

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

ASSOCIAÇÃO DA CAUSA DE MORTE COM INADEQUAÇÃO DA RESERVA
HEPÁTICA DE RETINOL EM CRIANÇAS MENORES DE 59 MESES

Andressa de Sousa dos Santos Soares

2024

ASSOCIAÇÃO DA CAUSA DE MORTE COM INADEQUAÇÃO DA RESERVA
HEPÁTICA DE RETINOL EM CRIANÇAS MENORES DE 59 MESES

Andressa de Sousa dos Santos Soares

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Instituto de Nutrição Josué de Castro, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito à obtenção do título de Mestre em Nutrição Humana.

Orientador: Prof. Dr^a Andréa Ramalho

Coorientador: Prof. Dr^a Adryana Cordeiro

Rio de Janeiro

Agosto 2024

**ASSOCIAÇÃO DA CAUSA DE MORTE COM INADEQUAÇÃO DA RESERVA
HEPÁTICA DE RETINOL EM CRIANÇAS MENORES DE 59 MESES**


Andressa de Sousa dos Santos Soares

Orientador: Prof. Dr^a Andréa Ramalho

Coorientador: Prof. Dr^a Adryana Cordeiro

**Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição,
Instituto de Nutrição Josué de Castro, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como
requisito à obtenção do título de Mestre em Nutrição Humana.**

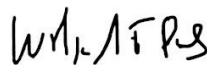
Aprovada por:

 Documento assinado digitalmente
REJANE ANDREA RAMALHO VUKASIN
Data: 16/09/2024 11:18:11-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


Prof. Dr^a Andréa Ramalho – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)



Prof. Dr^a Silvia Elaine Pereira – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)



Prof. Dr^a Wilza Arantes Ferreira Peres - Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

 Documento assinado digitalmente
ELIANE FIALHO DE OLIVEIRA
Data: 13/09/2024 10:40:33-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr^a Eliane Fialho de Oliveira – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Rio de Janeiro

Agosto 2024

CIP - Catalogação na Publicação

S676a Soares, Andressa de Sousa dos Santos
Associação da causa de morte com inadequação da reserva hepática de retinol em crianças menores de 59 meses / Andressa de Sousa dos Santos Soares. -- Rio de Janeiro, 2024.
110 f.

Orientadora: Andréa Ramalho.
Coorientadora: Adryana Cordeiro.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Nutrição Josué de Castro, Programa de Pós-Graduação em Nutrição, 2024.

1. Vitamina A. 2. Mortalidade Infantil. 3. Saúde materno-infantil. 4. Deficiência de vitamina A. 5. Fígado. I. Ramalho, Andréa, orient. II. Cordeiro, Adryana, coorient. III. Título.

Elaborado pelo Sistema de Geração Automática da UFRJ com os dados fornecidos pelo(a) autor(a), sob a responsabilidade de Miguel Romeu Amorim Neto - CRB-7/6283.

SOARES, Andressa de Sousa dos Santos. **Associação da causa de morte com inadequação da reserva hepática de retinol em crianças menores de 59 meses.** Rio de Janeiro, 2024. Dissertação (Mestrado em Nutrição Humana) – Instituto de Nutrição Josué de Castro, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

A taxa de mortalidade em menores de cinco anos reflete a saúde de uma população. Apesar dos esforços globais, esse indicador tem diminuído lentamente, especialmente nos países em desenvolvimento. A deficiência de vitamina A (VA) é um problema de saúde pública mundial, associado a desfechos que podem levar à morbimortalidade infantil. Nesse contexto, objetivou-se avaliar o estado nutricional da VA, mediante a quantificação da reserva hepática de retinol, e sua relação com a mortalidade de crianças em diferentes estágios de desenvolvimento infantil. Trata-se de um estudo analítico do tipo transversal, no qual foram obtidas amostras de fígado de crianças com idade ≤ 59 meses, necropsiadas no Instituto Médico Legal do município do Rio de Janeiro. Foram coletados dados relacionados à causa de morte, sexo, idade, peso corporal e hepático durante a necropsia. O retinol hepático, foi quantificado por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detector ultravioleta, utilizando como ponto de corte para inadequação $< 20\mu\text{g}$ de retinol/g de tecido (OLSON, 1979). As crianças foram agrupadas em três faixas etárias de morte (mortalidade neonatal, mortalidade pós-neonatal e mortalidade infantil) e em quatro categorias de causa de morte (septicemia não especificada, doenças do aparelho respiratório, doenças do aparelho digestório e doenças meningoencefálicas). A normalidade das variáveis foi verificada pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Foram realizadas análises descritivas e comparações pelo teste de *Kruskal-Wallis* e associações categóricas pelo Teste χ^2 . As análises foram feitas no SPSS 21.0, com significância de 5% ($p < 0,05$). Das 50 amostras analisadas, 86% apresentou inadequação de retinol hepático. A prevalência de crianças falecidas nos períodos neonatal, pós-neonatal e infantil foi de 26%, 60% e 14%. Dentre as causas de morte, as prevalências de septicemia, doenças respiratórias, doenças digestivas e doenças meningoencefálicas corresponderam a 16%, 44%, 8% e 32%. Todos os grupos de causa de morte mostraram concentrações inadequadas de retinol hepático (respectivamente 6,96 $\mu\text{g/g}$, 9,45 $\mu\text{g/g}$, 12,27 $\mu\text{g/g}$ e 13,15 $\mu\text{g/g}$). O grupo de mortalidade infantil apresentou concentrações de retinol hepático maiores (27,20 $\mu\text{g/g}$) comparado aos demais grupos etários (9,50 $\mu\text{g/g}$ para mortalidade neonatal e 10,25 $\mu\text{g/g}$ para mortalidade pós-neonatal). Crianças falecidas por septicemia tiveram menores valores de retinol hepático (6,96 $\mu\text{g/g}$), peso corporal (2.150 g), peso do fígado (108 g) e idade (30 dias). Crianças falecidas por doenças do aparelho digestório tiveram maiores valores para peso corporal (8.250 g), peso do fígado (282 g) e idade (150 dias). A análise de

Spearman revelou correlações moderadamente positivas e significativas entre retinol hepático e peso do fígado ($r=0,511$; $p<0,001$), e entre peso corporal e peso do fígado ($r=0,554$; $p<0,001$), independentemente do grupo etário ou causa de morte. Em todas as causas de morte, a correlação positiva e significativa entre retinol hepático e idade foi forte ($r=0,750$; $p<0,001$, $r=0,767$; $p<0,001$, $r=0,765$; $p<0,001$ e $r=0,748$; $p<0,001$ respectivamente). Os resultados deste estudo enfatizam a importância da VA na saúde infantil, especialmente em contextos de saúde precária, destacando a influência de cada fase da vida e dos diferentes perfis de doenças na promoção de ações relacionadas à VA e à mortalidade infantil.

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

SOARES, Andressa de Sousa dos Santos. **Association of cause of death with inadequate hepatic retinol reserve in children under 59 months of age.** Rio de Janeiro, 2024. Dissertação (Mestrado em Nutrição Humana) – Instituto de Nutrição Josué de Castro, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

The mortality rate in children under five years of age reflects the health of a population. Despite global efforts, this indicator has been slowly decreasing, especially in developing countries. Vitamin A (VA) deficiency is a global public health problem, associated with outcomes that can lead to infant morbidity and mortality. In this context, the objective was to evaluate the nutritional status of VA, by quantifying the hepatic retinol reserve, and its relationship with the mortality of children at different stages of child development. This is a cross-sectional analytical study, in which liver samples were obtained from children aged ≤ 59 months, autopsied at the Instituto Médico Legal in the city of Rio de Janeiro. Data related to the cause of death, sex, age, body and liver weight were collected during the necropsy. Hepatic retinol was quantified by High Performance Liquid Chromatography with an ultraviolet detector, using as a cutoff point for inadequacy $< 20\mu\text{g}$ of retinol/g of tissue (OLSON, 1979). The children were grouped into three age groups of death (neonatal mortality, post-neonatal mortality and infant mortality) and four categories of cause of death (unspecified septicemia, diseases of the respiratory system, diseases of the digestive system and meningoencephalic diseases). The normality of the variables was verified using the *Kolmogorov-Smirnov* test. Descriptive analyzes and comparisons were performed using the *Kruskal-Wallis* test and categorical associations using the X^2 Test. The analyzes were carried out in SPSS 21.0, with a significance of 5% ($p < 0.05$). Of the 50 samples tested, 86% had inadequacy of hepatic retinol. The prevalence of children who died in the neonatal, post-neonatal and infant periods was 26%, 60% and 14%. Among the causes of death, the prevalence of septicemia, respiratory diseases, digestive diseases and meningoencephalic diseases corresponded to 16%, 44%, 8% and 32%. All cause of death groups showed inadequate hepatic retinol concentrations (respectively 6.96 $\mu\text{g/g}$, 9.45 $\mu\text{g/g}$, 12.27 $\mu\text{g/g}$ and 13.15 $\mu\text{g/g}$). The infant mortality group had higher hepatic retinol concentrations (27.20 $\mu\text{g/g}$) compared to the other age groups (9.50 $\mu\text{g/g}$ for neonatal mortality and 10.25 $\mu\text{g/g}$ for post-neonatal mortality). Children who died from septicemia had lower values of liver retinol (6.96 $\mu\text{g/g}$), body weight (2,150 g), liver weight (108 g) and age (30 days). Children who died from diseases of the digestive system had higher values for body weight (8,250 g), liver weight (282 g) and age (150 days). Spearman coefficient analysis revealed moderately positive and significant correlations between hepatic retinol and liver

weight ($r=0.511$; $p<0.001$), and between body weight and liver weight ($r=0.554$; $p<0.001$), independently age group or cause of death. Across all causes of death, the positive and significant correlation between hepatic retinol and age was strong ($r=0.750$; $p<0.001$, $r=0.767$; $p<0.001$, $r=0.765$; $p<0.001$ and $r=0.748$; $p<0.001$ respectively). The results of this study emphasize the importance of AV in child health, especially in contexts of precarious health, highlighting the influence of each stage of life and different disease profiles in promoting actions related to AV and infant mortality.

Keywords: Infant mortality. Hepatic retinol. Vitamin A deficiency. Children's health.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por me guiar até onde cheguei e por me dar forças quando achei que não era capaz. “Porque d’Ele, e por meio d’Ele e para ele são todas as coisas. A Ele, pois, a glória eternamente. Amém.”

Gratidão especial a minha orientadora, Andréa Ramalho, pelo carinho e paciência no ensino, por trazer à tona o meu melhor e por me permitir o prazer de não só aprender, mas presenciar o que é ter um legado na ciência. Também a minha coorientadora, Adryana Cordeiro, pelo grande exemplo de dedicação e comprometimento, e por me ensinar que eu posso fazer mais coisas do que eu imaginava.

Agradeço a todos os meus companheiros do Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes (NPqM) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), minha casa, onde cresci e amadureci, onde o meu pequeno raio de luz de curiosidade foi iluminado por mentes brilhantes até se tornar um céu aberto de possibilidades que hoje ilumina minha trajetória acadêmica. Assim como aos colegas do Programa de Pós-graduação em Nutrição (PPGN) da UFRJ, que caminharam ao meu lado nessa jornada trocando vivência e conhecimento, espero ouvir sobre o sucesso de vocês em breve.

Guardo reconhecimento devido a todos os professores que contribuíram para o meu aprendizado, deixo minha veemente admiração pela dedicação à divulgação do conhecimento. Aos amigos e familiares deixo a gratidão por estimular sempre os meus estudos, compreender meus momentos de ausência e me fazer ver que era possível para mim alcançar mais do que a minha realidade social sugeria.

Por fim, mas não menos importante, agradeço de todo coração aos meus pais e meu irmão, que, mesmo por vezes sem entender, nunca deixaram de expressar o mais profundo apoio e desejo de sucesso. O sorriso de vocês não tem preço, essa conquista é nossa.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1 - Esquema da absorção, transporte e metabolismo da vitamina A.....	24
Figura 2 - Sinalização do ácido retinóico.....	30
Figura 3 - Mecanismo de ação sugerido do ácido retinóico no tratamento da sepse.....	64

GRÁFICOS

Gráfico 1 - Taxa de mortalidade mundial, menores de cinco anos por 1.000 nascidos vivos..	20
Gráfico 2 - Taxa de mortalidade no Brasil, menores de cinco anos por 1.000 nascidos vivos.	21
Gráfico 3 - Percentual da amostra segundo idade de morte.....	74
Gráfico 4 - Percentual da amostra segundo causa de morte.....	74
Gráfico 5 - Curva ROC para idade, peso corporal e peso do fígado.....	77

QUADROS

Quadro 1 - Ordenação segundo taxas das principais causas de mortalidade.....	22
em menores de cinco anos por 1.000 nascidos vivos (NV) no Brasil.	

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização geral da amostra.....	73
Tabela 2 – Mediana e intervalo interquartil de idade, peso corporal, peso do fígado e retinol hepático das crianças menores de 59 meses.....	75
Tabela 3 – Mediana e intervalo interquartil de retinol hepático, peso corporal, peso do fígado e idade segundo períodos de mortalidade.....	75
Tabela 4 – Mediana e intervalo interquartil de retinol hepático, peso corporal e peso do fígado das crianças menores de 59 meses segundo causa de morte.....	76

LISTA DE SIGLAS

AR	Ácido retinóico
ARAT	Acil-Coa aciltransferase
BCO1	β -caroteno-dioxigenase-1
BCO2	β -caroteno-desoxigenase 2
CEH	Células estreladas hepáticas
CID10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – versão 10
CLAE-UV	Cromatografia líquida de alta eficiência com detector ultravioleta
CRABP2	Proteína de ligação ao ácido retinóico tipo 2
CRBP1	Proteína celular de ligação ao retinol 1
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DVA	Deficiência de vitamina A
EAR	Estimativa média recomendada
EFSA	Autoridade Europeia de Segurança Alimentar
ENANI	Estudo Nacional de Alimentação e Nutrição Infantil – Brasil
ER	Éster de Retinil
GH	Hormônio do crescimento
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL-22	Interleucina 22
IMC	Índice de massa corporal
IML/RJ	Instituto Médico Legal do Rio de Janeiro
INJC	Instituto de Nutrição Josué de Castro
IRTRs	Infecções recorrentes do trato respiratório
ITRs	Infecções do trato respiratório
IVACG	Grupo Internacional Consultor de Vitamina A
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LPL	Lipoproteína lipase
LRAT	Lecitina: retinol aciltransferase
MRDR	Teste de dose-resposta-relativa modificado
MTP	Proteína microssomal de transferência de triglicerídeos
NK	Células natural killer

NPqM	Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes
ODS	Objetivos de Desenvolvimento Sustentável
OMS	Organização mundial da saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PNSVA	Programa Nacional de Suplementação de Vitamina A
PSE	Programa Saúde na Escola
RAE	Equivalentes de atividade de retinol
RAR	Receptores de ácido retinóico
RARE	Elementos específicos de resposta ao ácido retinóico
RAR α	Receptor de ácido retinóico alfa
RBP	Proteína transportadora de retinol
RBPR2	Receptor da proteína transportadora de retinol 2
RDR	Teste de dose-resposta-relativa
RID	Teste de diluição do isótopo de retinol
RNA	Ácido ribonucleico
RXR	Receptor de retinoide X
STRA6	Receptor estimulado pelo ácido retinóico 6
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TMM5	Taxa de mortalidade de menores de cinco anos
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
Tregs	Células T reguladoras
TTR	Transtirretina
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
UI	Unidades internacionais
UNICEF	Fundo das Nações Unidas para a Infância
VA	Vitamina A
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	16
2 DESENVOLVIMENTO.....	19
2.1 MORTALIDADE EM MENORES DE CINCO ANOS.....	19
2.2 ASPECTOS METABÓLICOS DA VITAMINA A.....	22
2.2.1	
Definição.....	2 ^a absorção
2.2.2 Absorção.....	23
2.2.3 Metabolismo Hepático da Vitamina A.....	25
2.2.3.1 Metabolismo da Vitamina A nos hepatócitos.....	25
2.2.3.2 Metabolismo da Vitamina A nas células estreladas hepáticas.....	26
2.2.4 Metabolismo Extra-hepático da Vitamina A.....	27
2.2.5 Sinalização celular da Vitamina A.....	28
2.3 PRINCIPAIS FUNÇÕES DA VITAMINA A.....	31
2.3.1 Crescimento e desenvolvimento.....	31
2.3.2 Imunidade e estresse oxidativo.....	33
2.3.3 Ciclo visual.....	34
2.4 AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DE VITAMINA A.....	35
2.4.1 Avaliação dietética.....	35
2.4.2 Avaliação funcional.....	36
2.4.3 Avaliação clínica.....	38
2.4.4 Avaliação bioquímica.....	38
2.5 DEFICIÊNCIA DE VITAMINA A.....	41
2.6 TRANSFERÊNCIA DE VITAMINA A MATERNA.....	43
2.6.1 Transferência de vitamina A materna durante a gestação.....	43
2.6.2 Transferência de vitamina A via aleitamento materno.....	46
2.7 VITAMINA A NAS FASES DO INÍCIO DA VIDA.....	47
2.7.1 Fase Preconcepção.....	47
2.7.2 Fase Fetal.....	48
2.7.3 Fase Neonatal.....	49

2.7.4 Fase pré-escolar.....	50
2.8 ESTRATÉGIAS PREVENTIVAS DE DEFICIÊNCIA DE VITAMINA A.....	51
2.8.1 Aleitamento Materno.....	51
2.8.2 Introdução Alimentar.....	53
2.8.3 Suplementação materno-infantil de Vitamina A.....	54
2.8.4 Enriquecimento de Alimentos.....	56
2.9 VITAMINA A E CAUSAS DE MORTALIDADE INFANTIL.....	57
2.9.1 Prematuridade.....	57
2.9.2 Anomalias Congênitas.....	58
2.9.3 Doenças Respiratórias.....	60
2.9.4 Septicemia.....	62
2.9.5 Doenças Meningoencefálicas.....	65
2.9.6 Doenças do Trato Digestório.....	65
3 JUSTIFICATIVA.....	67
4 OBJETIVOS.....	68
4.1 OBJETIVO GERAL.....	68
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	68
5 MÉTODOS.....	69
5.1 DESENHO DE ESTUDO.....	69
5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	69
5.3 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO.....	69
5.4 COLETA DE DADOS.....	69
5.5 AVALIAÇÃO DA RESERVA HEPÁTICA DE RETINOL.....	70
5.6 QUESTÕES ÉTICAS.....	71
5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS.....	72
6 RESULTADOS.....	73
7 DISCUSSÃO.....	79
8 CONCLUSÕES.....	91

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	93
REFERÊNCIAS.....	94
ANEXOS.....	107
ANEXO A - FICHA DE COLETA DE DADOS.....	108
ANEXO B - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DO INSTITUTO MÉDICO LEGAL.....	109

1 INTRODUÇÃO

A taxa de mortalidade de menores de cinco anos (TMM5) é definida como o número de óbitos de crianças nesta faixa etária por mil nascidos vivos, em uma população no ano considerado (UN, 2024a). Englobando a taxa de mortalidade neonatal, pós-neonatal e infantil, a TMM5 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 (MOURA et al, 2022; BUGELLI et al, 2021; FRANÇA et al, 2017).

A TMM5 mundial não tem reduzido em proporção suficiente, principalmente nos países em desenvolvimento (UN, 2024b; WANG et al, 2023; SHARROW et al, 2022). Desde 2009, o Brasil vem experimentando um declínio mais lento da mortalidade infantil, diminuindo sua taxa de forma relativamente mais lenta em comparação à tendência geral de queda no mundo (UN 2024b; WANG et al, 2023; WHO, 2023; BUGELLI et al, 2021). As mortes em menores de cinco anos no Brasil são causadas principalmente por condições originadas no período perinatal, malformações congênitas, doenças do sistema respiratório, doenças infecciosas e parasitárias e causas externas de morbidade e mortalidade (MOURA et al, 2022; FRANÇA et al, 2017).

Os primeiros 2.200 dias de vida (dos 100 dias preconcepção ao fim do primeiro ano de vida) foram considerados um período de atenção, visando a saúde atual e futura da criança (ALMEIDA et al, 2022). A adequação da vitamina A (VA) foi identificada globalmente como crítica durante os estágios iniciais da vida, com atuação de extrema importância desde a concepção até o desenvolvimento pós-natal da criança, promovendo desenvolvimento adequado e prevenindo desfechos negativos da gravidez e doenças infecciosas (MEZZANO et al, 2022; CARAZO et al, 2021; NEVES et al, 2020; THOENE et al, 2020).

No momento gestacional inicial, a VA é transmitida para o embrião via circulação materna (THOENE et al, 2020; QUADRO et al, 2020). Conforme o desenvolvimento da criança, essa transferência passa a ocorrer por via placentária (HANSON et al, 2017). Posteriormente, aleitamento materno (CARAZO et al, 2021; THOENE et al, 2020; GURGEL et al, 2018), alimentação complementar (ENANI, 2021; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019), e ingestão infantil (CHEN et al, 2021; PALMER et al, 2021; YISAK et al, 2020) exercerão importante papel na adequação do status dessa vitamina.

Apesar desse papel de destaque, a deficiência de vitamina A (DVA) é considerada um problema de saúde pública em nível mundial que pode aumentar a mortalidade

materna/perinatal (DALLAZEN et al, 2023; CRUZ et al, 2018; WHO, 2011a), afetando uma em cada seis mulheres grávidas em 2011 (MEZZANO et al, 2022; WHO, 2011a), e entre 1995 e 2005 cerca de 190 milhões de crianças em idade pré-escolar (DALLAZEN et al, 2023; HANSON et al, 2017; CRUZ et al, 2017a). No Brasil, a DVA é considerada um problema moderado a grave de saúde pública (MIRANDA et al, 2018).

Nas fases da vida a DVA está associada à diversos desfechos que podem levar à morbimortalidade infantil. No período pós-parto tem sido positivamente associada a infecções maternas, anemia, defeitos congênitos e doenças respiratórias (MA et al, 2021; CARAZO et al, 2021; THOENE et al, 2020). Para os recém-nascidos as consequências incluem função imunológica prejudicada e maior risco de infecções neonatais, hérnia diafragmática congênita, comprometimento da visão e displasia bronco pulmonar (THOENE et al, 2020). Já em crianças pode ocorrer déficits de crescimento e desenvolvimento, comprometimento cognitivo e doença mental, além de aumentar a suscetibilidade a infecções respiratórias, parasitárias e diarreia (DALLAZEN et al, 2023; ZHAO et al, 2022).

A ingestão de VA materna e infantil, assim como suas concentrações no leite materno permanecem insuficientes no país, principalmente em famílias de baixa renda (WANG et al, 2023; ZHAO et al, 2022; YISAK et al, 2020). Além disso, no Brasil as consultas de puericultura são voltadas apenas para o público infantil, ressaltando-se a importância de ações de orientação nutricional durante o pré-natal e o pós-parto destinadas ao cumprimento das necessidades nutricionais maternas e do bebê após o nascimento (SOUZA et al, 2015).

As formas de aferição mais utilizadas para estimar as concentrações de VA são a quantificação do retinol sérico e da proteína transportadora de retinol (RBP) (HODGE, 2023). No entanto, esses dois parâmetros não refletem de forma adequada o estado nutricional de VA. Isso ocorre porque as concentrações séricas de retinol são controladas de forma homeostática pelas reservas hepáticas de VA e só diminuem quando as reservas hepáticas estão muito baixas (THOENE et al, 2020; TANUMIHARDJO et al, 2016). Outros fatores também podem limitar a utilização dos marcadores de quantificação da VA como as alterações decorrentes de processos inflamatórios, alguns tipos de drogas, álcool e condições fisiológicas (CARAZO et al, 2021; SHEFTEL et al, 2021).

As reservas hepáticas de VA são consideradas referência de excelência para avaliação do status dessa vitamina (TANUMIHARDJO et al, 2016). Uma reserva normal da vitamina nestas células representa uma oferta adequada para a maioria dos indivíduos durante várias semanas ou meses (SENOO et al, 2017). A aferição direta é a forma mais fidedigna de se estimar a reserva hepática de VA. Amostras de autópsia, devem ser consideradas para vigilância

do estado nutricional dessa vitamina em nível populacional (MEZZANO et al, 2022; TANUMIHARDJO et al, 2016).

Assim, observa-se a importância de avaliar a relação entre reserva hepática e as causas de morte infantil no início da vida, a fim de gerar subsídios para avaliação dos protocolos de suplementação e da assistência materno-infantil, para uma maior atenção à adequação deste nutriente.

2 DESENVOLVIMENTO

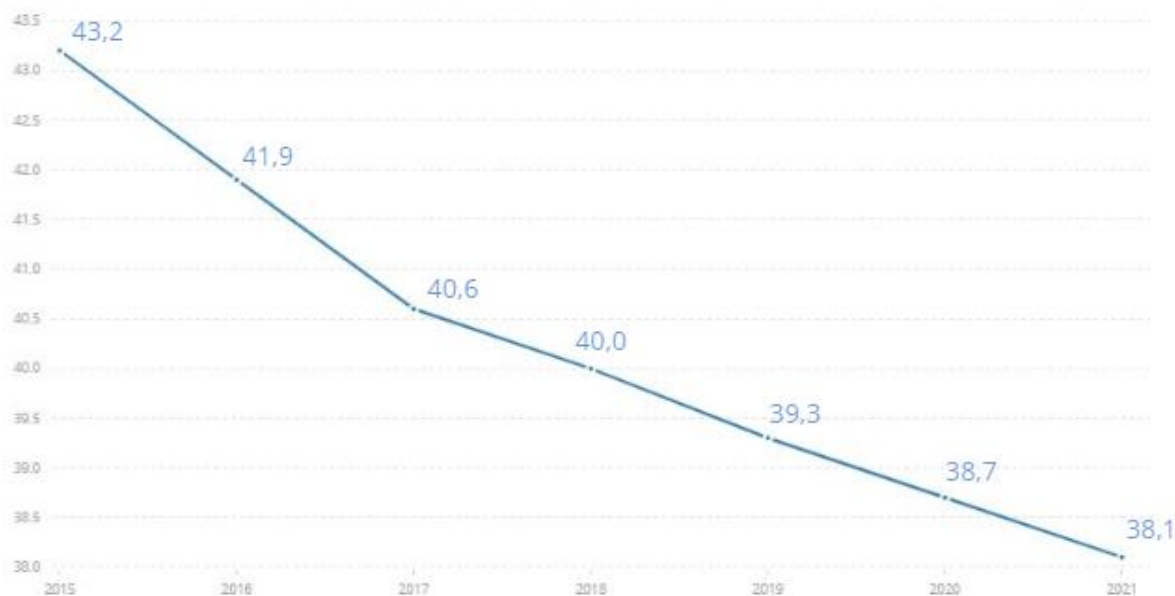
2.1 MORTALIDADE EM MENORES DE CINCO ANOS

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; ROMA, 2019)

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

No Brasil, foi instituída em 2016 a Comissão Nacional para os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável, o qual definiu como parte da estratégia da Agenda 2030 Brasil a adequação das metas dos ODS à realidade brasileira (ROMA, 2019). O Brasil já atingiu os valores previstos pela ONU, no entanto seus níveis ainda são considerados elevados (; IPEA, 2018; FRANÇA et al, 2017). Portanto, a nova meta proposta é que, até 2030, sejam enfrentadas as mortes evitáveis de crianças menores de cinco anos, objetivando reduzir sua mortalidade para no máximo oito por mil nascidos vivos (ROMA, 2019; IPEA, 2018).

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).

Em 2019, a TMM5 do Brasil estava em 14,94 para 1000 nascidos vivos, indicando 43.702 mortes por ano nessa população (WHO, 2023). Projeta-se que, se o declínio da mortalidade de menores de cinco anos estagnar e os níveis de mortalidade permanecerem como

estavam nesse ano, 5,6 milhões de mortes ocorreram entre 2020 e 2030 apenas entre os países que já atingiram a meta dos ODS (SHARROW et al, 2022).

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 (Quadro 1), 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)

Quadro 1- Ordenação segundo taxas das principais causas de mortalidade em menores de cinco anos por 1.000 nascidos vivos no Brasil.

	Posição - Causa do óbito	n	Taxa por 1.000 NV
1	Prematuridade	9.588	3,18
2	Anomalias congênicas	9.242	3,06
3	Asfixia e trauma no nascimento	5.834	1,93
4	Septicemia e outras infecções neonatais	5.112	1,69
5	Infecções do trato respiratório inferior	4.677	1,55
6	Outras desordens neonatais	4.405	1,46
7	Doenças diarreicas	1.761	0,58
8	Meningite	945	0,31
9	Desnutrição	938	0,31
10	Aspiração de corpo estranho	806	0,27
11	Acidentes de trânsito	734	0,24
12	Afogamento	417	0,14
13	Homicídio	401	0,13
14	Desordens endócrinas, metabólicas, sanguíneas e imunes	396	0,13
15	Cardiomiopatia e miocardite	371	0,12

FONTE: FRANÇA et al, 2017. NV- Nascidos Vivos.

2.2 ASPECTOS METABÓLICOS DA VITAMINA A

2.2.1 Definição

O termo “vitamina A” se refere a um grupo de compostos lipossolúveis que incluem dentre outros: retinol, retinal, ácido retinóico (AR) e carotenoides provitamina A, como o β -caroteno. Como os humanos não podem sintetizá-la, a VA deve ser obtida por meio do consumo de alimentos como fígado, peixe, leite, ovos e vegetais alaranjados ou amarelos (CHEN et al, 2023a; HODGE, 2023; CARAZO et al, 2021; TANUMIHARDJO et al, 2016).

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, 2023a; YADAV, 2022; CARAZO et al, 2021; TANUMIHARDJO et al, 2016)

Alguns dos carotenoides mais conhecidos são β -caroteno, α -caroteno, luteína, licopeno e criptoxantina (CARAZO et al, 2021). O β -caroteno é considerado uma importante fonte dietética de VA porque exibe maior atividade de VA do que outros carotenoides, produzindo duas moléculas de retinal após a clivagem (CHEN et al, 2023a). Juntamente com o licopeno, compõe os carotenoides dietéticos mais consumidos pelo ser humano, além de estar classificado entre os mais altos em concentrações sanguíneas e plasmáticas (BOHN et al, 2019).

2.2.2 Absorção

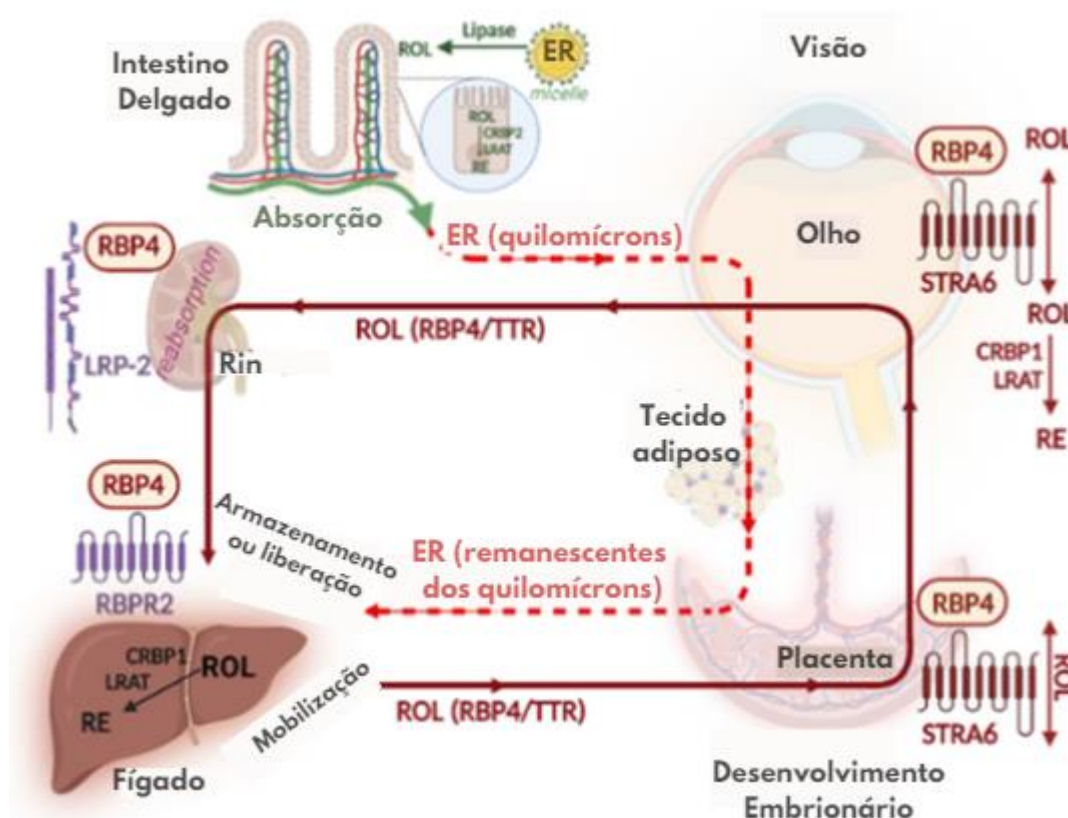
A esquematização ilustrativa da absorção, transporte e metabolismo da VA se encontra representada na figura 1. No lúmen do intestino VA pré-formada e carotenoides provitamina A são liberados da matriz alimentar e emulsificados com ácidos graxos dietéticos e ácidos biliares, formando micelas mistas que alcançam a membrana da borda em escova intestinal (O'CONNOR, 2022; EFSA, 2015). Os ésteres de retinol, são digeridos em retinol e ácidos graxos por lipases do trato gastrointestinal. Carotenoides, principalmente na forma de β -caroteno, são enzimaticamente convertidos em retinaldeído (ou retinal), que é reduzido para produzir retinol, no entanto cerca de metade não são clivados, passando para os quilomícrons de forma inalterada (CHEN et al, 2023a; CARAZO et al, 2021).

A biodisponibilidade de VA depende do teor de gordura da refeição e da forma como é administrada (NICHHD, 2022; CARAZO et al, 2021; EFSA, 2015). A gordura dietética aumenta a secreção de enzimas pancreáticas e de sais biliares que fornecem componentes (lisofosfolipídios, monoglicerídeos, ácidos graxos livres) para formar micelas mistas luminiais de lipídios e para montagem intracelular de quilomícrons (CARAZO et al, 2021; EFSA, 2015).

A enzima, β -caroteno-dioxigenase-1 (BCO1), é considerada enzima-chave no metabolismo de β -caroteno. O BCO1 medeia a clivagem central através da ligação dupla C15, C15' adjacente a um sítio canônico do anel β -ionona de carotenoides e β -apo carotenoides, sendo considerada a única enzima produtora de VA (CHEN et al, 2023a). Carotenoides também podem ser convertidos em retinol via β -caroteno-desoxigenase 2 (BCO2) para produzir apo-10'-carotenais, que são subsequentemente convertidos em retinaldeído por BCO1 (O'CONNOR, 2022).

O retinol é absorvido pelos enterócitos e esterificado com ácidos graxos para gerar ésteres de retinil (ER) (CHEN et al, 2023a; 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), que transfere os ácidos graxos obtidos da posição *sn* -1 de vários fosfolipídios para o retinol (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 microsossomal 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, 2023a; YADAV, 2022; O'CONNOR, 2022; MOLTEDO et al, 2021; EFSA, 2015).

Figura 1- Esquema da absorção, transporte e metabolismo da vitamina A.



FONTE: Adaptado de O'CONNOR, 2022. 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 hidrólise 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: transtirretina, 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.

2.2.3 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, 2023a; YADAV, 2022; CARAZO et al, 2021). A principal forma de VA armazenada no fígado são os ésteres de retinol, principalmente o palmitato de retinol (CZUBA, 2024; CHEN et al, 2023a; TANUMIHARDJO et al, 2016; EFSA, 2015). Esse órgão utiliza retinol para seu funcionamento normal como proliferação e diferenciação celulares. No fígado, o retinol circula entre os hepatócitos e as células estreladas hepáticas (CEH) (CHEN et al, 2023a; MOLTEDO et al, 2021)

2.2.3.1 Metabolismo da Vitamina A nos hepatócitos

Os hepatócitos são responsáveis pela captação dos retinoides remanescentes dos quilomícrons para o fígado, e pela sua transferência para as CEH, os hepatócitos representam cerca de 10-20% do armazenamento de retinoides no fígado, sendo responsáveis também pela produção de RBP e síntese e catabolismo de AR (EFSA, 2015).

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)

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).

2.2.3.2 Metabolismo da Vitamina A nas células estreladas hepáticas

No fígado, o principal local de armazenamento de VA são as CEH. Estas estão localizadas no espaço de Disse entre hepatócitos e células endoteliais sinusoidais. Em condições normais essas células contêm cerca de 90% do retinol hepático, são responsáveis pela captação, armazenamento e liberação de retinol (CHEN et al, 2023a; YADAV, 2022; EFSA, 2015).

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 conteúdo de VA dentro das CEH tem uma distribuição gradual nos lóbulos hepáticos e depende da quantidade total de VA, é ainda determinado geneticamente (CZUBA, 2024; CHEN et al, 2023a; YADAV, 2022).

Na falta de retinol, ésteres de retinil podem ser transferidos de volta para os hepatócitos. No fígado saudável, o receptor estimulado pelo ácido retinóico 6 (STRA6) bidirecional transporta a VA entre as proteínas de ligação retinóides 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). O mecanismo de transferência de retinol de CEH para hepatócitos e vice-versa não é claro, e parece ser afetado por uma rede complexa de fatores. Sabe-se, no entanto que o transporte bidirecional de ésteres de retinil é fortemente dependente de RBPs, que possuem expressão elevada nos hepatócitos (CHEN et al, 2023a). Quando ocorre um excesso de retinol no organismo, as CEH são capazes de capturar esse retinol através da mobilização de ésteres de retinil. Este processo é mediado por hidrolases de éster de retinil (CZUBA, 2024).

Partículas de armazenamento de ésteres de retinil semelhantes às encontradas em CEH também são vistas no epitélio pigmentado da retina, células pulmonares e células estreladas pancreáticas. Outros tecidos como adiposo, pulmão e rim também armazenam uma fração da VA. Há também evidências de que o β -caroteno é armazenado no fígado em CEH, e que a enzima conversora BCO1 é expressa tanto nelas como em hepatócitos. Indicando que os precursores da VA representam outro potencial mecanismo de armazenamento hepático da VA (CHEN et al, 2023a).

Quando o retinol está presente em níveis elevados e a CRBP1 está saturada, a enzima acil-Coa aciltransferase (ARAT) pode esterificar o excesso para liberação biliar (RAMALHO

et al., 2017). Logo, a esterificação hepática do retinol depende da quantidade de retinol presente e da ligação com a CRBP1 (O'CONNOR, 2022).

2.2.4 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 complexo TTR-holoRBP4 é composto por um tetrâmero TTR e RBP4 encontrado em estequiometria 1:1 na circulação onde os níveis de RBP4 são limitantes (O'CONNOR, 2022). O complexo TTR-RBP4 é maior que o corte da filtração glomerular, porém, na ausência de TTR, a proteína RBP4 é facilmente filtrada, reduzindo sua meia-vida no soro (O'CONNOR, 2022; YADAV, 2022; CARAZO et al, 2021). Há evidências de que o RBP4 filtrado pode ser reabsorvido do túbulo proximal via endocitose realizada pelo complexo proteína 2 relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade (O'CONNOR, 2022).

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). A interação entre retinol e STRA6 pode exigir a dissociação entre RBP4 e TTR, a regulação direcional da captação de retinol via STRA6 não é bem compreendida (YADAV, 2022)

As células do fígado e do intestino expressam outro receptor de RBP4, o RBPR2. Esse receptor é proposto para permitir o retorno do excesso de retinol via RBP4 para o fígado para armazenamento ou depuração (O'CONNOR, 2022). O RBP4 transporta retinol de tecidos periféricos para o fígado em um processo denominado “transporte reverso de retinol” (YADAV, 2022; EFSA, 2015). A expressão de RBPR2 e LRAT nos enterócitos são induzidas por AR, juntamente com a secreção de ácidos biliares, regulando a esterificação do retinol segundo o estado de VA (O'CONNOR et al, 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. A LPL controla a ligação e a hidrólise de lipoproteínas portadoras de retinoides em tecidos periféricos. Essas frações incluem quilomícrons derivados do intestino pós-prandialmente e VLDL derivados do fígado durante o jejum (O'CONNOR et al, 2022), sendo responsáveis por parte da manutenção da homeostase normal da VA nos tecidos periféricos (YADAV, 2022).

O transporte e entrega de VA aos tecidos-alvo é controlado por regulação de feedback. Tanto a expressão de RBP4 quanto a secreção de receptores de RBP4 respondem ao status de VA. Enquanto isso, STRA6 é diretamente induzido por AR. Em contraste com STRA6, a expressão de RBPR2 está negativamente correlacionada com os níveis de retinoides hepáticos, retinol sérico e holo-RBP4 e AR (O'CONNOR, 2022).

Há evidências de que os ésteres de retinil podem se formar no tecido adiposo independentemente do LRAT, talvez por meio de uma enzima ARAT, e que esses estoques também podem ser mobilizados em tempos de deficiência. Da mesma forma, o RBP4 também pode ser expresso em outros tecidos, como o tecido adiposo, mas o RBP4 derivado de locais não hepáticos não desempenha um papel significativo no metabolismo sistêmico da VA (O'CONNOR, 2022).

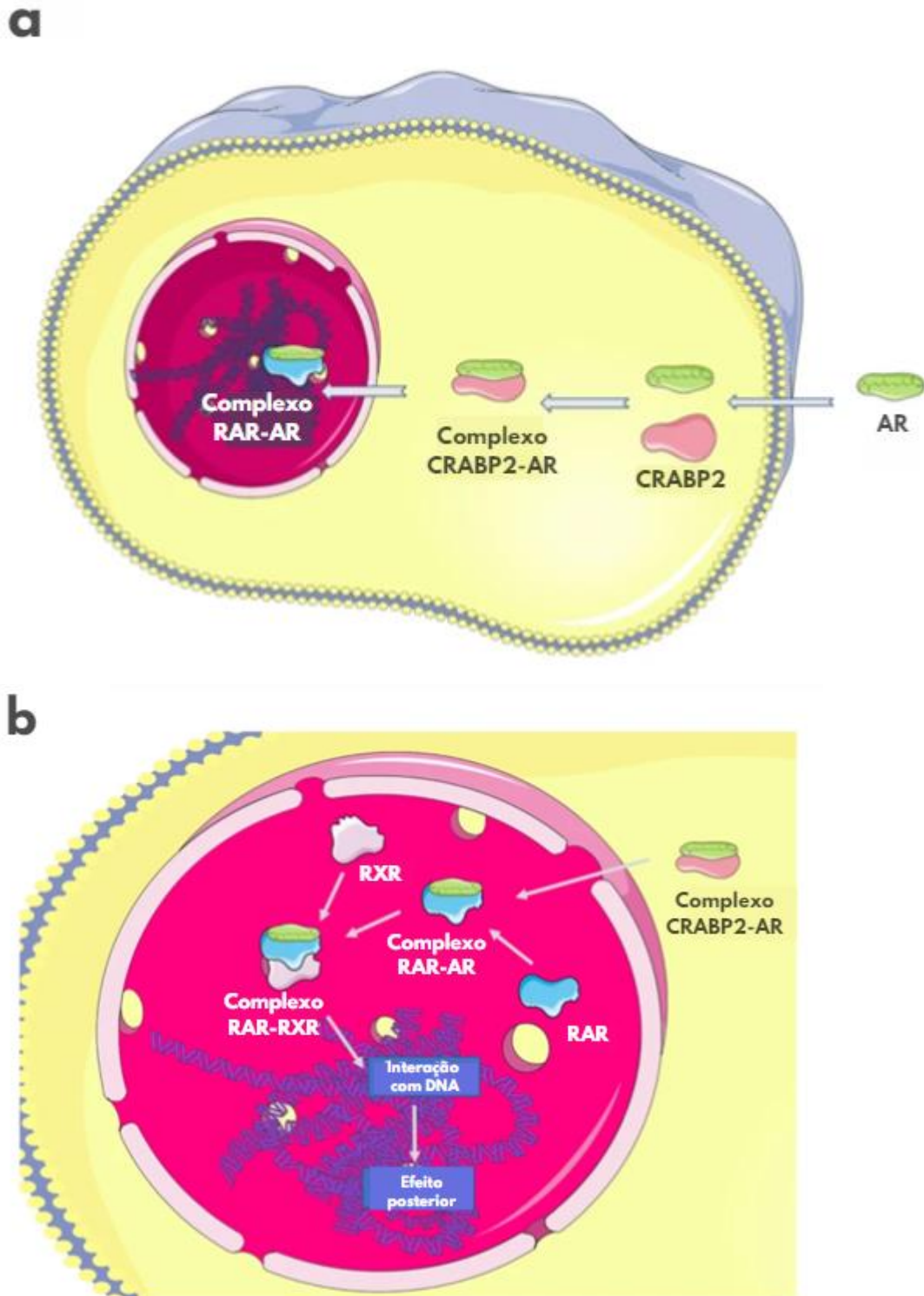
A eliminação dos retinoides ocorre através dos rins ou do fígado para a bile. O RBP4 é reabsorvido do túbulo proximal do rim através do complexo proteína 2 relacionada ao receptor de lipoproteína (LRP-2) (figura 1) (O'CONNOR, 2022). A evacuação dos retinoides armazenados no corpo é mais lenta do que a das vitaminas lipossolúveis devido ao fato de serem armazenados em diferentes órgãos. Após a interrupção da ingestão, podem passar meses sem que se perceba qualquer sinal de deficiência (CARAZO et al, 2021).

2.2.5 Sinalização celular da Vitamina A

Os retinoides ativos podem ser gerados nos tecidos a partir de ésteres de retinil ou retinol. Os ésteres de retinil são convertidos por hidrolases em retinol, que pode então ser oxidado a retinaldeído por retinol desidrogenases ou desidrogenases de cadeia curta. Retinaldeído também pode ser gerado a partir de β -caroteno por meio da atividade de β -caroteno-15,15'-monooxigenase. Também pode ocorrer a redução do retinaldeído a retinol através das mesmas enzimas, permitindo uma regulação rígida da formação e sinalização de retinoides (YADAV, 2022; O'CONNOR, 2022; EFSA, 2015). Esse processo também favorece a importante reciclagem de VA entre tecidos e plasma antes de sua utilização irreversível, processo poupador da vitamina (EFSA, 2015). Alternativamente, o retinaldeído pode sofrer uma etapa adicional de oxidação mediada pelas retinaldeído desidrogenases, gerando o ácido all-trans-retinóico, ou AR, o principal metabólito bioativo do retinol (CZUBA, 2024; CHEN et al, 2023a; 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). Na ausência do ligante AR, os heterodímeros RAR/RXR ligados ao DNA estão associados a co-repressores nucleares que reprimem a expressão gênica (BURZYŃSKI et al, 2023; CHEN et al, 2023a). Através de sua interação com RAR e RXR, AR atua como regulador integral do metabolismo lipídico, oxidação de ácidos graxos, gliconeogênese e remodelamento da matriz extracelular, dentre outras funções (CZUBA, 2024; BURZYŃSKI et al, 2023; CHEN et al, 2023a).

Figura 2- Sinalização do ácido retinóico. **a)** Transporte de ácido retinóico através da membrana e citoplasma. **b)** Sinalização do ácido retinóico no núcleo.



FONTE: Adaptado de BURZYŃSKI et al, 2023. 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.

Dentro do enterócito AR ativa RAR-RXR para induzir a expressão do gene regulador ISX através de um RARE localizado dentro de seu promotor. ISX reprime a expressão de BCO1 e, portanto, restringe a captação e conversão de β -caroteno. Uma vez que os níveis de AR dentro do enterócito são proporcionais aos níveis de retinol disponível, o mecanismo de feedback mediado por ISX evita a formação de retinol desnecessário em estados de suficiência de VA. A quantidade de retinol disponível para a síntese de AR dentro dos enterócitos é controlada pela LRAT (O`CONNOR et al, 2022).

O fígado humano faz a conversão do retinaldeído à AR para uso próprio, esse processo é irreversível nesse órgão e é mediado principalmente por aldeídos desidrogenases (ALDHs) e, em menor grau, aldeído oxidases (CZUBA, 2024). De modo geral, outros metabólitos também podem ser gerados a partir do retinol, incluindo 13-cis- AR, 9-cis AR e outros metabólitos oxidados de AR. Semelhante ao AR, alguns desses metabólitos atuam como ligantes para RAR, enquanto outros sinalizam preferencialmente através de RXR, sendo designados como rexinóides em vez de retinóides (YADAV, 2022).

2.3 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, 2023a)

2.3.1 Crescimento e desenvolvimento

O crescimento é resultado da interação de inúmeros fatores, nos quais se inserem as deficiências nutricionais (CORREIA et al, 2019). 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).

No decorrer dos anos alguns estudos avaliaram o efeito da suplementação de VA no desenvolvimento infantil a nível populacional. Um ensaio clínico realizado na Indonésia, avaliou o efeito da suplementação de VA no nascimento e desenvolvimento infantil, e encontrou um pequeno efeito benéfico aos três anos de idade (HUMPHREY et al, 1998). Outro estudo, realizado nos Estados Unidos, avaliou os efeitos da suplementação neonatal de VA em bebês de muito baixo peso ao nascer e não encontrou efeitos positivos (AMBALAVANAN et al, 2005)

Correia e colaboradores pesquisaram uma amostra representativa de 8.000 domicílios, 1.232 crianças de 0 a 35 meses, no estado do Ceará, Brasil e encontraram efeito protetor da suplementação de VA ao atraso no desenvolvimento cognitivo e motor modificado pela interação com o estado nutricional. Nesse estudo, crianças bem nutridas e suplementadas apresentaram um risco 67% menor de atraso cognitivo, mas crianças com déficit de crescimento não tiveram benefício com a suplementação. Os autores concluem que a suplementação é eficaz na promoção do desenvolvimento infantil, principalmente se associada a um esforço conjunto para melhorar o estado nutricional das crianças, dada a importância desse mediador (CORREIA et al, 2019).

Em adição, Ssentongo e colaboradores avaliaram dados populacionais da África subsaariana, e constataram que as crianças com DVA tiveram chances 43% maiores de

crescimento atrofiado do que aquelas sem DVA (SSENTONGO et al, 2020). Resultados semelhantes foram encontrados em dados do Quênia, nos quais a prevalência de déficit de crescimento era alta entre as crianças que não receberam suplementação de VA (63,4%) em comparação com aquelas que receberam suplementação (36,6%) (ABDI et al, 2021). DVA também foi associada a retardo no crescimento em crianças de municípios pobres no Sul do Brasil (DALLAZEN et al, 2023).

2.3.2 Imunidade e estresse oxidativo

Outro aspecto que merece destaque, é o fato de a VA estar intimamente ligada ao sistema imunológico (CHEN et al, 2023a; 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 linfoides que expressam marcadores de superfície de linfócitos-T auxiliares, enquanto o β -caroteno aumenta as células linfoides 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).

2.3.3 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, ceratomalacia à medida que as úlceras da córnea cicatrizam, resultando em cicatrização da córnea e cegueira (HODGE, 2023; WHO, 2009).

2.4 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).

2.4.1 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).

2.4.2 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).

Sommer et al, propuseram uma entrevista padronizada para o diagnóstico de cegueira noturna em pré-escolares na Indonésia. Nesse estudo, comprovou-se a validade (sensibilidade e alta especificidade) da entrevista em relação à prova objetiva de visão noturna – visão escotópica (considerado teste padrão) e retinol sérico (SOMMER et al, 1980).

Diante do exposto e da eficácia comprovada da entrevista em diagnosticar a cegueira noturna de causa nutricional e da facilidade metodológica, a Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 1996) e OPS (McLaren et al., 1999) propuseram 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.

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), ressaltando que a investigação da cegueira noturna também atende a preocupação atual dos comitês internacionais de saúde com a saúde ocular (ALMEIDA et al, 2022; IPEA, 2018).

Pereira e colaboradores compararam o diagnóstico de cegueira noturna por meio de entrevista padronizada pela OMS (WHO 1996) e OPS (McLaren et al., 1999) 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).

2.4.3 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 tratos 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).

2.4.4 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. Foi relatado que estrogênios e contraceptivos orais podem elevar as concentrações plasmáticas de RBP, elevando assim os níveis sanguíneos de retinoides. O consumo de álcool é um importante fator mediador da inibição do metabolismo da VA. Na doença hepática alcoólica, as concentrações de retinol são significativamente diminuídas (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, 2023a; 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).

O método indireto mais sensível é o RID, seu método envolve a coleta de uma amostra de sangue de linha de base e a administração de uma dose oral de acetato de retinol marcado com deutério (^{13}C), que se mistura com as reservas corporais por 14 a 21 dias, seguido pela coleta de outra amostra de sangue. A proporção de retinol marcado é analisada por espectrometria de massa ; se os estoques de VA corporal forem altos, o VA marcado é mais diluído e a proporção resultante é menor. A partir da razão traçador-traço, os estoques totais de VA hepática podem ser estimados usando suposições apropriadas sobre a absorção da dose, a proporção de reserva de VA corporal e o peso do fígado como porcentagem do peso corporal. Ao contrário do retinol sérico e RBP, a relação potencial entre inflamação e reserva hepática total estimados por RID é menos compreendida, no entanto, a inflamação pode afetar essas estimativas reduzindo a absorção da dose e a atividade de retinol sanguínea e hepática, levando a estimativas tendenciosas (SURI et al, 2023)

Os testes de dose-resposta, baseiam-se no acúmulo hepático de apo-RBP durante a inadequação da VA. A síntese hepática de RBP é independente do status de VA, mas sua liberação do fígado é dependente desse status. Em resposta à ingestão de VA, a apo-RBP acumulada liga-se ao retinol e torna-se rapidamente mobilizada do fígado para o soro. Os testes envolvem a administração oral de retinol, acompanhada ou não de refeição lipídica e coleta de sangue antes e depois ou apenas depois da administração. A RDR é expressa em percentual sendo valores inferiores a 20% considerados reservas deficientes, já a MRDR, com a administração de uma molécula de retinol marcada, se utiliza da proporção entre a mesma e o demais retinol sérico, onde valores $\geq 0,060$ indicam reservas hepáticas insuficientes, valores $< 0,060$ são indicativos de reservas hepáticas suficientes e os valores $< 0,030$ parecem correlacionar-se com o estado adequado. Embora úteis, estes testes não fornecem uma estimativa quantitativa das reservas hepáticas, mas oferece uma faixa semiquantitativa em grupos com status marginal a adequado de VA (SHEFTEL et al, 2021; 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).

Flores e colaboradores determinaram a VA do fígado em 10 regiões diferentes em animais de experimentação e em indivíduos falecidos de várias causas. Foi concluído que, apesar de não apresentar uma distribuição homogênea, qualquer um dos locais analisados garantem a representatividade da concentração hepática total. Também foi observado que tanto à temperatura ambiente (até 48 horas pós-morte), quanto em refrigeração e congelamento, o retinol hepático se mostrou estável, diferentemente do que se observa em relação ao retinol sérico (FLORES et al., 1988). Esses resultados contribuíram para a simplificação da coleta de amostra e redução do custo desse método de avaliação, facilitando a obtenção de dados mais precisos sobre o status de VA.

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).

2.5 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 xerofalmia 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). Entre os órgãos que têm a formação prejudicada estão cérebro posterior, medula espinhal, olho, coração, rim, pulmão e membros (CRUZ et al, 2018). Para os recém-nascidos, tem consequências significativas, incluindo função imunológica prejudicada e aumento da morbidade e mortalidade devido a infecções neonatais, hérnia diafragmática congênita e displasia bronco pulmonar (THOENE et al, 2020).

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. Em 2019 a incidência de DVA no Brasil foi estimada em 11.775 casos anuais notificados (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).

2.6 TRANSFERÊNCIA DE VITAMINA A MATERNA

2.6.1 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 quantidade de VA fornecida ao feto durante a gestação é rigidamente controlada e geralmente mantida dentro de uma faixa adequada até que os estoques maternos sejam esgotados (TEKGÜNDÜZ et al, 2022; THOENE et al, 2020; AHMAD et al, 2018). 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).

O retinol materno é armazenado no fígado e liberado na circulação sanguínea junto com a RBP que está envolvida no transporte de retinol para tecidos periféricos ou para o embrião (O'CONNOR, 2022; TEKGÜNDÜZ et al, 2022; QUADRO et al, 2020). 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). Durante a organogênese inicial, o conteúdo de VA da placenta é oito vezes maior que o conteúdo embrionário, enquanto no final da gestação, o conteúdo embrionário é quatro vezes maior que o conteúdo placentário (AHMAD et al, 2018).

A placenta humana também expressa diferentes tipos de proteínas de ligação intracelular para os metabólitos da VA (AHMAD et al, 2018). Tanto as concentrações teciduais de retinoides quanto a disponibilidade de β -caroteno influenciam o metabolismo placentário de β -caroteno. 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. Também tem sido relatada uma relação de *crossstalk* entre transferência de carotenoides e metabolismo lipídico. Essa interação metabólica pode ser particularmente importante durante a embriogênese, dado o papel crítico dos lipídios no desenvolvimento adequado, especialmente do sistema nervoso central (QUADRO et al, 2020).

Os dados são limitados sobre o papel da placenta, da reserva hepática e da ingestão de retinol materna na transferência fetal deste micronutriente. As concentrações circulantes de retinoides refletem o estado de VA materno, que é determinado pelos estoques e pela ingestão recente de VA. Portanto, mudanças nessas concentrações afetam a quantidade de VA disponível para atravessar a placenta e chegar ao feto (DEMINICE et al, 2018). Na literatura, os níveis fetais de VA são 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).

Em modelos animais, o RBP placentário demonstrou desempenhar um papel fundamental na utilidade do retinol fetal em casos de deficiência materna do mesmo (TEKGÜNDÜZ et al, 2022). Em concordância, foi observado aumento de RBP placentário em mulheres com deficiência de retinol (TEKGÜNDÜZ et al, 2022; THOENE et al, 2020). Os mecanismos homeostáticos que afetam os níveis maternos de RBP parecem também ser

eficazes na entrega de retinol ao feto. É possível que os níveis maternos de RBP e, por sua vez, a liberação de retinol placentário, aumentem ou diminuam segundo a intensidade da passagem de retinol transplacentária para proteger o feto de uma alteração repentina nos níveis de retinol (TEKGÜNDÜZ et al, 2022). Alguns fatores podem reduzir a RBP materna e no cordão umbilical durante a gravidez como desnutrição, diabetes gestacional, pré-eclâmpsia e anemia.

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). 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. Thoene e colaboradores constataram que dos recém-nascidos avaliados que cumpriam os critérios para deficiência grave de retinol, 73,3% nasceram de mães com retinol sérico adequado, indicando que a modulação da transferência intrauterina pode não prevenir contra todas as possíveis deficiências nutricionais neonatais e a possível existência de determinantes adicionais não identificados da transferência intrauterina de retinol que influenciam o status do retinol do recém-nascido (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. A transferência placentária de anticorpos da mãe

para o bebê é crucial para manter a imunidade mediada por anticorpos nos primeiros meses de vida. A transferência placentária reduzida, ou baixo anticorpo materno, pode resultar em concentrações de anticorpos infantis abaixo do ideal e pode aumentar a vulnerabilidade à infecção. (AHMAD et al, 2018).

O segundo trimestre é um período crítico para o crescimento dos ossos longos, onde a VA é um ator importante, tanto a deficiência quanto o excesso de VA causam inibição do crescimento longitudinal (BALASURIYA et al, 2019). Os retinoides também são um dos componentes fisiológicos que controlam a expressão do sinalizador CD38 que medeia a expressão de ocitocina no cérebro, hormônio conhecido por seu papel na contração uterina e na lactação (GAMLIEL et al, 2016).

2.6.2 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).

Durante a lactação, níveis aumentados de hormônios lactogênicos regulam a atividade da LPL, induzindo-a no tecido mamário, enquanto ela é reduzida no tecido adiposo branco. O efeito desses hormônios redireciona lipoproteínas para as células epiteliais mamárias durante a lactação. Nesse período, o aumento do fluxo sanguíneo e a redistribuição inter tecido de nutrientes para a glândula mamária, juntamente com o aumento dos transportadores de membrana garantem a biodisponibilidade de precursores para a síntese de leite dentro das células epiteliais. Tanto o anabolismo de lipídios quanto o de carboidratos são aumentados, assim como a síntese de proteínas. Dentro do ápice dos alvéolos, gotículas de lipídio do leite são formadas e liberadas em direção ao lúmen com outros componentes do leite, como vitaminas, minerais e sais (CABEZUELO et al, 2020)

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 $RAR\alpha$, 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).

2.7 VITAMINA A NAS FASES DO INÍCIO DA VIDA

Um movimento internacional iniciado no século XXI começou a discutir sobre a “origem desenvolvimentista da saúde e da doença”. Inúmeros problemas que acometem o ser humano em todo seu ciclo de vida têm seu início nos primeiros anos e, muitas vezes, podem ser evitados ou minimizados quando precocemente reconhecidos e abordados. Nesse sentido surgiu o conceito dos primeiros 1000 dias de vida. Formado pela soma do período gestacional e dos dois primeiros anos de vida, esse número se refere a 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 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).

2.7.1 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 pré-concepção 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)

2.7.2 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. Nesse contexto, a VA tem se mostrado de extrema importância nos estágios iniciais da vida, desde a concepção até o desenvolvimento pós-natal da criança (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 a gravidez, a mãe precisa fornecer VA ao feto (CARAZO et al, 2021). 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).

Devido ao aumento da necessidade, os estoques maternos podem ser progressivamente esgotados se a ingestão dietética for persistentemente inadequada (THOENE et al, 2020). Durante a gestação, a RBP pode estar menos saturada com retinol devido à hemodiluição, adicionando incerteza ou subestimando as estimativas de prevalência ao usar o corte geral padrão (MEZZANO et al, 2022).

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 e colaboradores avaliaram a prevalência de adequação do pré-natal, considerando fatores relacionados à assistência nutricional em 802 puérperas no Sul do Brasil e encontraram um valor de apenas 10,2%, sendo o acesso relacionado a planejamento da gravidez, paridade menor, pré-natal na capital, acompanhamento pelo mesmo profissional e gestação de alto risco (HOLAND et al, 2021).

2.7.3 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). No Brasil, a mortalidade neonatal precoce (zero a sete dias) despontou como o principal componente na ocorrência dos óbitos na infância, correspondendo a 41% dos casos, seguido das faixas de 28-364 dias, 7-27 dias e 1-4 anos (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).

Após o nascimento, os recém-nascidos geralmente apresentam baixos níveis de VA, mesmo que suas mães tenham valores dentro dos intervalos recomendados (CARAZO et al, 2021; THOENE et al, 2020; HOMBALI et al, 2019; GURGEL et al, 2018). A modulação da transferência intrauterina de nutrientes pode não prevenir os potenciais deficiências nutricionais

neonatais (THOENE et al, 2020). O leite humano é responsável por fornecer quantidades adequadas de retinoides para garantir o crescimento e o desenvolvimento normais (CARAZO et al, 2021; THOENE et al, 2020; GURGEL et al, 2018). O estado nutricional do lactente 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).

2.7.4 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 secura 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 provavelmente causa 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).

2.8 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).

2.8.1 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).

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).

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. Metade das crianças brasileiras são amamentadas por mais de um ano e

quatro meses, 96,2% das crianças brasileiras foram amamentadas alguma vez e 62,4% são amamentados ainda na primeira hora de vida. No entanto, ainda estamos distantes das metas da OMS para 2030: 70% na primeira hora de vida, 70% nos primeiros seis meses, de forma exclusiva, 80% no primeiro ano e 60% aos dois anos de vida. No Brasil, chegamos a 62,4% de amamentação na primeira hora de vida, 45,8% de aleitamento exclusivo nos primeiros seis meses, 52,1% aos 12 meses e 35,5% aos 24 meses de vida. Além disso, metade das crianças brasileiras de até dois anos usa mamadeiras, chuchinhas e chupetas, o que pode prejudicar a continuidade do aleitamento materno (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 de 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 das 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).

2.8.2 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).

Lopes e colaboradores avaliaram a alimentação de crianças menores de dois anos de Minas Gerais e constataram que, as crianças já recebiam água (56,8%), suco natural/ fórmula infantil (15,5%) e leite de vaca (10,6%) no terceiro mês de vida. Aos 12 meses de idade, o suco artificial foi oferecido para 31,1% das crianças e 50,0% já consumiam doces. E antes de completar um ano de idade, 25,0% das crianças já haviam consumido macarrão instantâneo. Composto uma introdução da alimentação complementar precoce para líquidos, mel, açúcar e guloseimas, mas próxima da adequação para alimentos sólidos e semissólidos (LOPES et al, 2018)

Silva e colaboradores analisaram o tipo de aleitamento e o consumo de VA em 226 crianças brasileiras. O consumo abaixo da recomendação foi de 33,6%. Crianças amamentadas de maneira exclusiva ou predominante no primeiro e segundo mês e as que mantiveram o aleitamento até o sexto mês tiveram maior ingestão de VA do sexto ao décimo segundo mês de vida. O grupo que recebeu aleitamento materno misto e artificial no primeiro mês e os não amamentados no sexto mês tiveram consumo abaixo do recomendado do sexto ao décimo segundo mês de vida. Indicou-se a importância do aleitamento materno exclusivo nos seis primeiros meses de vida, contribuindo para o maior consumo de VA posteriormente na alimentação complementar (SILVA et al, 2019)

2.8.3 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).

No Brasil, o Ministério da Saúde criou o programa “Mais Vitamina A”, que recomendava a suplementação de VA para nutrizes durante o período de pós-parto imediato e para bebês com idade 6–59 meses em áreas consideradas de risco para DVA (SOUZA et al, 2015). Essas ações são, atualmente, regulamentadas pelo Programa Nacional de Suplementação de VA (PNSVA) (MIRANDA et al, 2018; WHO, 2011a). No ano de 2016, a suplementação no pós-parto foi suspensa em todo o país, após extensa discussão com estudiosos da área que julgaram, a partir de revisão de literatura científica, que esta prática não refletia em melhorias na saúde materna ou infantil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Apesar de várias medidas de controle para DVA implementadas nos últimos anos, no Brasil, a ingestão de VA materna e as concentrações no leite materno permanecem insuficientes, principalmente em mulheres de baixa renda. O alcance da suplementação é afetado por diversos fatores, principalmente a desigualdade econômica. As mulheres de baixa renda demandam com frequência os serviços públicos de saúde, onde geralmente não recebem suplementação de VA durante a gestação e o puerpério. Por outro lado, mulheres de alta renda atendidas em hospitais privados não são abordadas pelo Sistema de Saúde Pública do Brasil, de modo que os obstetras prescrevem rotineiramente suplementos diários de VA durante a gravidez (GURGEL et al, 2018; SOUZA et al, 2015).

Souza e colaboradores encontraram que leite de nutrizes do Rio de Janeiro não apresentava retinol suficiente para suprir as necessidades diárias e formar reserva hepática em ambos os grupos, principalmente nos recém-nascidos prematuros. E que a suplementação com doses maciças de VA no pós-parto imediato pode ser utilizada como dispositivo de proteção do lactente contra a DVA (SOUZA et al, 2015). Em complemento, Cruz e colaboradores através da avaliação da suplementação de VA a nível internacional, evidencia os benefícios da mesma, não apenas no puerpério imediato, mas, sobretudo, quando realizada antes e/ou durante a gravidez (CRUZ et al., 2018).

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). Além disso, no Brasil não há programas de assistência nutricional para nutrizes. Durante as consultas de puericultura, a atenção é principalmente direcionada para o infantil, o que torna importante a implementação de ações de orientação nutricional durante o pré-natal destinada ao cumprimento das necessidades energéticas-proteicas do bebê no período de lactação (SOUZA et al, 2015).

2.8.4 Enriquecimento de Alimentos

A fortificação, enriquecimento ou simplesmente adição é um processo no qual é acrescido 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. Hombali e colaboradores avaliaram 10 ensaios clínicos randomizados envolvendo 4.455 participantes em países de renda baixa e média alta, onde DVA era um problema de saúde pública. Foi concluído 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. Não foram encontrados resultados quanto á mortalidade e outros desfechos de saúde (HOMBALI et al, 2019).

O sistema de saúde do Brasil não adotou a estratégia de fortificação de alimentos básicos com VA como ação de saúde pública devido à falta de dados epidemiológicos que embasassem essa conduta no país (UNICEF, 2007). No entanto, conforme recomendado pela OMS em 2011, a fortificação de alimentos no país contempla o público infantil através da adição de sachês de micronutrientes em pó às refeições (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015; WHO 2011b).

2.9 VITAMINA A E CAUSAS DE MORTE INFANTIL

2.9.1 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)

2.9.2 Anomalias Congênicas

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 (FERREIRA et al, 2023; 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 (LI et al, 2019). Rocke e colaboradores utilizaram um modelo de rato com hérnia diafragmática congênita induzida por teratógenos e observaram que a baixa ingestão de VA na dieta materna e o status marginal do nutriente aumentaram a incidência da doença (ROCKE et al, 2022). Em concordância, Michikawa e colaboradores analisaram a ingestão de VA de 40 mães cujos filhos apresentaram esse mesmo quadro, a razão de risco para desenvolvimento da doença em mães com ingestão inadequada de VA foi de 0,6 (IC 95%), e quando essas mães tinham IMC pré-gestacional baixo, a ingestão de VA foi inversamente associada ao risco de seus filhos nascerem com a doença (MICHIKAWA et al, 2019).

2.9.3 Doenças Respiratórias

As infecções do trato respiratório são causadas por microrganismos patogênicos e podem ser classificados em dois tipos. Infecções do trato respiratório superior e inferior. As infecções do trato respiratório superior (rinite, faringite, otite média, sinusite e laringite) são diagnosticadas em uma taxa mais elevada do que as infecções do trato respiratório inferior (traqueíte, bronquite, bronquiolite e pneumonia). Crianças com imunidade enfraquecida têm maior probabilidade de desenvolver infecções do trato respiratório, que podem progredir para infecções recorrentes do trato respiratório (IRTRs) (ABDELKADER et al, 2022).

Infecções do trato respiratório 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 (IRTRs) (ZHANG et al, 2024; ABDELKADER et al, 2022; SUN et al, 2022; WANG et al, 2021). Qualquer doença respiratória superior ou inferior, bem como qualquer doença respiratória acompanhada de febre é considerada uma infecção do trato respiratório. Geralmente, pelo menos um dos seguintes sintomas está presente: coriza, congestão nasal, dor de garganta, tosse, dor de ouvido, chiado no peito e/ou falta de ar com duração de pelo menos dois a três dias (ABDELKADER et al, 2022). As frequências médias de episódios infecciosos em crianças com IRTRs de zero a dois e três a cinco anos são mais de sete e seis vezes por ano, respectivamente. Os episódios recorrentes devem ser separados por pelo menos um período de duas semanas durante o qual não ocorrem sintomas. (ZHANG et al, 2024; ABDELKADER 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

fosfolipídios. Assim, a síntese de proteínas de fosfolipídios 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).

2.9.4 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).

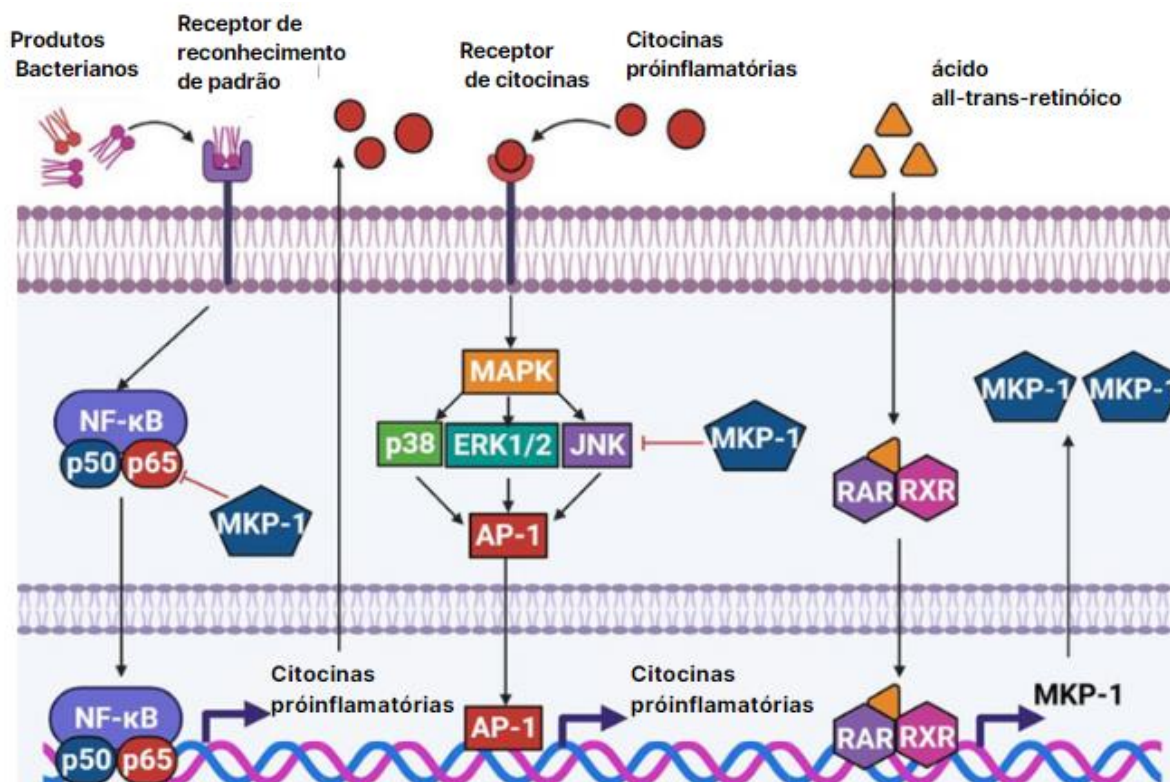
A sepse neonatal é definida como uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica subsequente à infecção nos primeiros 28 dias de vida. Nos países em desenvolvimento, a sepse neonatal é uma das principais causas de morte e morbidade em lactentes, representando 44% de todas as mortes. Níveis mais baixos de VA em recém-nascidos e suas mães foram associados com risco aumentado de sepse (CHOOBDAR et al, 2023).

A sepse é uma doença bifásica; a fase inicial é caracterizada por inflamação avassaladora seguida de imunossupressão, que pode levar à falência de múltiplos órgãos e morte (CHOOBDAR et al, 2023; ZHANG et al, 2019). A maioria das mortes por sepse ocorre devido a superinfecções de patógenos oportunistas ou reativação viral latente resultante de imunossupressão (ZHANG et al, 2019).

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

sepsis. A DVA também está associada ao agravamento da resposta inflamatória, gerando situação desfavorável para pacientes com sepsis nas fases iniciais (CHOOBDAR et al, 2023; ZHANG et al, 2019). Além disso, a sepsis 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 para maior fragilidade a infecções recorrentes (CHERUKURI et al, 2019). Menor incidência de sepsis 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 sepsis 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) (figura 3).

Figura 3- Mecanismo de ação sugerido do ácido retinóico no tratamento da sepse.



FONTE: Adaptado de DOLIN et al., 2023. A ativação do complexo RAR/RXR pela VA promove a expressão da enzima MKP-1, que por sua vez fosforila os mediadores inflamatórios p65 e JNK, inibindo a produção de citocinas inflamatórias e possivelmente reduzindo os agravos da sepse. NF-κB: fator nuclear kappa B, p50 p65 p38: subunidades dos fatores de transcrição, MKP-1: proteína quinase fosfatase ativada por mitógeno 1, MAPK: proteína quinase ativada por mitógeno, ERK1/2: quinase 1/2 regulada por sinal extracelular, JNK: quinases N-terminais com junções c, AP-1: proteína ativadora 1, RAR: receptores de ácido retinóico, RXR: receptores de retinoide X.

Em adição, crianças sépticas com DVA parecem apresentar níveis de contagem total de plaquetas significativamente mais baixos do que crianças sem DVA. Há evidências de que o all-trans AR pode regular eventos sintéticos em plaquetas humanas anucleadas por meio do RAR α , que é expresso em plaquetas humanas. Nesse aspecto, a DVA pode desempenhar outro papel na sepse ao regular a contagem total de plaquetas. A DVA também pode desempenhar um papel específico no período posterior da sepse através da disfunção do sistema imunológico e das barreiras dos epitélios que cobrem os trato digestório, respiratório e urinário, levando a maior risco de depuração das bactérias no sangue e infecção superposta (ZHANG et al, 2019).

2.9.5 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)

2.9.6 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).

3 JUSTIFICATIVA

A problemática das altas taxas de mortalidade infantil no Brasil persiste, revelando uma desaceleração gradual na redução dos seus índices nos últimos anos. Diante deste cenário, destaca-se a importância da VA durante as diversas fases do início da vida, devido à sua capacidade de proteção contra várias enfermidades e óbitos que acometem crianças com menos de cinco anos de idade. Portanto, emerge como uma iniciativa oportuna a realização de uma investigação sobre o estado nutricional da VA, por meio da avaliação da reserva hepática dessa vitamina, quantificada diretamente de amostras obtidas via necropsia, método considerado como referência de excelência na mensuração desse nutriente, além de sua associação com as causas subjacentes à mortalidade infantil.

Essa abordagem oferece a perspectiva de uma maior compreensão sobre o estado da VA e sua associação com fatores desencadeantes da mortalidade infantil em diferentes estágios de desenvolvimento. A obtenção de tais conhecimentos poderá fornecer subsídios para respaldar políticas e ações voltadas para a assistência materno-infantil, além de fomentar iniciativas oportunas para garantir a saúde e bem-estar das crianças com menos de cinco anos.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o estado nutricional de VA, mediante a quantificação da reserva hepática de retinol, e sua relação com a causa de morte em crianças menores de 59 meses em diferentes estágios de desenvolvimento infantil.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

O presente estudo apresenta os seguintes objetivos:

- a) avaliar a reserva hepática de retinol em crianças menores de 59 meses falecidas por diversas causas;
- b) estratificar a reserva hepática de retinol em crianças falecidas por diversas causas segundo a idade de morte;
- c) avaliar a associação entre reserva hepática de retinol e as causas de morte em diferentes estágios de desenvolvimento infantil;
- d) avaliar a correlação entre reserva hepática, peso do fígado e peso corporal em crianças falecidas por diversas causas.

5 MÉTODOS

5.1 DESENHO DE ESTUDO

Estudo analítico do tipo transversal a partir do banco de dados construído por indivíduos necropsiados no Instituto Médico Legal do Rio de Janeiro (IML/RJ), localizado no Município do Rio de Janeiro.

A amostra foi constituída por crianças com idade igual ou menores de 59 meses, escolhidos de forma aleatória e necropsiadas no IML/RJ, durante o período estabelecido para a coleta.

5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Crianças de ambos os sexos, independentemente da etnia, com idade igual ou inferior a 59 meses e falecidos por diferentes causas.

5.3 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

Os indivíduos necropsiados após 48 horas da morte e aqueles que morreram por envenenamento, foram excluídos do estudo.

5.4 COLETA DE DADOS

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

Foram coletadas informações relacionadas à idade, sexo, peso corporal, peso do fígado, e *causa mortis*. (Anexo A). O peso corporal foi coletado antes da necropsia, através de balança horizontal específica para tal procedimento, da marca Filizola com capacidade máxima de 300 Kg. O peso do fígado foi obtido por ocasião da necropsia através da balança específica Toledo com capacidade máxima de cinco Kg. A *causa mortis* considerada no estudo foi a causa básica descrita pelo legista na certidão de óbito. As causas de morte coletadas foram analisadas por um patologista mediante a análise do atestado de óbito e agrupadas em categorias segundo a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID10) (WHO 2010). Os grupos de causa de morte definidos foram: septicemia não especificada, doenças do aparelho respiratório, doenças do aparelho digestório e doenças meningoencefálicas.

O período da mortalidade infantil foi classificado segundo definido pelo Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) como mortalidade neonatal (0 a 28 dias de vida), mortalidade pós neonatal (28 a 11 meses e 29 dias de vida) e mortalidade infantil (um ano a cinco anos de vida) (UNICEF, 2021; COSTA et al, 2021). As concentrações de retinol hepático foram classificadas com base na proposta de Olson e colaboradores como *adequado*, quando os valores forem iguais ou superiores a 20µg/g (ou 0,07µmol/g) de fígado, e *inadequado*, quando os valores forem inferiores a 20µg/g (OLSON et al, 1979).

5.5 AVALIAÇÃO DA RESERVA HEPÁTICA DE RETINOL

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

Por ocasião da necropsia, através da abertura da cavidade abdominal utilizando faca de necropsia e tesoura de Mayo, posteriormente foi retirada amostra de aproximadamente duas gramas do mesmo. As amostras foram identificadas e armazenadas em freezer a uma temperatura a -70°C no Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), até o transporte para o Instituto de Química da UFRJ onde foi realizada a quantificação do retinol hepático.

As amostras hepáticas foram homogeneizadas com solução de glicerol a 50% em água destilada e tratadas conforme recomendações de Flores e colaboradores (FLORES et al., 1988). A determinação da concentração hepática de retinol foi realizada pelo método de cromatografia líquida de alta eficiência com detector ultravioleta (CLAE-UV), segundo técnica descrita por Hess e colaboradores (HESS et al, 1991). O método consiste na extração de retinol com hexano, após saponificação. A seguir, por meio de centrifugação, separou-se a fase orgânica (sobrenadante) e evaporou-se o extrato de solvente com gás inerte (nitrogênio), redissolvendo o resíduo em metano. Após essas etapas, foi injetada a solução redissolvida na coluna do cromatógrafo, registrando a área de pico cromatográfico e o tempo de retenção de cada composto identificado pelo aparelho. Determinou-se a concentração de retinol utilizando os dados obtidos no gráfico da curva padrão, correlacionando a área de pico cromatográfico versus a quantidade de soluto injetado na coluna. Visto que o retinol não é padrão primário, a padronização dependeu da determinação da concentração de uma solução de acetato de retinila em metanol, construindo-se uma curva padrão, segundo os procedimentos do controle de qualidade recomendados pelo Grupo Internacional Consultor de Vitamina A – IVACG (ARROYAYE et al, 1982).

5.6 QUESTÕES ÉTICAS

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

Tendo em vista que os óbitos investigados requeriam análise para a determinação da causa *mortis*, a presente pesquisa se enquadrava nas situações em que a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) é justificável. Esta dispensa está em conformidade com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde Nº 466/12.

A total confidencialidade dos dados foi assegurada através de: a) a ficha de busca de dados utilizou o número de registro impedindo a identificação do necropsiado; b) a pesquisa envolveu um grupo de indivíduos e por ocasião da divulgação será publicado o resultado do

grupo, impossibilitando acesso a qualquer dado individual; c) as dosagens divulgadas são das quantificações de retinol hepático o que impossibilita completamente a identificação do necropsiado.

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

5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

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

As correlações entre as variáveis numéricas foram testadas por meio do coeficiente de *Spearman*. A associação entre variáveis categóricas foi realizada por meio do Teste X². As análises foram realizadas no programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows* versão 21.0 (SPSS, Inc., Chicago. IL, USA). O nível de significância adotado será de 5% ($p < 0,05$).

6 RESULTADOS

Foram analisadas 50 amostras hepáticas no total. Dessas, 13 (26%) foram de crianças que faleceram durante o período neonatal, 30 (60%) durante o período pós-neonatal e 7 (14%) durante o período correspondente à mortalidade infantil. As principais causas de morte observadas foram doenças do aparelho respiratório (44%) e doenças meningoencefálicas (32%), seguidas por septicemia (16%) e doenças do aparelho digestório (8%). Os dados de frequência e percentual da amostra, de acordo com o período e a causa de morte, estão detalhados na Tabela 1 e gráficos 3 e 4. As medianas de idade, peso corporal, peso do fígado e retinol hepático da amostra estão apresentadas na Tabela 2. Entre os indivíduos estudados, apenas 7 (14%) apresentaram concentrações de retinol hepático consideradas adequadas conforme o ponto de corte de Olson. Do total, 30 eram do sexo masculino e 20 do sexo feminino (Tabela 1). No presente estudo, não foram observadas diferenças significativas em relação ao sexo.

Tabela 1. Caracterização geral da amostra.

Variáveis	n	(%)
Sexo		
Masculino	30	60
Feminino	20	40
Causas de morte		
Doenças do aparelho respiratório	22	44
Doenças meningoencefálicas	16	32
Septicemia	8	16
Doenças do aparelho digestório	4	8
Período da morte		
Mortalidade Neonatal	13	26
Mortalidade Pós-neonatal	30	60
Mortalidade Infantil	7	14

Gráfico 3. Percentual da amostra segundo idade de morte.

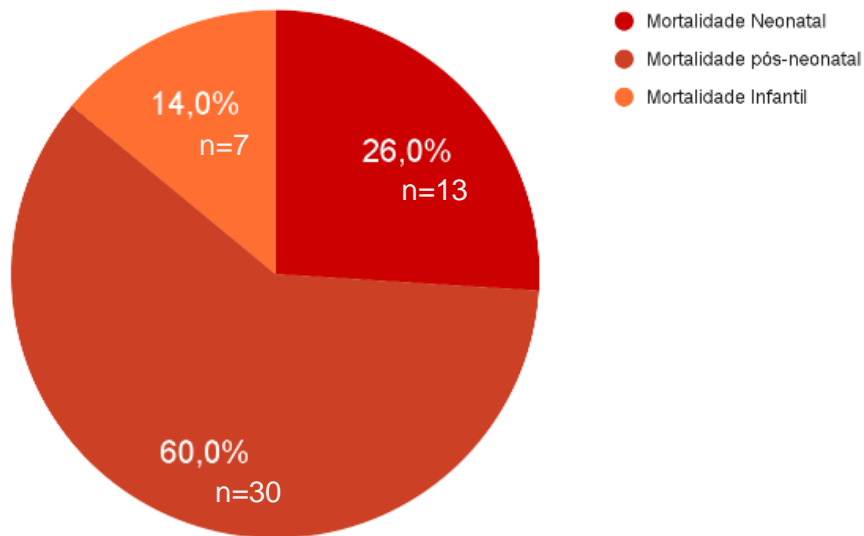


Gráfico 4. Percentual da amostra segundo causa de morte.

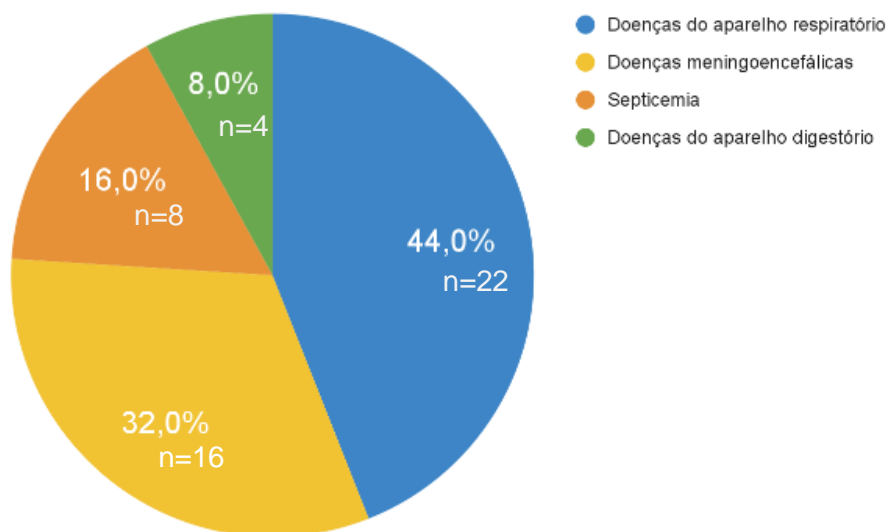


Tabela 2. Mediana e intervalo interquartil de idade, peso corporal, peso do fígado e retinol hepático das crianças menores de 59 meses.

Variáveis	Mediana	IIQ
Idade (dias)	73,50	22,75 – 150,00
Peso corporal (g)	3.600	2400,00 – 7000,00
Peso do fígado (g)	169	130,00 – 266,25
Retinol hepático (µg/g)	11,14	6,38 – 13,76

IIQ: intervalo interquartil (p25-p75). ANOVA.

A mediana de retinol hepático, peso corporal, peso do fígado e idade, de acordo com os segmentos de idade de morte, se encontram na tabela 3. Ao analisar esses segmentos, observou-se que o grupo de mortalidade infantil apresentou concentrações de retinol hepático maiores em comparação com os grupos de mortalidade neonatal e pós neonatal. Já a mediana das variáveis retinol hepático, peso corporal, peso do fígado e idade segundo a causa de morte se encontram na tabela 4. É importante destacar que as crianças falecidas por septicemia apresentaram valores menores para retinol hepático, peso corporal, peso do fígado e idade. Além disso, constatou-se que todos os grupos de causa de morte apresentaram concentração de retinol hepático consideradas inadequadas.

Tabela 3. Mediana e intervalo interquartil de retinol hepático, peso corporal, peso do fígado e idade segundo períodos de mortalidade.

Período da mortalidade	Idade (dias) med (IIQ)	Retinol Hepático (µg/g) med (IIQ)	Peso corporal (g) med (IIQ)	Peso do fígado (g) med (IIQ)
Mortalidade neonatal	35,00 (15-28)	9,50 (9,75-13,00)	3.400 (3770-2000)	142,00 (135-100)
<i>p</i> -valor	0,108	0,182	<0,028*	<0,019*
Mortalidade pós neonatal	68,50 (31-160)	10,25 (10,58-12,15)	3.500 (1.700-7.800)	178,50 (330-300)
<i>p</i> -valor	0,007*	0,006*	<0,890	<0,927
Mortalidade infantil	720,00 (360-737)	27,20 (27,20-18,87)	7.900 (8.000-5.900)	320,00 (395-200)
<i>p</i> -valor	<0,001	<0,001*	0,002*	0,001*

IIQ: intervalo interquartil (p25-p75). ANOVA. * diferença significativa ($p < 0,05$).

Tabela 4. Mediana e intervalo interquartil de retinol hepático, peso corporal e peso do fígado das crianças menores de 59 meses segundo causa de morte.

Causas de morte	Retinol Hepático	Peso Corporal	Peso do Fígado	Idade (dias)
	($\mu\text{g/g}$) med (IIQ)	(g) med (IIQ)	(g) med (IIQ)	med (IIQ)
Doenças do aparelho respiratório	9,45 (13,97-11,70)	4.050 (5.050-7.000)	167,00 (300-265)	80,00 (150-150)
Doenças meningoencefálicas	13,15 (9,75-18,87)	3.735 (3.770-5.900)	190,00 (135-200)	135,00 (15-737)
Septicemia	6,96 (10,28-13,00)	2.150 (1.800-2.000)	108,00 (70-100)	30,00 (1-30)
Doenças do aparelho digestório	12,27 (12,11-12,15)	8250 (8.700-7.800)	282,50 (265-300)	150,00 (150-150)
<i>p</i> -valor	0,214	0,004*	0,009*	0,077

ANOVA. * diferença significativa ($p < 0,05$).

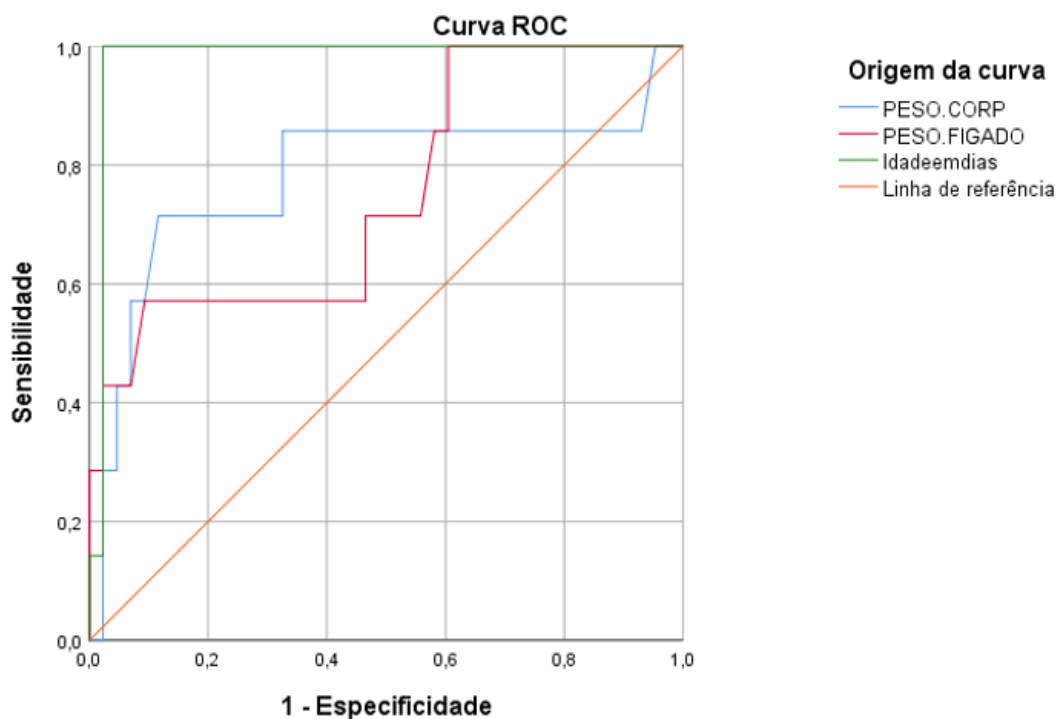
Ao empregar o coeficiente de *Spearman* para examinar a correlação entre as variáveis observou-se que o retinol hepático apresentou uma correlação moderadamente positiva e significativa com a idade ($r=0,653$; $p < 0,001$) e peso do fígado ($r=0,511$; $p < 0,001$). Da mesma forma, o peso corporal mostrou uma correlação moderadamente positiva e significativa com idade ($r=0,653$; $p < 0,001$) e o peso do fígado ($r=0,554$; $p < 0,001$). Além disso, o retinol hepático e o peso corporal apresentaram correlação fraca, mas significativa ($r=0,350$; $p < 0,013$). Os segmentos de idade foram utilizados como variáveis de controle para as correlações. A correlação positiva significativa entre retinol hepático, peso corporal e peso do fígado se manteve independentemente do segmento de idade, embora de forma fraca, com exceção do grupo de mortalidade pós-neonatal, onde a correlação moderada de peso do fígado com peso corporal ($r=0,526$; $p < 0,001$) e retinol hepático ($r=0,518$; $p < 0,001$) foi mantida.

Os grupos de causa de morte, também foram aplicados como variáveis de controle para as correlações. Para todas as causas de morte, a correlação positiva e significativa entre retinol hepático e idade não só se manteve, mas se tornou forte ($r=0,748$; $p < 0,001$ para doenças meningoencefálicas, $r=0,767$; $p < 0,001$ para doenças do aparelho respiratório, $r=0,750$; $p < 0,001$ para septicemia e $r=0,765$; $p < 0,001$ para doenças do aparelho digestório). A correlação positiva entre peso corporal e peso do fígado se manteve moderada no grupo de crianças falecidas por doenças meningoencefálicas ($r=0,532$; $p < 0,001$) e doenças do aparelho

respiratório ($r=0,534$; $p<0,001$), mas se tornou fraca para o grupo falecido por doenças do trato digestório ($r=0,490$; $p<0,001$) e septicemia ($r=0,438$; $p=0,002$), grupo no qual a correlação positiva entre peso corporal e idade passou de moderada para muito fraca (de $r=0,653$; $p<0,001$ para $r=0,276$; $p<0,055$).

Para avaliar os limites de probabilidade do sistema de classificação utilizado, foi aplicado o método da curva de ROC (gráfico 5). Observou-se que a variável idade em dias apresentou uma maior sensibilidade e uma área sobre a curva ROC mais ampla, indicando maior probabilidade de detecção de estados reais positivos (tabela 5). Por outro lado, as variáveis peso corporal e peso do fígado apresentaram curvas semelhantes, com pelo menos um ponto de equilíbrio entre o grupo de estados reais positivo e o grupo de estados reais negativo, sugerindo a possibilidade de viés estatístico.

Gráfico 5. Curva ROC para idade (dias), peso corporal (em g) e peso do fígado (g).



*idade em dias, peso corporal e peso do fígado em g.

Tabela 5. Área sobre a curva ROC para idade em dias, peso corporal e peso do fígado.

Variáveis	Área sob a curva ROC	Erro^a	Significância^b	IC
Idade (dias)	0,980	0,020	<0,001	0,941-1,000
Peso corporal (g)	0,781	0,121	0,018	0,543-1,000
Peso do fígado (g)	0,751	0,106	0,035	0,544-1,000

*ROC. a: sob a suposição não paramétrica. b: hipótese nula (área verdadeira=0,5). IC: intervalo de confiança 95% (limite inferior-limite superior)

7 DISCUSSÃO

A mortalidade em menores de um ano representou 86% da nossa amostra, o que está de acordo com os dados do Brasil, onde a taxa mortalidade em menores de um ano foi de 13,3 óbitos por 1000 nascidos vivos, representando aproximadamente 90% da TMM5 total (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022) e do Rio de Janeiro, onde o indicador chegou a 13,1 por 1000 nascidos vivos, equivalente a 83,4% da TMM5 total. No entanto, nossa amostra apresentou proporção menor de indivíduos falecidos no período neonatal (26%) em comparação aos dados do Rio de Janeiro (54,14%) (SECRETARIA DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO, 2022) e mundiais (47%) (WHO, 2024). A mediana de idade para todos os grupos de causa de morte variou entre um a seis meses de idade, reforçando a concentração da mortalidade em crianças menores de um ano.

Todas as causas de morte registradas em nossa amostra estão entre as 10 principais causas de mortalidade infantil no Brasil (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE E AMBIENTE, 2022; FRANÇA et al, 2017). A predominância de doenças respiratórias como a principal causa de óbito reflete uma realidade amplamente reconhecida, onde essas enfermidades são conhecidas por afetar gravemente essa faixa etária e contribuir para a mortalidade infantil (GOTH et al., 2022; WANG et al, 2021). No contexto do Rio de Janeiro, as doenças respiratórias e sepse estão entre os principais contribuintes para a mortalidade infantil, configurando-se como causas potencialmente evitáveis (SECRETARIA DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO, 2020).

Em concordância, o estudo de Dorea e colaboradores identificaram uma prevalência maior de mortalidade devido a doenças respiratórias (30%), seguidas por prematuridade (16%), infecções (14%), hemorragia (14%), pneumonia (10%), edema cerebral (7%) e outras causas diversas (9 %) (DOREA et al, 1984). Ainda, Gupta e colaboradores analisaram 366 amostras hepáticas de crianças menores de cinco anos do Quênia e África do Sul e encontraram como principal causa de morte a Sepse (31,7%), seguida por infecções respiratórias (29,2%), malária (10,9%), meningite/encefalite (8,7%), HIV (6,0%), doenças diarreicas (5,7%), infecções congênitas (4,9%) e outras causas (3,0%) (GUPTA et al, 2024).

Segundo o critério de corte estabelecido por Olson et al, apenas sete (14%) indivíduos da amostra apresentaram concentrações hepáticas de retinol consideradas adequadas. Dorea e colaboradores avaliaram retinol sérico em 57 fetos e lactentes brasileiros falecidos por diversas causas e encontraram um percentual de adequação de 12% segundo critérios de Olson (DOREA et al, 1984). Tanto a mediana geral da amostra quanto as medianas dos grupos classificados por

causa de morte foram consideradas inadequadas. Ao analisar os segmentos de idade relacionados à mortalidade, apenas o grupo de mortalidade infantil alcançou níveis considerados adequados.

Como referência de excelência para avaliação do estado de VA no organismo, o retinol hepático reflete a quantidade da vitamina disponível para utilização. Tendo em vista a natureza reguladora do fígado com relação ao metabolismo da VA, concentrações inadequadas de retinol hepático indicam deficiência da vitamina e suas funções prejudicadas (GUPTA et al, 2024; TANUMIHARDJO et al, 2021; SENOO et al, 2017). A DVA contribui para o aumento da mortalidade infantil, principalmente em países de baixa/média renda (WHO, 2024; TANG *et al*, 2023). Especificamente, a DVA tem um impacto significativo em crianças menores de cinco anos, tornando-as mais suscetíveis a infecções, como sarampo, diarreia e doenças respiratórias e, portanto, com maior risco de óbito. A literatura tem evidenciado uma complexa interação entre VA, infecção e mortalidade, dessa forma, baixos estoques da vitamina podem enfraquecer o sistema imunológico, contribuindo para o aumento da mortalidade (GUPTA et al, 2024; WHO, 2024 FRANÇA et al, 2017).

É importante ressaltar, no entanto que o ponto de corte utilizado no presente estudo foi estabelecido em 1984 com base em amostras de retinol hepático obtidas por meio de aferição direta de 170 crianças americanas, e desde então foi reproduzido na literatura. Contudo, o Painel da Autoridade Europeia de Segurança Alimentar (EFSA) considerou que a concentração hepática de 20 µg/g de retinol pode ser utilizada como um valor alvo para o estabelecimento do requisito médio para a VA (EFSA, 2015). Recentemente, Tanumihardjo e colaboradores sugeriram o ponto de corte de 0,1 µmol/g (aproximadamente 28,6 µg/g) como reserva mínima aceitável de retinol hepático. No entanto, é importante observar que este ponto de corte se baseia principalmente em estudos de aferição indireta ou em adultos, sendo necessários mais estudos de aferição direta para fortalecer os achados (TANUMIHARDJO et al, 2021). Dessa forma, é válido apontar que há ressalvas na classificação da concentração de retinol hepático, tendo em vista a dificuldade de obtenção da amostra e a escassez de estudos que estabeleçam um ponto de corte preciso.

As concentrações baixas de retinol hepático no segmento de mortalidade neonatal e pós neonatal podem ser atribuídas, em parte, à transferência de VA através do leite materno. A concentração de retinol do leite materno depende de uma ingestão de retinol pela mãe e de suas reservas hepáticas. No entanto, estudos têm observado altas prevalências de ingestão inadequada de retinol em lactentes brasileiras (MACHADO et al, 2019; SILVA et al, 2019;

DEMINICE et al, 2018), o que é apontado como indicador precoce de risco para DVA no lactente (MACHADO et al, 2019).

Com a persistência da ingestão materna inadequada, as reservas hepáticas continuam a sustentar os níveis de leite materno até se esgotarem, resultando na redução das concentrações no leite materno e prejudicando a nutrição do lactente (NIMMANNUN et al, 2022; SILVA et al, 2019). De acordo com os resultados mais recentes da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF), há uma prevalência muito alta de inadequação de consumo de VA, afetando mais de 81,2% das mulheres adultas brasileiras (IBGE, 2020). Em adição, Ferreira e colaboradores observaram prevalência significativa de DVA em mulheres em idade fértil brasileiras, valores que parecem estar aumentando com o decorrer das décadas (FERREIRA et al, 2023).

Essa situação é agravada pela dificuldade de acesso a um pré-natal de qualidade. No Rio de Janeiro, uma parcela significativa dos óbitos infantis está associada à deficiência na atenção à gestante durante o pré-natal, incluindo intervenções nutricionais (ALMEIDA et al, 2022; SECRETARIA DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO, 2020; WHO, 2016). Isso contribui para que uma proporção significativa de mulheres que já apresentam ingestão inadequada de VA desde a concepção mantenha esse padrão por toda a gestação, depletando gradativamente suas reservas devido ao aumento das demandas nutricionais de ambas as fases (FERREIRA et al, 2023; DEMINICE et al, 2018). Esse cenário sugere um possível comprometimento das reservas hepáticas materna mesmo antes da gestação, o que pode levar a uma deficiência materna durante a gestação, transferência inadequada de VA pelo leite materno e, conseqüentemente, DVA na prole. Portanto, DVA no leite materno, nada mais é do que o prolongamento da DVA materna apresentada durante a gestação.

Além disso, o estado inadequado de VA materno e as baixas concentrações no leite geralmente estão relacionados à ingestão infantil inadequada de outras fontes dietéticas (PALMER et al, 2021). No Brasil, apesar das recomendações do Ministério da Saúde, ainda são observadas práticas inadequadas de introdução alimentar, como interrupção do aleitamento materno exclusivo, introdução precoce de alimentos, baixa variabilidade de alimentos introduzidos, substituição de alimentos in natura por ultraprocessados e utilização de bicos e chupetas. Essas práticas reduzem o tempo de amamentação e a absorção de nutrientes, além de restringir o acesso às fontes de VA. Elas estão frequentemente associadas ao nível de escolaridade materna e às condições socioeconômicas (Ministério da Saúde., 2022b; ENANI, 2021; LOPES et al, 2018; DALLAZEN et al., 2018; LIMA et al, 2018).

As crianças do nosso estudo possivelmente não foram beneficiadas pela suplementação de VA por serem residentes em área não contemplada pelo programa “Vitamina A Mais” do

Ministério da Saúde. Assim como em outros países, o Brasil apresenta diferenças na cobertura desse programa entre diferentes regiões administrativas e entre áreas urbanas ou rurais (TANG et al, 2023)

O grupo de mortalidade infantil apresentou concentração mais elevadas de retinol hepático (27,20 µg/g) em comparação aos grupos mais jovens. Esse padrão parece estar em conformidade com a literatura, pois, segundo Olson, a concentração média de VA no fígado é baixa desde o nascimento até os três meses de idade, aumenta até os quatro anos e depois permanece constante na adolescência (OLSON et al, 1984). A correlação positiva moderadamente significativa entre retinol hepático e idade encontrada no nosso estudo também reforça essa observação. Em estudo conduzido por Suri e colaboradores, que avaliou cinco estudos em países africanos envolvendo crianças de 46 a 48 meses, a prevalência de reserva hepática deficiente foi de $3 \pm 2.5\%$ na Tanzânia e $49 \pm 34.5\%$ na Etiópia, enquanto os outros países não apresentaram deficiência (SURI et al, 2023). Além disso, Faye e colaboradores utilizaram o método MRDR para avaliar 110 crianças de 9 a 59 meses que não haviam recebido suplementação nos últimos seis meses encontraram média de concentração adequada (0.028 ± 0.016 µmol/g de fígado) (FAYE et al, 2021).

No Brasil, a quantidade de estudos que investigam a reserva hepática de VA em crianças é limitada, e os resultados ainda não são conclusivos. Em um estudo realizado por Ferraz e colaboradores, que avaliou 193 crianças com idades entre 24 e 71 meses, foi encontrada uma prevalência de 74,5% de baixa reserva hepática de VA (FERRAZ et al, 2004). Por outro lado, Olson et al. observaram valores de aproximadamente 25 µg/g em crianças de um a quatro anos de idade (OLSON et al., 1979).

Uma das possíveis explicações para maiores concentrações da reserva hepática nessa faixa etária pode ser atribuída ao consumo dietético, uma vez que nesse momento a dieta da criança se torna mais próxima à dieta da família (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019; LIMA et al, 2018; DALLAZEN et al, 2018). Nessa faixa etária o consumo de carne nos últimos sete dias é considerado um fator de proteção contra a DVA (LIMA et al, 2018; DALLAZEN et al, 2018).

Na análise abrangente da nossa amostra, identificamos uma correlação moderada e positiva entre as concentrações de retinol hepático e o peso do fígado, assim como entre o peso corporal e o peso do fígado. Além disso, observamos uma correlação fraca entre o peso corporal e as concentrações de retinol hepático. Importante notar que essas associações se mantiveram consistentes mesmo ao controlarmos a variável de idade, sugerindo que as relações entre peso corporal, peso do fígado e retinol hepático persistem, independentemente da idade. Esses

resultados destacam a possível interdependência dessas variáveis e sua relevância na compreensão do estado nutricional de VA e das condições de saúde dessas crianças.

No presente estudo foi observada uma correlação entre o peso do fígado e o peso corporal na amostra geral. No entanto, ao analisarmos os diferentes segmentos de idade, notamos que as crianças do segundo grupo mantiveram essa correlação de forma mais significativa do que os demais grupos. Isso sugere a necessidade de uma atenção especial para esse período da vida, caracterizado por um rápido crescimento e um aumento substancial tanto no peso corporal quanto no hepático. Esse aumento está diretamente relacionado à crescente demanda metabólica para manter a adequação dos níveis de VA no fígado.

Yang e colaboradores realizaram uma estimativa do volume do fígado de 792 crianças chinesas com fígado normal via tomografia computadorizada. Eles observaram que a proporção entre o peso corporal e peso do fígado tendeu a diminuir com o aumento do peso corporal, enquanto que o volume do fígado aumentou com o avanço da idade (YANG et al, 2021). Em concordância, Rocha e colaboradores determinaram o tamanho do fígado de crianças entre 0 e sete anos de idade, por ultrassonografia e constataram aumento progressivo no tamanho do fígado durante esse período, proporcionalmente menor em relação ao crescimento corporal. Além disso, o tamanho do fígado mostrou correlação positiva significativa com a idade, estatura e peso corporal ($r > 0,70$), sem diferenças significativas entre os sexos (ROCHA et al, 2009).

Nossos resultados, obtidos por meio da referência de excelência para obtenção do peso do fígado, pesagem extracorporal do fígado, corroboram com os achados desses estudos que empregaram avaliação por imagem. Eles indicam que o peso, volume e tamanho do fígado mantêm uma relação consistente em todas as faixas etárias, embora a proporção entre eles varie conforme a idade. Essa relação é menos pronunciada em idades mais jovens e mais evidente em grupos etários mais avançados, aproximando-se dos valores observados na idade adulta. Uma referência clássica menciona que a proporção do fígado em relação ao peso corporal é maior em crianças do que em adultos, com o peso correspondente a cerca de 5% do peso corporal ao nascimento, representando um tamanho relativo duas vezes maior do que na idade adulta (WITZLEBEN et al, 1975).

A relação entre peso corporal e peso do fígado se mostra importante na estimativa da retenção hepática da VA em diferentes faixas etárias (MOLTEDO et al, 2021; EFSA, 2015), influenciando diretamente a quantidade necessária do nutriente a ser ingerida para atender às demandas metabólicas do fígado e garantir sua distribuição adequada para os tecidos periféricos (MOLTEDO et al, 2021; EFSA, 2015).

A ingestão recomendada de VA é calculada com o objetivo de manter as reservas hepáticas adequadas, definidas por uma concentração de 20 µg de retinol por grama de fígado. Esse cálculo leva em consideração uma proporção total de 1,25 de retinol armazenado no corpo/fígado (ou seja, 80% do retinol armazenado no fígado), uma relação em massa de fígado/peso do corpo de 2,4%, uma taxa fracional de catabolismo de retinol corporal de 0,7% ao dia, uma eficiência de armazenamento em todo o corpo para o retinol ingerido de 50% e pesos de referência para mulheres e homens adultos. No caso de lactentes, a ingestão média recomendada é calculada com base nas concentrações de VA no leite materno. Para bebês de 7 a 11 meses e crianças até 18 anos, o cálculo é semelhante ao de adulto, mas com valores para peso corporal de referência e relação peso do fígado/peso corporal específicos para essas faixas etárias (EFSA, 2015).

As proporções de peso do fígado/peso corporal de referência são inferidas com base no pressuposto que a relação peso do fígado/peso corporal diminui com a idade (EFSA, 2015; YOUNG et al, 2009; HADDAD ET AL, 2001). Entretanto, é importante observar que os estudos que fundamentam essa afirmação têm limitações significativas. Um desses estudos é uma revisão que não avaliou a qualidade dos dados nem definiu o método de avaliação do peso do fígado (HADDAD et al, 2001). O segundo estudo, embora utilize dados de autópsia e tenha uma grande amostra, estratifica a idade por décadas e avalia conjuntamente vários seguimentos populacionais (YOUNG et al, 2009). As medianas de peso corporal e peso do fígado da nossa amostra indicam relação peso do fígado/peso corporal de aproximadamente 5,2% no período neonatal, 4,3% no período pós-neonatal e 3,8% no período infantil. Esse achado vai ao encontro dos valores contidos na literatura, assim como com os valores base para estimativa de retenção hepática de VA; 4,0% até os três anos de idade e 3,5% dos quatro aos seis anos de idade. No entanto, ressalta-se a importância de considerar a especificidade da relação peso corporal/peso do fígado de cada faixa etária através de maior estratificação das idades de referência para essa proporção.

É importante ressaltar que, o cálculo da ingestão de VA pode não ser preciso para bebês com idades entre 7 e 11 meses, uma vez que a determinação da retenção hepática da mesma é baseada em valores estabelecidos para adultos, dependendo da proporção entre peso corporal e peso hepático para correção do valor, a qual pode variar no decorrer do período devido à intensa taxa de crescimento, no entanto é usada a mesma proporção para crianças de zero a três anos de idade (EFSA, 2015), o que pode não ser apropriado tendo em vista a maior correlação peso do fígado/peso corporal apresentada pelas crianças de um a 12 meses no estudo atual. Além disso, esse é um período em que a determinação da ingestão de nutrientes é desafiadora, devido

às variações nos padrões de amamentação e introdução alimentar (ENANI, 2021; Ministério da Saúde, 2019).

Destaca-se, portanto, a importância da avaliação da relação entre peso do fígado e peso corporal para entender como ela se desenvolve em cada faixa etária específica, o que pode fornecer subsídios importantes para a determinação precisa das necessidades nutricionais e da ingestão adequada de VA em crianças em diferentes estágios de desenvolvimento.

Nosso estudo apresentou uma correlação positiva forte e significativa entre idade e retinol hepático, em todos os grupos de causa de morte. A idade é um importante influenciador da mortalidade infantil, quanto mais jovens as crianças, maiores são os percentuais desse indicador, sendo o primeiro mês de vida o mais vulnerável para a sobrevivência infantil (WHO, 2024; SECRETARIA DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO, 2022; FRANÇA et al, 2017). A concentração de VA hepática aumenta conforme o avançar da idade, mediante o aumento do peso do fígado segundo a taxa de crescimento infantil e atrelada às alterações de consumo alimentar nas fases do início da vida (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019; LIMA et al, 2018; DALLAZEN et al, 2018; ROCHA et al, 2009; OLSON et al, 1984). Dessa forma, sugere-se que o aumento gradativo da VA hepática pode ser um dos fatores que influenciam nas taxas de mortalidade em crianças com diferentes idades, reforçando o papel protetor da adequação do estado de VA para mortalidade infantil. Em contextos de saúde precária, a relação entre idade e retinol hepático pode ser um fator chave para compreensão da influência do estado da vitamina sobre a mortalidade infantil.

A septicemia foi identificada como a causa de morte associada às menores reservas de VA hepática, acometendo principalmente crianças na mediana de 30 dias de idade. No período neonatal, a incidência de mortalidade por sepse é mais elevada e está relacionada à DVA tanto na mãe quanto no lactente (CHOOBDAR et al, 2023). Em um estudo conduzido por Choobdar e colaboradores com 40 lactentes a termo, observou-se uma diferença significativa entre os grupos sépticos e não sépticos em termos de contagem de glóbulos brancos, neutrófilos, proteína C-reativa e níveis de VA neonatal e materna. Os níveis de VA maternos mostraram uma correlação direta com os níveis neonatais, os quais, por sua vez, estavam diretamente associados à sepse, evidenciando significância em ambos os resultados. Além disso, a correlação entre os níveis de VA maternos e neonatais foi observada independentemente do método de alimentação do neonato, sugerindo que, mesmo durante o curto período de amamentação, a transferência de VA fetal desempenha um papel fundamental na prevenção da sepse neonatal (CHOOBDAR et al, 2023).

Zhang e colaboradores (2019) identificaram uma maior prevalência de DVA em crianças com sepse em comparação com aquelas não apresentavam essa condição (respectivamente 58,8 e 12,2%). Os níveis de VA foram inversamente associados a pontuações mais altas no escore de risco pediátrico de mortalidade em crianças sépticas com DVA. A mesma foi associada ao choque séptico, com uma razão de chances de 3,297 (intervalo de confiança (IC) de 95%). A diminuição das reservas de VA compromete a função imunológica e anti-inflamatória, aumentando o risco de sepse e mortalidade associada (CHOOBDAR et al, 2023; ZHANG et al, 2019). Adicionalmente, a doença também depleta as reservas de VA através da redução da absorção e o aumento da secreção urinária (CHERUKURI et al, 2019; ZHANG et al, 2019).

Além disso, quando essas crianças sobrevivem, enfrentam um risco aumentado de reinfecção devido às funções barreira prejudicadas, que favorecem a reinfecção e a disseminação da infecção na corrente sanguínea (DOLIN et al, 2023; CHOOBDAR et al, 2023; ZHANG et al, 2019) Dessa forma, se o estado de VA não for corrigido por meio de alimentação adequada ou suplementação, podem ocorrer recidivas até que as reservas se esgotem e não haja VA disponível para garantir a sobrevivência.

Em comparação com outras causas de morte, foram observadas correlações mais fracas entre peso corporal x idade, e peso corporal x peso do fígado no grupo de crianças falecidas por septicemia. Uma possível atribuição dessa constatação é devido à edema, um dos sintomas da sepse que pode ocorrer em crianças (GALIC et al, 2019; CHACQUENEAU et al, 2013). A presença de edema pode superestimar os valores aferidos de peso corporal e dificultar a detecção de carências nutricionais específicas (SAMPAIO et al, 2012). Por isso é importante ter atenção na estimativa da retenção hepática e do estado de VA para essa população.

Contudo, apesar da sepse, a DVA e o aumento da mortalidade parecerem estar relacionados, compreender precisamente como essa relação se estabelece é uma tarefa desafiadora, e conseqüentemente a efetividade da intervenção com a vitamina no tratamento dessa condição (LOU et al, 2023; ZHANG et al, 2019). Um estudo de randomização mendeliana avaliou a relação entre variáveis genéticas relacionadas ao retinol e distintos níveis de gravidade da sepse. Os resultados revelaram que não houve associação estatisticamente significativa entre VA e risco de sepse, independentemente da gravidade da doença (LOU et al, 2023). Esses achados sugerem que a VA não parece exercer uma influência direta como causa da sepse, mas pode influenciar indiretamente sua ocorrência e progressão por meio de sua relação com diversos marcadores inflamatórios e do sistema imunológico (LOU et al, 2023; ZHANG et al, 2019; CHERUKURI et al, 2019).

Essa perspectiva tem sido corroborada por estudos laboratoriais. Liu e colaboradores investigaram o efeito do AR na imunossupressão associada à sepse em camundongos. Concluiu-se que o AR pode reverter a disfunção das células TCD4⁺ na sepse, modulando a expansão e a função das células supressoras derivadas de mielóide, resultando em uma redução da mortalidade por reinfeção (LIU et al, 2021). Paralelamente, Dolin e colaboradores estudaram o potencial de inclusão do AR na terapêutica anti-inflamatória atual para a sepse. Foi demonstrado tanto *in vitro* como *in vivo* que o AR diminui a produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IL-1 β), enquanto aumenta a expressão de MKP-1, contribuindo para a redução da resposta inflamatória (DOLIN et al, 2023).

Já as doenças respiratórias, foram o grupo de causa de morte com a segunda menor concentração de retinol hepático neste estudo. A patogênese das IRTRs é complexa, envolvendo aspectos anatômicos e fisiológicos do sistema respiratório, deficiência de vitaminas ou oligoelementos, fatores genéticos e ambientais, além do comprometimento imunológico (ZHANG et al, 2024; SUN et al, 2022).

A VA desempenha papel fundamental na formação do sistema respiratório durante a gravidez, na sua maturação neonatal e na manutenção ao longo da infância e da vida adulta (SUN et al, 2022; GOTH et al, 2022; WANG et al, 2021; CRUZ et al, 2017a). Além disso, é um nutriente essencial para o desenvolvimento do sistema imunológico. A VA é fundamental para a diferenciação de células T, secreção e mudança de classe de Imunoglobulina A, que por sua vez, é um marcador chave do sistema imunológico da mucosa e já foi associada às infecções respiratórias (WEI et al, 2024; ABDELKADER et al, 2022).

A DVA prejudica tanto o sistema imunológico humoral quanto o mediado por células, por meio de efeitos diretos e indiretos sobre os fagócitos e nas células T. Além disso, pode influenciar a expressão de mucoproteínas e a proliferação de linfócitos em resposta à ativação do antígeno, reduzindo a resposta imune no muco das vias aéreas. Este muco é composto por mucoproteínas e glicoproteínas, formando uma barreira protetora contra antígenos. A redução dessa barreira aumenta a possibilidade de infecções respiratórias recorrentes devido à lesão causada pela DVA (ZHANG et al, 2024; ABDELKADER et al, 2022). Portanto, crianças com DVA podem desenvolver essa doença com maior frequência e maior gravidade, aumentando a morbimortalidade (ZHANG et al, 2024; ABDELKADER et al, 2022; SUN et al, 2022; WANG et al, 2021; TIAN et al, 2021; HURWITZ et al, 2017). A DVA se demonstrou relacionada à ocorrência de síndrome do desconforto respiratório infantil, displasia broncopulmonar, infecção respiratória neonatal e outras doenças pulmonares (WEI et al, 2024).

Tian e colaboradores investigaram a correlação entre os níveis de VA e IRTRs em crianças de três a cinco anos e encontraram correlação negativa entre eles, e com marcadores inflamatórios, ressaltando a importância do seu monitoramento para determinar a gravidade da doença (TIAN et al, 2021). Wang e colaboradores também encontraram associação significativa entre baixos níveis séricos de VA e prevalência de IRTRs em crianças (WANG et al, 2021). Em concordância Hurwitz e colaboradores encontraram níveis baixos de retinol em 50% das crianças hospitalizadas com infecção do trato respiratório, assim como sua associação ao risco elevado de necessidade de internação em unidade de terapia intensiva e ventilação mecânica invasiva (HURWITZ et al, 2017). Em adição, Sun e colaboradores (2020) observaram níveis séricos significativamente mais baixos de VA e índice de imunidade humoral em crianças com IRTRs em comparação com crianças saudáveis. Esses níveis eram ainda mais baixos quando a doença estava na fase ativa em comparação a fase estável (SUN et al, 2022).

A literatura aponta o estado nutricional geral como um possível fator mediador da relação entre VA e IRTR. DVA e baixo IMC foram apontados como fatores de risco de IRTRs em crianças (SUN et al, 2022). Zhang e colaboradores estabeleceram uma associação entre baixa concentração sérica de VA e ingestão deficiente de alimentos fonte, e o desenvolvimento de IRTR em crianças (ZHANG et al, 2024). Em conformidade, Abdelkader e colaboradores associaram IRTRs com DVA, deficiência subclínica de VA e baixo peso em crianças de em média seis anos de idade (ABDELKADER et al, 2022). Portanto, a ingestão de VA e o estado nutricional geral se mostram relevantes na prevenção de IRTR em crianças, especialmente as maiores de seis meses de idade, que passam a depender de outras fontes alimentares além do leite materno para a manutenção da reserva adequada de VA.

Em seguida, as crianças com doenças meningoencefálicas também apresentaram baixas concentrações de VA hepática. Em algumas áreas onde a DVA é prevalente, a suplementação tem sido utilizada como parte do tratamento de casos de sarampo complicados por encefalite (SEMBA, 1999). A VA tem mostrado benefícios na redução da gravidade e das complicações neurológicas nessas situações. Estudo realizado no Nepal utilizou a suplementação de VA como parte da estratégia de intervenção objetivando a redução das taxas de mortalidade por doenças infecciosas, incluindo meningoencefalite.

Nesse estudo, além da vacinação e controle de doenças diarreicas e respiratórias, a suplementação de VA também foi implementada como medida de intervenção. Os resultados mostraram que, após quatro meses de intervenção, houve uma redução significativa de 75% nas taxas de mortalidade bruta (1,15 mortes por 10.000 pessoas por dia). As principais causas de morte identificadas na população estudada foram sarampo, diarreia, infecções respiratórias

agudas e meningoencefalite. Esses resultados sugerem que a suplementação de VA, como adjuvantes à outras estratégias de intervenção, pode desempenhar um papel benéfico na prevenção e tratamento de doenças como as meningoencefálicas (MARFIN et al, 1994). Em adição, uma revisão conduzida por Diwan e colaboradores recomendou a administração de VA para prevenir efeitos graves da encefalite causada por sarampo em crianças e reduzir as taxas de mortalidade associada à doença (DIWAN et al, 2022).

O efeito da VA na prevenção e tratamento das doenças meningoencefálicas pode ser atribuído à sua função no sistema imune. Em quadros de encefalite causada por sarampo, a DVA tem sido associada a uma menor produção de anticorpos específicos contra o sarampo e ao aumento da gravidade e complicações da infecção no decorrer da doença (DIWAN et al, 2022). Um estudo experimental demonstrou que as células T CD4⁺ de memória que se infiltram no sistema nervoso central durante a encefalomielite autoimune experimental, expressaram altos níveis de mRNA para codificação de diacilglicerol-O-aciltransferase-1 (DGAT1), uma enzima que catalisa a síntese de triglicerídeos e a formação de éster retinílico. A atividade dessa enzima sequestra o retinol na forma de éster, impedindo a síntese do ácido retinóico, um cofator para a geração de Treg. Assim, a inibição ou deficiência de DGAT1 atenuou a encefalomielite ao modular o equilíbrio entre células T reguladoras e efetoras por meio do metabolismo da VA (GRAHAM et al, 2019).

As crianças falecidas por doenças do aparelho digestório no nosso estudo apresentaram correlação mais fraca entre peso corporal e peso do fígado em comparação às outras causas de morte, um possível reflexo das alterações de peso corporal causada por essa condição. Nesse contexto, destaca-se seu caráter disabsortivo, sendo associada frequentemente à desnutrição, que por si só, já está associada a maior risco de infecções e mortalidade (MEDEIROS et al, 2018). Além disso, há uma redução na imunidade e um aumento da inflamação devido ao comprometimento da integridade da mucosa intestinal (ZHANG et al, 2019). Um estudo feito com crianças de 6 a 59 meses na Etiópia revelou que a suplementação de VA e a ocorrência de diarreia estavam associados ao desfecho de má nutrição, resultado que os autores atribuíram ao efeito protetor contra infecções proporcionado pela VA-nessa população (CHANIE et al, 2021).

A VA atua regulando a expressão de TNF- α , Tregs na mucosa intestinal, o que acarreta aumento da permeabilidade intestinal e redução da inflamação. Lounder e colaboradores, analisaram 114 crianças submetidas a transplante de células troco e observaram que aquelas com menores concentrações de VA apresentaram menor permeabilidade intestinal, associada à infecção e mortalidade (LOUNDER et al, 2017). Outro estudo avaliou crianças de 6 a 12 meses moradoras de favelas em Bangladesh e encontrou que a ocorrência de enteropatias esteve

diretamente relacionada a VA, juntamente com infecção e estado nutricional (HOSSAIN et al, 2016). Ressalta-se que doenças gastrointestinais ocorrem com frequência em regiões de baixo poder aquisitivo, o que por sua vez está relacionado a menor ingestão de fontes de VA.

Outro aspecto sobre o qual a VA influencia na saúde do aparelho digestório é o desenvolvimento do microbioma intestinal. A VA é necessária para a proliferação normal das células epiteliais intestinais e para a diferenciação das células caliciformes, cujo muco protege o epitélio contra danos causados por bactérias luminais, além de promover a regeneração do epitélio da mucosa danificado no intestino. A DVA aumenta o risco de infecções bacterianas invasivas, e os efeitos dependentes de VA nas células T e nas células B da barreira imune do intestino tem demonstrado afetar diretamente a composição microbiana intestinal (HUDA et al, 2019; LOUNDER et al, 2017). Um estudo objetivou determinar os efeitos da suplementação de VA sobre a microbiota de 306 bebês de zero a dois anos de idade. Concluiu-se que um melhor estado de VA na infância pode promover o desenvolvimento de uma microbiota saudável, exercendo influencia benéfica tanto durante a infância quanto ao longo da vida (HUDA et al, 2019).

Estudos não encontraram uma associação significativa entre níveis de retinol circulante e risco de câncer ou tumores no sistema digestivo (ZHANG et al, 2022; YIN et al, 2022). No entanto, evidências sugerem uma relação específica com o câncer de pâncreas, onde pacientes com menores concentrações de VA sérica tem maior chance de desenvolver a doença em comparação com aqueles com concentrações adequadas. Além disso, pacientes diagnosticados com câncer de pâncreas, tendem a apresentar valores mais baixos de RBP sérica, indicando DVA (ZHANG et al, 2022). Este fato está correlacionado com a insuficiência pancreática, que pode resultar em uma diminuição na circulação entero-hepática de ácidos biliares, levando à má absorção de gordura e vitaminas lipossolúveis e níveis reduzidos de RBP, que é essencial para o transporte de retinol do fígado para os tecidos (NORSA et al, 2019).

Os retinoides têm o potencial de induzir a apoptose nas células cancerígenas no pâncreas e, inibir seu crescimento através da ativação do receptor gama do AR. Essa ativação pode desativar as células estreladas pancreáticas ativadas, prevenindo a formação de tecido conjuntivo ao redor dos tumores, resultando em um efeito antitumoral. Além disso, o ácido retinóico pode inibir a migração de células cancerígenas pancreáticas e a transição epitelial-mesenquimal, diminuindo a expressão da interleucina 6 em células fibroblásticas associadas ao câncer. Esses achados sugerem que os retinoides tem o potencial de serem utilizados na prevenção ou terapia para a recorrência e metástase do câncer pancreático (ZHANG et al, 2022).

Contudo, é importante considerar que as causas de morte frequentemente não atuam de forma isolada. Nesses casos, destaca-se ainda mais a importância da VA que, embora baseada em estudos preliminares, tem demonstrado influenciar positivamente o desfecho de diversas patologias. Em estudos experimentais, o tratamento com AR resultou em uma redução significativa das taxas de mortalidade em camundongos, atribuídas à diminuição da infiltração de neutrófilos no tecido pulmonar e redução da histopatologia pulmonar observada na sepse. (DOLIN et al, 2023). Além disso, a via de sinalização do retinol também foi significativamente associada à proliferação e regeneração de células troco intestinais em camundongos com sepse e disfunção da barreira intestinal. (CHEN et al, 2023b). A suplementação com VA demonstrou ser efetiva na redução da diarreia e dos sintomas intestinais em crianças com encefalite induzida por sarampo (DIWAN et al, 2022). Esses achados podem ser importantes ao considerar que muitas crianças estão expostas a diversos fatores de riscos para diferentes causas de morte, podendo manifestar essas condições em conjunto ou sequencialmente. No entanto, ainda são necessários mais estudos para compreender completamente o papel da VA diante de múltiplas causas de morte.

Embora o presente estudo apresente algumas limitações, como o viés de seleção devido à amostra composta por crianças falecidas e submetidas à necropsia no IML/RJ, suas contribuições são significativas. Os achados deste estudo fornecem subsídios importantes sobre a reserva hepática de retinol em crianças menores de 59 meses e sua associação com diferentes causas de morte, durante os estágios iniciais da vida. Além disso, a avaliação da correlação entre reserva hepática, peso do fígado e peso corporal destaca a importância da nutrição e saúde hepática na infância. Embora os resultados possam ser específicos para a população estudada, eles ainda oferecem informações importantes para orientar intervenções e políticas de saúde pública direcionadas à prevenção de condições relacionadas à DVA e outras doenças associadas à saúde infantil.

8 CONCLUSÕES

Com base nos achados do presente estudo, obtêm-se as seguintes conclusões:

- a) Observou-se uma alta prevalência de inadequação da reserva hepática de VA em crianças menores de 59 meses falecidas por diversas causas;
- b) Crianças que faleceram no período neonatal apresentaram as menores concentrações de vitamina A hepática, seguidas pelas crianças falecidas no período pós-neonatal. Em contrapartida, aquelas que faleceram ao longo do primeiro ano de vida apresentaram maior adequação de V A hepática em comparação aos outros grupos;
- c) Sepses, associada à inadequação de retinol hepático, foi a principal causa de mortalidade no período neonatal. Por outro lado, as doenças do aparelho digestivo foram as causas predominantes entre as crianças que faleceram ao longo do primeiro ano de vida, grupo que, em sua maioria, apresentou adequação do retinol hepático;
- d) A correlação entre retinol hepático, peso corporal e peso do fígado foi consistente, independentemente da idade ou causa de morte, sendo mais acentuada nas crianças falecidas no período pós-neonatal. Além disso, em todos os grupos de causas de morte, a idade das crianças mostrou uma relação significativa com retinol hepático, sugerindo uma influência direta sobre as taxas de mortalidade infantil.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados deste estudo enfatizam a importância da VA na saúde infantil, especialmente em contextos de saúde precária. A correlação entre baixas reservas hepáticas de VA e diversas condições patológicas, como septicemia não especificada, doenças meningoencefálicas, do trato digestório e respiratório, destaca a necessidade de abordagens integradas para garantir a adequada ingestão e armazenamento dessa vitamina essencial desde os estágios iniciais da vida. Nesse contexto, diferentes perfis para causas de morte influenciadas pelo estado nutricional de VA e para relação retinol hepático, peso corporal e peso do fígado de acordo com a faixa de idade, reforçam a importância de se considerar a particularidade de cada fase do início da vida na promoção de ações relacionadas à VA e mortalidade infantil.

Diante disso, intervenções que visam melhorar o estado de VA, como a suplementação, educação nutricional e promoção do aleitamento materno, podem desempenhar um papel importante na prevenção e manejo de doenças infantis e na redução de morte infantil. 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.

Da mesma forma, estudos que investiguem os mecanismos e fatores que influenciam a reserva de VA em relação às causas de mortalidade infantil durante os estágios iniciais da vida, juntamente com a eficácia da suplementação de VA para restaurar e manter essa reserva em situações de saúde precária, fornecerão orientações importantes para a prevenção de doenças e promoção da qualidade de vida nessa população vulnerável. Portanto, a continuidade das pesquisas e a implementação de estratégias eficazes de saúde pública são fundamentais para enfrentar os desafios relacionados à DVA e suas consequências na infância.

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.

ABDI, N. MAPESA, J. MEME, J. **Effect of routine vitamin a supplementation on nutritional status of children aged 6-59 months in Wajir County.** *Kenya. (IJPP)*, v.9, n.1, 2021.

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.

AMBALAVANAN, N. et al. **National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Vitamin A Supplementation for Extremely Low Birth Weight Infants: Outcome at 18 to 22 Months.** *Pediatrics, Epub*, v.115, n.3, p.e249-e254, 2005.

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

BALASURIYA, C. et al. **Maternal serum retinol, 25(OH)D and 1,25(OH)2D concentrations during pregnancy and peak bone mass and trabecular bone score in adult offspring at 26-year follow-up.** *PLoS One, Epub*, v.14, n.9, set. 2019.

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.

CHACQUENEAU, A. et al. **[A child with sepsis-associated encephalopathy].** Arch Pediatr, Epub, v.20, n.10, p.1120-1125, out. 2013.

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, L. et al. **Lactobacillus rhamnosus GG Promotes Recovery of the Colon Barrier in Septic Mice through Accelerating ISCs Regeneration.** Nutrients, Epub, v.15, n.3, p.672, 28 jan. 2023b.

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.

CHOODAR, 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.

COSTA, J. CESAR, G. **A scoping review of methods for assessment of sex differentials in early childhood mortality.** BMC Pediatr, Epub, v.21, n.1, p.55, 26 jan. 2021.

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.

DOREA, J. et al. **Concentration of vitamin A in the liver of foetuses and infants dying of various causes in Brasilia, Brazil.** *Int J Vitam Nutr Res*. v.54, n.2-3, p.119-123, 1984.

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.

FERRAZ, I. et al. **Detection of vitamin A deficiency in Brazilian preschool children using the serum 30-day dose-response test.** Eur J Clin Nutr, v.58, n.10, p.1372-1377, out. 2004.

FERREIRA, C. et al. **Prevalence of vitamin A deficiency in women of childbearing age in Brazil: a systematic review and meta-analysis.** Br J Nutr, Epub, v.129, n.10, p.1765-1775, 28 maio. 2023.

FLORES, H. RAMALHO, A. RIBEIRO, A. **Intrahepatic distribution of vitamin A in humans and rats.** Int J Vitam Nutr Res, v.58, n.3, p.276-80, 1988.

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). **Sepse: a maior causa de morte nas UTIs.** Rio de Janeiro. 2021. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/sepse-maior-causa-de-morte-nas-utis>>. Acesso em: 27 maio. 2024.

GALIC, S. et al. **A case report of a child with sepsis induced multiorgan failure and massive complement consumption treated with a short course of Eculizumab: A case of crosstalk between coagulation and complement? Medicine, Baltimore,** v.98, n.4, jan. 2019.

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.

GRAHAM, K. et al. **DGAT1 inhibits retinol-dependent regulatory T cell formation and mediates autoimmune encephalomyelitis.** Proc Natl Acad Sci, USA, v.116, n.8, p.3126-3135, 19 fev. 2019.

GUPTA, P. et al. **Hepatic Vitamin A Concentrations and Association with Infectious Causes of Child Death.** J Pediatr, Epub, v.265, fev. 2024.

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.

HADDAD, S. RESTIERI, C. KRISHNAN, K. **Characterization of age-related changes in body weight and organ weights from birth to adolescence in humans.** J Toxicol Environ Health A, v.64, n.6, p.453-464, 23 nov. 2001.

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.

HESS, D. et al. **Simultaneous determination of retinol, tocopherols, carotenes and lycopene in plasma by means of high-performance liquid chromatography on reversed phase.** Int J Vitam Nutr Res, v. 61, n. 3, p. 232-8, 1991. ISSN 0300-9831.

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.

HUDA, M. et al. **Neonatal Vitamin A Supplementation and Vitamin A Status Are Associated with Gut Microbiome Composition in Bangladeshi Infants in Early Infancy and at 2 Years of Age.** J Nutr, Epub, v.149, n.6, p.1075-1088, 1 jun. 2019.

HUMPHREY, J. et al. **Neonatal vitamin A supplementation: effect on development and growth at 3 y of age.** Am J Clin Nutr, v.68, n.1, p.109-117, 1998.

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.

Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA). **ODS - Metas Nacionais dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável: Proposta de Adequação.** 2018. Disponível em:

<<https://bit.ly/2oJPWy0>>. 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.

LIU, T. et al. **All-trans-retinoic acid restores CD4+ T cell response after sepsis by inhibiting the expansion and activation of myeloid-derived suppressor cells.** Mol Immunol, v.136, p.8-15, ago. 2021.

LI, Z. et al. **Melatonin protected against the detrimental effects of microRNA-363 in a rat model of vitamin A-associated congenital spinal deformities: Involvement of Notch signaling.** J Pineal Res, Epub, v.66, n.3, abr. 2019.

LOPES, W. et al. **Infant feeding in the first two years of life.** Rev. paul. Pediatr, Epub, v.36, n.2, abr-jun. 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. **Vitamin A deficiency disorders.** J Indian Med Assoc, v.97, n.8. p.320-323, ago. 1999.

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://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos_atencao_basica_carencias_micronutrientes.pdf> 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-queru-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://bvsmms.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://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_volume_1.pdf> Acesso em: 27 maio. 2024.

Ministério Da Saúde. Ministério Da Educação. **NutriSUS. Manual Operacional: estratégia de fortificação da alimentação infantil com micronutrientes (vitaminas e minerais) em pó.** Brasília – DF. 2015. Disponível em: < https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/nutrisus_estrategia_fortificacao_alimentacao_infantil.pdf> Acesso em: 27 maio. 2024.

Ministério da Saúde. Nota técnica nº 135/2016: **Encerramento da suplementação de puérperas com megadoses de vitamina A no Programa Nacional de Suplementação de Vitamina A**. Brasília: 2016. Disponível em: <http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/documentos/oficio_17-2016_encerramento_suplement_vit_a.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_crianças_menores_2anos.pdf>. Acesso em 27 maio. 2024.

Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico. Volume 52**. Agosto 2022b. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2021/boletim_epidemiologico_svs_29.pdf/view.> Acesso em: 15 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.

NIMMANNUN, K. et al. **Breast Milk Retinol Concentrations Reflect Total Liver Vitamin A Reserves and Dietary Exposure in Thai Lactating Women from Urban and Rural Areas**. J Nutr. Epub, v.152, n.12, p.2689-2698, dez. 2022.

NORSA, L. **Night Blindness in Cystic Fibrosis: The Key Role of Vitamin A in the Digestive System**. Nutrients. Epub. v.11, n.8, p.1876, ago. 2019.

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.

PALMER, A. et al. **Biofortified and fortified maize consumption reduces prevalence of low milk retinol, but does not increase vitamin A stores of breastfeeding Zambian infants with adequate reserves: a randomized controlled trial.** Am J Clin Nutr, Epub, v.113, n.5, p.1209-1220, 8 Maio. 2021.

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.

ROCHA, S. et al. **Determinação do tamanho do fígado de crianças normais, entre 0 e 7 anos, por ultrassonografia.** Radiol Bras, Epub, v. 42, n.1, fev. 2009.

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.

ROMA, J. **Os objetivos de desenvolvimento do milênio e sua transição para os objetivos de desenvolvimento sustentável.** Cienc. Cult, Epub, v.71, n.1, p.33-39, jan-mar. 2019.

SAMPAIO, L. **Antropometria.** Scielo Livros. 2012. Disponível em: <<https://books.scielo.org/id/ddxwv/pdf/sampaio-9788523218744-06.pdf>> Acesso em 27 maio. 2024.

SECRETARIA DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO. **Mortalidade infantil no município do Rio de Janeiro.** 2020. Disponível em: <http://www.rio.rj.gov.br/dlstatic/10112/7973075/4299725/MortalidadeInfantilnoMRJ.pdf> Acesso em: 20 Abril. 2024.

SECRETARIA DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO. Informações de Saúde. **Indicadores de mortalidade:** Taxas de mortalidade infantil e perinatal. Rio de Janeiro. 2022. Disponível em: <https://sistemas.saude.rj.gov.br/tabnetbd/dhx.exe?taxas/sim_sinasc_taxas_mortalidade_infantil.def> Acesso em: 19 Abr. 2024.

SEMBA, R. **Vitamin A and immunity to viral, bacterial and protozoan infections.** Proceedings of the Nutrition Society, v.58, n.3, p.719-727, maio. 1999.

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.

SILVA, M. et al. **Relação entre os tipos de aleitamento materno e o consumo de vitamina A e ferro em crianças de 6 a 12 meses**. *Ciênc. Saúde Coletiva*, Epub, v.24, n.11, p.28, out/nov. 2019.

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.

TANG, K. et al. **Evaluating equity dimensions of infant and child vitamin A supplementation programmes using Demographic and Health Surveys from 49 countries**. *BMJ Open*. Epub, v13, n.3, 14 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.

TIAN, W. et al. **The correlation between the vitamin A, D, and E levels and recurrent respiratory tract infections in children of different ages**. *Am J Transl Res*. Epub, v.13, n.5, p.5665-5671, 15 maio. 2021.

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=BR&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, S. REN, Z. LIU, X. **Spatiotemporal trends in neonatal, infant, and child mortality (1990-2019) based on Bayesian spatiotemporal modeling**. *Front Public Health*, Epub, v.11, p. 996-694, fev. 2023.

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.

WHO. **Guideline: Vitamin A supplementation in infants and children 6–59 months of age**. 2011a. Disponível em: < <https://www.who.int/publications/i/item/9789241501767>>. Acesso em: 27 maio. 2023.

WHO. Guideline: **Use of multiple micronutrient powders for home fortification of foods consumed by infants and children 6–23 months of age**. Geneva. 2011b. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789241549943>> Acesso em: 27 maio. 2023.

WHO. Global Health Observatory data repository. **Deaths and mortality rate among children under 5**. 2023. Disponível em: <<https://apps.who.int/gho/data/node.main.CHILDMORTUNDER5?lang=en>>. Acesso em: 23 maio. 2024.

WHO. **International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision**. 2010. Disponível em: <<https://icd.who.int/browse10/2010/en>> Acesso em 27 maio. 2024.

WHO. **Newborn Mortality**. 14 mar. 2024. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/newborn-mortality>> Acesso em: 27 maio. 2024.

WHO. Nutrition Landscape Information System (Nlis). **Nutrition And Nutrition-Related Health And Development Data. Vitamin A Deficiency**. 2009a. Disponível em: <<https://www.who.int/data/nutrition/nlis/info/vitamin-a-deficiency>>. Acesso em: 27 maio. 2024.

WHO, Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). **Guidelines on food fortification with micronutrients**. Vol. 1, Geneva:2006. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/9241594012>> Acesso em 27 maio. 2024.

WITZLEBEN, C. **Liver. Pathology of infancy and childhood**. 2nd ed. St Louis: JM, editor, 1975. 267-308 p.

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.

YANG, X. et al. **Standard Liver Volume-Predicting Formulae Derived From Normal Liver Volume in Children Under 18 Years of Age**. Front Pediatr. Epub, v.9, 19 fev. 2021.

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.

YIN, L. et al. **Diet-Derived Circulating Antioxidants and Risk of Digestive System Tumors: A Mendelian Randomization Study**. Nutrients, Epub, v.14, n.16, p.3274, 10 ago. 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.

YOUNG, J. et al. **Human organ/tissue growth algorithms that include obese individuals and black/white population organ weight similarities from autopsy data.** *J Toxicol Environ Health A*, v.72, n.2, p. 527-540, 2009.

Associations of Diet-Derived Circulating Antioxidants with the Risk of Digestive System Cancers: A Mendelian Randomization Study. *Nutrients, Epub*, v.14, n.15, p.3237, 8 ago. 2022.

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.

ANEXOS

ANEXO B - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DO INSTITUTO MÉDICO LEGAL



INSTITUTO MÉDICO LEGAL AFRÂNIO PEIXOTO – IML

Projeto: Avaliação da Reserva Hepática de Retinol em Indivíduos Falecidos por Diversas Causas no Município do Rio de Janeiro.

Pesquisador: Andréa Ramalho

CAAE: 03512713.0.000.5555

Comentários e Considerações Sobre a Pesquisa: considerando a alta taxa de mortalidade de menores de 5 anos no Brasil, o estudo é de grande relevância.

Adequação da Metodologia aos Objetivos Perseguidos: abordagem adequada ao alcance dos objetivos propostos.

Grau de Vulnerabilidade dos Sujeitos e Medidas Protetoras: vulnerabilidade alta, considerando tratar-se de sujeitos mortos, sem expressar concordância em participar do estudo. Entretanto só participará da referida pesquisa os indivíduos que tiveram indicação médica de necropsia e que obtiveram autorização de seus familiares junto ao médico legista, no momento em que for dado o consentimento para a realização da necropsia.

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

Recomendação: Aprovação

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Aprovado

Situação do Parecer: Aprovado

Necessidade de Reapresentação: Não

Rio de Janeiro, 14 de dezembro de 2009

Handwritten signature of César Costa Filho in black ink.

César Costa Filho