute and chronic pancreatitis - a systematic review. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, Epub, v.396, n.7, p.1361-1370, jul. 2023.

CABEZUELO, M. et al. Role of Vitamin A in Mammary Gland Development and Lactation. *Nutrients*, Epub, v.12, n.1, p.80, jan. 2020.

CARAZO, A. et al. Vitamin A Update: Forms, Sources, Kinetics, Detection, Function, Deficiency, Therapeutic Use and Toxicity. *Nutrients*, Epub, v.13, n. 5, p.1703, Maio. 2021.

CHANIE, E. The effect of timely initiation of complementary feeding and vitamin A supplementation on acute malnutrition among children aged 6-59 months attending Hamusit Health Centre, Northwest Ethiopia, 2021: A cross-sectional study. *Heliyon*. Epub, v.7, n.11, 22 nov. 2021.

CHEN, G. WEISKIRCHEN, S. WEISKIRCHEN, R. Vitamin A: too good to be bad? *Front Pharmacol*, Epub, v.14, 22 maio. 2023a.

CHEN, Q. et al. Vitamin A Levels Among Pre-School Children of Central and Western China. *Front Public Health*, Epub, v.9, p.694-106, 6 Set. 2021.

CHENG, B. et al. Vitamin A deficiency increases the risk of gastrointestinal comorbidity and exacerbates core symptoms in children with autism spectrum disorder. *Pediatr Res*, Epub, v.89, n.1,p.211-216, jan. 2021.

CHERUKURI, L. et al. Vitamin A treatment for severe sepsis in humans: a prospective randomized double blind placebo-controlled clinical trial. *Clin Nutr. ESPEN*, Epub, v.29, p.49-51, fev. 2019.



CHOOBDAR, F. et al. Association of lower vitamin a levels in neonates and their mothers with increased risk of neonatal late-onset sepsis: A case-control study. *J Mother Child*. Epub, v.26, n.1, p.78-86, 22 fev. 2023.

HODGE, C. TAYLOR, C. Vitamin A Deficiency. Treasure Island (FL): StatPearls. 2 jan. 2023.

CLAGETT-DAME, M. KNUTSON, D. Vitamin A in reproduction and development. *Nutrients*, Epub, v.3, n.4, p.385-428, abr. 2011.

CORREIA, L. et al. Interaction between vitamin A supplementation and chronic malnutrition on child development. *Cien Saude Colet*, Epub, v.24, n.8, p.3037-3046, 5 ago. 2019.

CRUZ, P. et al. Roux-en-Y Gastric Bypass Aggravates Vitamin A Deficiency in the Mother-Child Group. *Obes Surg*, Epub, n.1, p.114-121, Jan. 2018.

CRUZ, S. CRUZ, S. RAMALHO, A. Impact of Vitamin A Supplementation on Pregnant Women and on Women Who Have Just Given Birth: A Systematic Review. *J Am Coll Nutr*, Epub, v.37, n.3, p.243-250, mar/abr. 2017a.

CRUZ, S. et al. Relationship between the Nutritional Status of Vitamin A per Trimester of Pregnancy with Maternal Anthropometry and Anemia after Roux-en-Y Gastric Bypass. *Nutrients*, Epub, v.9, n.9, p.989, 8 set. 2017b.

CZUBA, L. ISOHERRANEN, N. LX-2 Stellate Cells Are a Model System for Investigating the Regulation of Hepatic Vitamin A Metabolism and Respond to Tumor Necrosis Factor α and Interleukin 1 β . *Drug Metab Dispos*, Epub, v52, n.5, p.442-454, 16 abr. 2024.

DALLAZEN, C. et al. Introduction of inappropriate complementary feeding in the first year of life and associated factors in children with low socioeconomic status. *Cad. Saúde Pública*, v.34, n.2, 2018.

DALLAZEN, C. et al. Vitamin A deficiency and associated risk factors in children aged 12-59 months living in poorest municipalities in the South Region of Brazil. *Public Health Nutr*, Epub, n.1, p.132-142, Jan. 2023.

DEMINICE, T. et al. Vitamin A intake of Brazilian mothers and retinol concentrations in maternal blood, human milk, and the umbilical cord. *J Int Med Res*, Epub, v46, n.4, p.1555-1569, abr. 2018.

DHAGE, V. NAGTODE, N. Health Problems Among Under-Five Age Group Children in Developing Countries: A Narrative Review. *Cureus*, Epub, v.16, n.2, 27 fev. 2024.

DING, Y. CHEN, Z. LU, Y. Vitamin A supplementation prevents the bronchopulmonary dysplasia in premature infants: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, Baltimore, v.100, n.3, 22 jan. 2021.

DIWAN, M. et al. Measles Induced Encephalitis: Recent Interventions to Overcome the Obstacles Encountered in the Management Amidst the COVID-19 Pandemic. *Diseases*, Epub, v.10, n.4, p.104, 17 nov. 2022.

DOLIN, H. Retinoic Acid-Induced Regulation of Inflammatory Pathways Is a Potential Sepsis Treatment. *Infect Immun*, Epub, v.91, n.4, Abril. 2023.



United States National Institute of Child Health and Human Development (NICHD). Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda (MD): Beta-Carotene. 2006. 2022 Sep. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501906/>>. Acesso em: 27 ago. 2022.

Estudo Nacional de Alimentação e Nutrição Infantil (ENANI-2019). Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ. Prevalência e práticas de aleitamento materno em crianças brasileiras menores de 2 anos. 2021. Disponível em: <https://enani.nutricao.ufrj.br/wp-content/uploads/2021/11/Relatorio-4_ENANI-2019_Aleitamento-Materno.pdf> Acesso em: 15 Ago. 2023.

European Food Safety Authority (EFSA). EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin A. EFSA Journal, Parma, Italy, v.13, n.3, p.4028, 2015.

FAYE, M. et al. Adequate vitamin A liver stores estimated by the modified relative dose response test are positively associated with breastfeeding but not vitamin A supplementation in Senegalese urban children 9-23 months old: A comparative cross-sectional study. PLoS One. Epub, v.16, n.1, 19 jan. 2021.

FRANÇA, E.; LANSKY, S.; REGO, M. Leading causes of child mortality in Brazil, in 1990 and 2015: estimates from the Global Burden of Disease study. Rev Bras Epidemiol. Epub, v.20(Suppl 01), p. 46-60, Maio 2017.

Fundação Osvaldo Cruz (FIOCRUZ). Sepsis: a maior causa de morte nas UTIs. Rio de Janeiro. 2021. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/sepsis-maior-causa-de-morte-nas-utis>>. Acesso em: 27 maio. 2024.

GAMLIEL, M. et al. The oxytocin-CD38-vitamin A axis in pregnant women involves both hypothalamic and placental regulation. J Matern Fetal Neonatal Med, Epub, v.29, n.16, p.2685-2690, 2016.

GILBERT, R. GLEGHORN, J. Connecting clinical, environmental, and genetic factors point to an essential role for vitamin A signaling in the pathogenesis of congenital diaphragmatic hernia. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, Epub, v.324, n.4, p.1456-1467, 1 abr. 2023.

GOTH, F. et al. Cohort profile: the vitamin A and D and nitric oxide (AD-ON) observational cohort on lung development and symptoms in premature and mature children in North Zealand, Denmark. BMJ Open, Epub, v.12, n.2, 22 fev. 2022.

GURGEL, C. et al. Vitamin A nutritional status in high- and low-income postpartum women and its effect on colostrum and the requirements of the term newborn. J Pediatr, Rio de Janeiro, v.94, n.2, p.207-215, Mar/Abril. 2018.

HANSON, C. et al. Status of Vitamin A and Related Compounds and Clinical Outcomes in Maternal-Infant Pairs in the Midwestern United States. Ann Nutr Metab, Epub, v.71, n.3-4, p.175-182, 2017.

HOLAND, B. et al. Adequacy of prenatal care considering nutritional assistance in Southern Brazil: Maternal Cohort Study. Cad. Saúde Pública, Epub, v.37, n.6, 2021

HOMBALI, A. et al. Fortification of staple foods with vitamin A for vitamin A deficiency. Cochrane Database Syst Rev. Epub, v.5, n.5, maio. 2019.



HOSSAIN, M. et al. Undernutrition, Vitamin A and Iron Deficiency Are Associated with Impaired Intestinal Mucosal Permeability in Young Bangladeshi Children Assessed by Lactulose/Mannitol Test. *PLoS One*, Epub, v.1, n.12, 1 dez. 2016.

HUANG, L. ZHU, D. PANG, G. The effects of early vitamin A supplementation on the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia in premature infants: a systematic review and meta-analysis. *Transl Pediatr*, Epub, v.10, n.12, p.3218-3229, dez. 2021.

HURWITZ, J. et al. Low Retinol-Binding Protein and Vitamin D Levels Are Associated with Severe Outcomes in Children Hospitalized with Lower Respiratory Tract Infection and Respiratory Syncytial Virus or Human Metapneumovirus Detection. *J Pediatr*, Epub, v.187, p.323-327, ago. 2017.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de orçamentos familiares 2017-2018: Análise do consumo alimentar pessoal no Brasil. Rio de Janeiro. 2020. Disponível em: < https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/7222745/mod_resource/content/2/relatorio%20publicado%20IBGE_POF_2017_2018.pdf> Acesso em: 27 maio. 2024.

Institute of medicine (IOM). U.S. Panel on Micronutrients. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. National Academies Press (US). Washington – DC. 2001. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222310/>> Acesso em 27 maio. 2024.

LIMA, D. DAMIANI, L. FUJIMORI, E. Vitamin A deficiency in brazilian children and associated variables. *Rev Paul Pediatr*, Epub, v.36, n.2, p.176-185, 2018.

LOU, C. et al. Causal effects of genetically vitamins and sepsis risk: a two-sample Mendelian randomization study. *BMC Infect Dis*, v.23, n.1, p.766, 7 nov. 2023.

LOUNDER, D. et al. Lower levels of vitamin A are associated with increased gastrointestinal graft-versus-host disease in children. *Blood*, Epub, v.129, n.20, p.2801-2807, 18 maio. 2017.

MA, H. et al. The relationship between changes in vitamin A, vitamin E, and oxidative stress levels, and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus. *Ann Palliat Med*, Epub, v.10, n.6, p.6630-6636, jun. 2021.

MACHADO, M. et al. Breast Milk Content of Vitamin A and E from Early- to Mid-Lactation Is Affected by Inadequate Dietary Intake in Brazilian Adult Women. *Nutrients*, Epub, v.11, n.9, p.2025, ago. 2019.

MACHADO, S. et al. Influence of Roux-en-Y Gastric Bypass on the Nutritional Status of Vitamin A in Pregnant Women: a Comparative Study. *Obes Surg*, Epub, v.26, n.1, p.26-31, jan. 2016.

MCLAREN, D. KRAEMER K. Assessment of vitamin A status. *World Rev Nutr Diet*, Epub, v.103, p.52-64, 2012.

MARFIN, A. et al. Infectious disease surveillance during emergency relief to Bhutanese refugees in Nepal. *JAMA*, v.272, n.5, p.377-381, 3 ago. 1994.

MEDEIROS, P. et al. Modulation of Intestinal Immune and Barrier Functions by Vitamin A: Implications for Current Understanding of Malnutrition and Enteric Infections in Children. *Nutrients*, Epub, v.10, n.9, p.1128, 21 ago. 2018.



MESQUITA, L. et al. The role of vitamin A and its pro-vitamin carotenoids in fetal and neonatal programming: gaps in knowledge and metabolic pathways. *Nutr Rev*, Epub, v.79, n.1, p.76-87, jan. 2021.

MEZZANO, J. et al. Effects of Iron and Vitamin A Levels on Pregnant Women and Birth Outcomes: Complex Relationships Untangled Using a Birth Cohort Study in Uganda. *Matern Child Health J*, Epub, v.26, n.7, p.1516-1528, jul. 2022.

MICHIKAWA, T. et al. Maternal dietary intake of vitamin A during pregnancy was inversely associated with congenital diaphragmatic hernia: the Japan Environment and Children's Study. *Br J Nutr*, Epub, v.122, n.11, p.1295-1302, 14 dez. 2019.

UNICEF. Cadernos de atenção básica. Carência de micronutrientes. Brasília. 2007. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos_atencao_basica_carencias_micronutrientes.pdf> f acesso em 11/08/2023>. Acesso em: 27 maio, 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Guia alimentar para crianças brasileiras menores de 2 anos. 2019. Disponível em: < <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-brasil/eu-quer-me-alimentar-melhor/Documentos/pdf/guia-alimentar-para-criancas-brasileiras-menores-de-2-anos.pdf/view>>. Acesso em: 15 Ago. 2023.

Ministério da Saúde. Guia alimentar para população brasileira. 2014. Disponível em: < https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_alimentar_populacao_brasileira_2ed.pdf>. Acesso em: 27 maio. 2024.

Ministério da Saúde. Guia de vigilância em saúde. v-1. 1ª edição atualizada. Brasília-DF. 2017. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_volume_1.pdf> Acesso em: 27 maio. 2024.

Ministério Da Saúde. Organização Pan-Americana Da Saúde. Guia Alimentar para crianças menores de 2 anos. 1.ª edição. 2005. Disponível em: < https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_alimentar_criancas_menores_2anos.pdf>. Acesso em 27 maio. 2024.

MIRANDA, W. et al. Vitamin A Supplementation Program in Brazil: evaluability assessment. *Rev Panam Salud Publica*, Epub, v.42, 27 nov. 2018.

MIZAEK, K. et al. The Effect of β -Carotene, Tocopherols and Ascorbic Acid as Anti-Oxidant Molecules on Human and Animal In Vitro/In Vivo Studies: A Review of Research Design and Analytical Techniques Used. *Biomolecules*, Epub, v.12, n.8, p.1087, 7 ago. 2022.

MOLTEDO, A. et al. The complexity of producing and interpreting dietary vitamin A statistics. *J Food Compost Anal*, Epub, v.100, jul. 2021.

MOURA, E. et al. Mortality in children under five years old in Brazil: evolution from 2017 to 2020 and the influence of COVID-19 in 2020. *J. Pediatr*, Rio de Janeiro, v.98, n.6, p.626-634, nov/dez. 2022.

NEVES, P. et al. Effect of Vitamin A status during pregnancy on maternal anemia and newborn birth weight: results from a cohort study in the Western Brazilian Amazon. *Eur J Nutr*, Epub, v.59, n.1, p.45-56, fev. 2020.



- NEVES, P. et al. Vitamin A supplementation in Brazilian pregnant and postpartum women: a systematic review. *Rev Bras Epidemiol*, Epub, v.18, n.4, p.824-836, out/dez. 2015.
- O'CONNOR, C. VARSHOSAZ, P. MOISE, A. Mechanisms of Feedback Regulation of Vitamin A Metabolism. *Nutrients*, Epub, v.14, n.6, p.1312, 21 mar. 2022.
- OLSON, J. Liver vitamin A reserves of neonates, preschool children and adults dying of various causes in Salvador, Brazil. *Arch Latinoam Nutr*, v.29, n.4, p.521-545, dez. 1979.
- OLSON, J. GUNNING, D. TILTON, R. Liver concentrations of vitamin A and carotenoids, as a function of age and other parameters, of American children who died of various causes. *Am J Clin Nutr*, v.39, n.6, p.903-910, jun. 1984.
- PEREIRA, S. et al. Diagnosis of night blindness through standardized interview and electroretinography. *Nutr Hosp*, Epub, v.37, n.1, p.155-159, fev. 2020.
- QUADRO, L. SPIEGLER, E. Maternal-Fetal Transfer of Vitamin A and Its Impact on Mammalian Embryonic Development. *Subcell Biochem*, Epub, v.95, p.27-55, 2020.
- RAMALHO, A. *Função Plenamente Reconhecida de Nutrientes: Vitamina A*. v.1. São Paulo: 2. ed. International Life Science Institute - ILSI, 2017.
- ROCKE, A. et al. Low maternal vitamin A intake increases the incidence of teratogen induced congenital diaphragmatic hernia in mice. *Pediatr Res*, Epub, v.91, n. 1, p. 83-91, jan. 2022.
- SENOO, H. MEZAKI, Y. FUJIWARA, M. The stellate cell system (vitamin A-storing cell system). *Anat Sci Int*, Epub, v.92, n.4, p.387-455, set. 2017.
- SHARROW, D. et al. Global, regional, and national trends in under-5 mortality between 1990 and 2019 with scenario-based projections until 2030: a systematic analysis by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. *Lancet Glob Health*, Epub, v.10, n.2, p.e195-e206, fev.2022.
- SHEFTEL, J. TANUMIHARDJO, S. Systematic Review and Meta-Analysis of the Relative Dose-Response Tests to Assess Vitamin A Status. *Adv Nutr*. Epub, v.12, n.3, p.904-941, jun. 2021.
- SOMMER, A. et al. History of nightblindness: a simple tool for xerophthalmia screening. *Am J Clin Nutr*, v.33, n.4, p.887-891, abr. 1980.
- SOUZA, G. et al. Vitamin A concentration in human milk and its relationship with liver reserve formation and compliance with the recommended daily intake of vitamin A in pre-term and term infants in exclusive breastfeeding. *Arch Gynecol Obstet*. Epub, v.291, n.2, p.319-325, fev. 2015.
- Ssentongo, P. et al. Association of vitamin A deficiency with early childhood stunting in Uganda: A population-based cross-sectional study. *PLoS One*, Epub, v.15, n.5, 29 maio. 2020.
- STOLTZFUS, R. UNDERWOOD, B. Breast-milk vitamin A as an indicator of the vitamin A status of women and infants. *World Health Organ*, v.73, p.703-711, 1995.
- SUN, M. et al. Dynamic monitoring and a clinical correlation analysis of the serum vitamin A, D, and E levels in children with recurrent respiratory tract infections. *Am J Transl Res*. Epub, v.14, n.5, p.3533-3538, maio. 2022.

SURI, D. et al. Association between Biomarkers of Inflammation and Total Liver Vitamin A Reserves Estimated by ¹³C-Retinol Isotope Dilution among Preschool Children in 5 African Countries. *J Nutr, Epub*, v.153, n.3, p.622-635, mar. 2023.

TANUMIHARDJO, S. et al. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)-Vitamin A Review. *J Nutr, Epub*, v.146, n.9, p.1816S-1848S, set. 2016.

TANUMIHARDJO, S. Biological evidence to define a vitamin A deficiency cutoff using total liver vitamin A reserves. *Exp Biol Med*, Maywood, v.246, n.9, p.1045-1053, maio. 2021.

TAO, E. et al. [Vitamin A level and diseases of premature infants]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, Epub*, v.18, n.2, p.177-182, fev. 2016.

TEKGÜNDÜZ, K. et al. Factors that affect placental retinol transfer in preterm infants and mothers with retinol deficiency. *Turk J Med Sci, Epub*, v.52, n.2, p.294-302, abr. 2022.

THOENE, M. et al. Effect of Maternal Retinol Status at Time of Term Delivery on Retinol Placental Concentration, Intrauterine Transfer Rate, and Newborn Retinol Status. *Biomedicines, Epub*, v.8, n.9, p.321, 31 Ago. 2020.

UN. Millennium Development Goals. Goal 4: reduce child mortality. Disponível em: <<https://www.un.org/millenniumgoals/childhealth.shtml>>. Acesso em: 27 Maio 2024a.

UN. Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. The World Bank Data. Mortality rate, under-5 (per 1,000 live births) - Brazil. 2024. Disponível em: <<https://data.worldbank.org/indicator/SH.DYN.MORT?contextual=default&end=2020&locations=B&start=1960&view=chart>>. Acesso em: 23 Maio. 2024b.

UNICEF. United Nations Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME). Levels and trends in child mortality. 12 mar. 2021. Disponível em <<http://data.unicef.org/resources/levels-and-trends-in-child-mortality-2024/>> Acesso em: 27 mar. 2024.

WANG, X. et al. Association Between Serum Vitamin A Levels and Recurrent Respiratory Tract Infections in Children. *Front Pediatr, Epub*, v.9, dez. 2021.

WEI, Y. et al. Correlation of vitamin A levels in umbilical cord blood with neonatal pulmonary diseases. *Pediatr Neonatol, Epub*, p. s1875-9572, 15 mar. 2024.

WHO. Indicators for Assessing Vitamin A Deficiency and Their Application in Monitoring and Evaluating Intervention Programmes; Geneva, Switzerland, 1996. Disponível em: <<https://iris.who.int/handle/10665/63064>> Acesso em 27 maio. 2023.

WHO. Recomendações da OMS sobre cuidados pré-natais para uma experiência positiva na gravidez. Geneva. 2016. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250800/WHO-RHR-16.12por.pdf?sequence=2&isAllowed=y>> Acesso em: 27 maio. 2023.

YADAV, A. ISOHERRANEN, N. RUBINOW, K. Vitamin A homeostasis and cardiometabolic disease in humans: lost in translation? *J Mol Endocrinol, Epub*, v.69, n.3, p.R95-R108, 22 ago. 2022.

YE, Y. et al. Early Vitamin A Supplementation for Prevention of Short-Term Morbidity and Mortality in Very-Low-Birth-Weight Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Epub*, v.10, 7 abr. 2022.



YISAK, H. et al. Prevalence and Associated Factors of Clinical Vitamin A Deficiency Among Pre-School Children 1-5 Years of Age in Rural Kebeles in Farta District, South Gondar Zone, Ethiopia: A Mixed Methods Study. *J Multidiscip Healthc*, Epub, v.13, p.1191-1201, 20 Out. 2020.

ZHANG, X. et al. Recurrent respiratory tract infections in children might be associated with vitamin A status: a case-control study. *Front Pediatr*, Epub, v.11, 5 jan. 2024.

ZHANG, X. et al. Vitamin A deficiency in critically ill children with sepsis. *Crit Care*, Epub, v.23, n.1,p.267, 1 ago. 2019.

ZHAO, T. et al. Global Burden of Vitamin A Deficiency in 204 Countries and Territories from 1990-2019. *Nutrients*. Epub, v.14, n.5, p.950, 23 fev. 2022.