



ARTIGO DE REVISÃO

Hipovitaminose A e xerofthalmia***Vitamin A deficiency and xerophthalmia*****Alcides da Silva Diniz¹, Leonor Maria Pacheco Santos²****Resumo**

Objetivos: O presente artigo se propõe a realizar uma revisão sobre a hipovitaminose A e os efeitos da suplementação com essa vitamina na morbi-mortalidade infantil.

Métodos: Foram utilizados, como fontes de dados, artigos publicados em revistas científicas indexadas, livros técnicos e publicações de organismos internacionais.

Resultados: As manifestações clínicas da xerofthalmia ocorrem tanto na retina (cegueira noturna) como na conjuntiva e na córnea (xerose conjuntival, com ou sem manchas de Bitot e xerose corneal). A última pode evoluir para a úlcera corneal e para a necrose liquefativa (ceratomalácia). Esses sinais e sintomas são, *a priori*, os melhores indicadores no diagnóstico da carência, porém são extremamente raros. Entre os indicadores laboratoriais destacam-se a Citologia de Impressão Conjuntival e as dosagens de retinol sérico. A OMS sugere a utilização de dois indicadores biológicos para caracterizar a deficiência de vitamina A numa população. No caso de apenas um indicador biológico, esse deve ser respaldado por um conjunto de quatro fatores de risco adicionais. A xerofthalmia corneal deve ser tratada como uma emergência médica; no momento da suspeita diagnóstica, o esquema terapêutico é 200.000 UI de vitamina A via oral, repetindo-se o tratamento com 24 horas (metade da dose para os menores de um ano). A suplementação com vitamina A em áreas onde a deficiência é endêmica pode levar a uma diminuição de 23% a 30% na mortalidade de crianças de 6 meses a cinco anos de idade, bem como atenuar a gravidade da diarreia. Dentre as estratégias de controle da hipovitaminose A, são apresentadas as medidas de curto prazo (suplementação com megadoses), médio prazo (fortificação de alimentos) e longo prazo (diversificação dietética).

Conclusão: Existem evidências de deficiência de vitamina A entre crianças brasileiras, e o pediatra deve estar atento à ocorrência, ainda que esporádica, dos sinais e sintomas dessa deficiência. Torna-se imperativo incluir a vitamina A na agenda das políticas públicas que visam melhorar a sobrevivência infantil.

J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76 (Supl.3): S311-S322: deficiência de vitamina A, xerofthalmia.

Abstract

Objectives: This paper presents a review about vitamin A deficiency and the effects of vitamin A supplementation on morbidity and mortality among children.

Methods: The sources of information were articles published in scientific journals, technical and scientific books, as well as publications of international organizations.

Results: Clinical manifestations of xerophthalmia involve the retina (night blindness) as well as the conjunctiva and cornea (conjunctival xerosis, with or without Bitot spots and corneal xerosis). The later can lead to corneal ulceration and liquefactive necrosis (keratomalacia). These signs and symptoms are, in principle, the best indicators to diagnose this deficiency, but their occurrence is extremely rare. Among the laboratory indicators, we can mention Conjunctival Impression Cytology and retinol determinations in serum. WHO suggests the use of two biological indicators to characterize vitamin A deficiency at population level. If only one biological indicator is available, one must rely on the presence of at least four additional risk factors. Corneal xerophthalmia must be treated as a medical emergency, and immediately upon clinical suspicion, the treatment schedule is oral administration of 200.000 IU vitamin A, followed by an additional dose 24 h later (half the dose for children under 12 months old). Vitamin A supplementation in areas where the deficiency is endemic can reduce mortality by 23 to 30% in children 6 mo. to 5 yr. old, as well as attenuate the severity of diarrhea. Among the possible strategies to control vitamin A deficiency, short term measures (supplementation with megadoses) medium term (food fortification) and long term (diet diversification) are presented.

Conclusion: There is evidence of vitamin A deficiency among Brazilian children, and the pediatrician should become alert to the occurrence, though sporadic, of signs and symptoms of this deficiency. Vitamin A should always be included in public health agendas that aim to improve child survival.

J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76 (Supl.3): S311-S322: vitamin A deficiency, xerophthalmia.

Histórico

O termo *hipovitaminose A* é usualmente empregado para descrever os estados de deficiência subclínica dessa vitamina, enquanto que *xerofthalmia* é utilizado para designar o espectro de sintomas e sinais oculares atribuídos a essa

1. Mestre em Oftalmologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP. Doutor em Nutrição pela UFPE. Professor Adjunto, Departamento de Nutrição da UFPE.
2. Ph.D. em Patologia pela University of Tennessee. Pós-Doutorado em Epidemiologia pela London School of Hygiene and Tropical Medicine. Professora Visitante, Departamento de Nutrição da UFPE.

deficiência, afecção que é conhecida desde a antiguidade. A cegueira noturna foi descrita pela primeira vez no Egito, por volta de 1500 AC; o mais antigo texto médico conhecido no ocidente, o *papyrus Ebers* (1600 AC) prescrevia, às pessoas atingidas pela hemeralopia, uma dieta rica em fígado, conduta também recomendada por Hipócrates¹. No entanto, a descrição detalhada das lesões de córnea e a possível origem nutricional da xeroftalmia parecem ter sido registradas pela primeira vez na literatura científica pelo médico brasileiro Manuel da Gama Lobo, que em 1864 descreveu a ocorrência das lesões oculares típicas da doença em crianças escravas no Rio de Janeiro. Segundo Gama Lobo, a ocorrência dessa síndrome ocular estaria relacionada a erros na alimentação; de certa maneira ele previu a existência de vitaminas ao afirmar: *a causa desta oftalmia é a falta de nutrição conveniente e suficiente a que estão submetidos os escravos... o organismo, pobre em princípios vitais, não pode oferecer os princípios necessários para a nutrição da córnea*².

No entanto, a descoberta e o isolamento da vitamina A só veio a ocorrer mais recentemente. Em 1913, o Professor Elmer McCollum, juntamente com a sua colega Marguerite Davis, descobriu na manteiga e na gema do ovo um fator lipossolúvel que era absolutamente necessário para o crescimento de ratos. Posteriormente essa substância foi identificada como o fator curativo da cegueira nutricional e passou a ser denominada de vitamina A³.

Hipovitaminose A e xeroftalmia no Brasil

Após os achados iniciais de Gama Lobo, seguem-se os relatos de hipovitaminose A e xeroftalmia no Brasil. Em 1883 Hilário de Gouveia, professor da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, verificou a existência de cegueira noturna em escravos mal alimentados⁴. Após a abolição da escravatura os relatos são mais raros, exceto em épocas de escassez aguda de alimentos, como nas estiagens prolongadas na região semi-árida. Euclides da Cunha em *Os Sertões*, publicado originalmente em 1902, descreveu a hemeralopia como uma falsa cegueira que ocorria durante as secas⁵. Robalinho Cavalcanti registrou a ocorrência de hemeralopia na seca de 1932-33⁶ e Josué de Castro, em 1946, descreveu em *Geografia da Fome*, a *“hemeralopia e outras hipovitaminoses, comuns no Sertão nas calamidades sociais das secas”*⁷. Em 1951-52 os dados do serviço de oftalmologia do Centro de Saúde de Fortaleza, CE, revelaram prevalência tão alta de xeroftalmia, a ponto de haver a recomendação da administração compulsória de vitamina A a todos os pacientes pediátricos⁸.

Nas últimas décadas, evidências de hipovitaminose A e xeroftalmia têm sido documentadas sobretudo na região Nordeste, mas também, de modo esporádico, em áreas setentrionais e meridionais do Brasil. Em Florianópolis, entre 1963 e 1965, foram acompanhadas 64 crianças com xeroftalmia corneal, das quais 80% referiam história de ingestão de leite desnatado, não fortificado, doado pelo

Fundo Internacional de Socorro à Infância (FISI), hoje conhecido como Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF)⁹.

A epidemiologia da deficiência de vitamina A no Nordeste do Brasil foi revisada recentemente¹⁰. Estudo clínico-nutricional realizado no Estado da Paraíba, em 1981-2, envolvendo as três mesorregiões bio-climáticas do Estado, demonstrou uma prevalência significativamente elevada de manchas de Bitot e de cicatrizes corneais na mesorregião do sertão, principalmente no período da entressafra¹¹. Manifestações clínicas da xeroftalmia moderada, bem como seqüelas cicatriciais, foram também documentadas na Paraíba em crianças de 2 a 28 meses de idade, em anos subsequentes, sobretudo na seca prolongada de 1981 a 1984¹². A partir de 1982, com a adoção do sistema de procura ativa de casos de xeroftalmia no Hospital Universitário de João Pessoa, vários casos de lesões oculares, sobretudo com comprometimento corneal, foram diagnosticados e acompanhados¹³. Em 1986, evidências clínicas da xeroftalmia moderada foram também observadas no Rio Grande do Norte¹⁴. Dados bioquímicos de Fortaleza, do interior do Estado do Ceará e de Recife no período de 1987-91, demonstraram um elevado percentual de níveis séricos de retinol inadequados¹⁵. Foi também relatada a ocorrência, em 1989, de elevada prevalência de níveis séricos de retinol inadequados e de baixo consumo de alimentos fonte de vitamina A, em áreas urbanas do semi-árido baiano¹⁶.

Fisiopatologia

Absorção, armazenamento e transporte

A vitamina A está presente nos alimentos sob duas formas: a vitamina A pré-formada (ésteres de retinil), de origem animal, e a pró-vitamina A (carotenóides), de origem vegetal¹⁷. O termo pró-vitamina A engloba cerca de 50 compostos possuidores de atividade biológica vitamínica, sendo o *trans*-betacaroteno o mais importante.

No estômago, os ésteres de retinil e os vários carotenóides sofrem a ação de enzimas proteolíticas, separam-se dos alimentos e são agregados em glóbulos junto a outros lipídeos da dieta. No intestino, os ésteres de retinil são hidrolisados por enzimas existentes no enterócito, incorporados às micelas formadas sob a influência de secreções biliares, sendo então posteriormente absorvidos¹⁸. Em quantidades fisiológicas, o retinol é mais eficientemente absorvido do que os carotenóides; o percentual de absorção do retinol gira em torno de 70-90%, enquanto o dos carotenóides situa-se numa faixa de 20-50%¹⁹. À medida que a quantidade ingerida aumenta, a eficiência na absorção do retinol continua alta (60-80%), enquanto que a dos carotenóides cai acentuadamente, situando-se em patamar inferior a 10%²⁰.

A absorção dos compostos vitamínicos parece sofrer a interferência de uma série de fatores. Dentre eles, têm sido citadas as parasitoses intestinais, sobretudo a giardíase, a ascaridíase e a estrongiloidíase²¹, particularmente em paci-

entes com uma alta carga parasitária²². Na região Norte do Brasil foi observado que o tratamento das parasitoses intestinais (ascaridíase e giardíase) elevou os níveis de retinol pós-suplementação; logo, como este é um problema endêmico na área, o tratamento antiparasitário deveria, em princípio, preceder a distribuição de qualquer alimento e/ou suplemento²³. No entanto, foi observado na Índia que o tratamento da parasitose não aumentou o efeito benéfico da megadose de vitamina A²⁴. Os mesmos autores²⁵ encontraram uma diminuição na absorção de vitamina A em crianças com diarreia aguda, comparadas com crianças normais; contudo, apesar da má absorção, cerca de 70% da megadose de 100.000 Unidades Internacionais (UI), diluída em solução de reidratação oral, foram ainda absorvidas. Foi observado que pacientes com ressecções intestinais têm um nível de absorção precário e que doenças pancreáticas diminuem a absorção de preparações lipossolúveis²⁶. Alguns autores alertam para o fato de que quadros nosológicos subjacentes, como a fibrose cística, podem levar a uma má absorção de vitamina A²⁷.

A quantidade de gordura na dieta é outro fator que merece consideração quando se trata da absorção de vitamina A. A limitação na absorção de carotenóides é particularmente importante na criança jovem, cuja dieta tem pouca gordura. Esse é um dado preocupante, uma vez que as fontes de vitamina A, na maioria dos países com problemas de deficiência endêmica, são constituídas essencialmente por carotenóides, e não por vitamina A pré-formada²⁸.

Quase todo o retinol absorvido é armazenado nas células do parênquima hepático, o que corresponde a cerca de 90% da reserva de vitamina A do organismo²⁹. Os 10% restantes são distribuídos pelas células do sangue, medula óssea, tecido adiposo e baço. O retinol circula do fígado para os tecidos periféricos através de uma proteína carreadora específica, a RBP, com peso molecular de 21.000, possuindo um sítio receptor para o retinol³⁰. Após a ligação aos receptores de membrana, o retinol entra na célula alvo e a RBP é novamente liberada na circulação, sendo posteriormente degradada ou reciclada.

Papel fisiológico

A vitamina A é um micronutriente essencial à manutenção das funções fisiológicas normais do organismo. No seu amplo espectro de atuação, só parcialmente conhecido, ressaltam-se as funções ligadas ao ciclo visual, à integridade das membranas biológicas, à manutenção e diferenciação epitelial, bem como à formação de glicoproteínas, à produção de muco e à resistência contra as infecções, mediada pela ação moduladora da resposta imune.

O papel da vitamina A no ciclo visual, nas membranas oculares e na produção de muco será abordado de forma mais detalhada no decorrer da descrição dos sinais e sintomas oculares da xeroftalmia. No entanto, deve-se ressaltar o papel crucial do nutriente na integridade do globo ocular, uma vez que as lesões oculares decorrentes da sua falta se constituem na principal causa de cegueira evitável na infân-

cia. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que em 1995 a xeroftalmia afetava cerca de 3 milhões de crianças em todo o mundo³¹.

O papel da vitamina A como moduladora da resposta imune tem sido respaldado por várias investigações, *in vivo* e *in vitro*³²⁻³⁴, embora as conclusões desses experimentos devam ser interpretadas com a devida reserva. Em termos genéricos, pode-se afirmar que a vitamina A aumenta a imunidade humoral, a concentração de anticorpos ativos, o número de células esplênicas formadoras de anticorpos e a imunidade local, além de estimular a fagocitose e a atividade dos neutrófilos polimorfonucleares e macrófagos³³.

Sinais e sintomas da xeroftalmia

Quando as reservas hepáticas de vitamina A são escassas, ou mesmo inexistentes, o indivíduo encontra-se em estado potencial de risco para os efeitos do quadro carencial. Uma diminuição da quantidade de vitamina A ingerida, transtornos na absorção ou um aumento da demanda metabólica podem precipitar o aparecimento de manifestações oculares típicas, que constituem a síndrome xeroftálmica¹⁸.

As principais manifestações clínicas da deficiência de vitamina A, no sistema visual, ocorrem, principalmente, em três estruturas oculares: a retina, a conjuntiva e a córnea (Tabela 1).

O envolvimento da retina se dá por alterações tanto no nível bioquímico/funcional - *cegueira noturna* - quanto no nível estrutural - *fundus xeroftálmicus*. Apesar da prática comum de se considerar esse tipo de comprometimento apenas de significância marginal, o acometimento retiniano tem se mostrado tão sensível e específico como indicador da hipovitaminose A quanto os sinais clínicos do segmento anterior do globo ocular³⁵.

No ciclo visual, o retinal, uma forma oxidada do retinol, está ligado a proteínas específicas, as opsinas, para formar os pigmentos visuais dos cones e bastonetes, situados na retina. No nível das membranas intracelulares dos bastonetes, células funcionalmente responsáveis pela visão escotópica, encontra-se a rodopsina, formada pelo complexo retinal + opsina. A reação fotoquímica da visão tem início quando o estímulo luminoso atinge a retina. Na presença da luz, o 11-*cis*-retinal assume a configuração da forma todo *trans*-retinal. Estas alterações mudam a configuração geométrica do retinal e são acompanhadas de uma mudança global da molécula de rodopsina, o que funciona como um gatilho molecular, produzindo um impulso nas terminações nervosas do nervo óptico, que é, então, transmitido ao cérebro. O 11-*cis*-retinal é também o cromóforo dos cones, que são essenciais para a visão fotópica e das cores, mas é a rodopsina dos bastonetes que está intrinsecamente ligada à visão noturna³⁶. Se o suprimento dietético de vitamina A é muito baixo, a cegueira noturna é um dos primeiros sintomas da síndrome xeroftálmica, uma vez que a rodopsina requer altas concentrações de 11-*cis*-retinal para criar um filme visual altamente sensível³⁷.

Tabela 1 - Classificação clínica internacional da xeroftalmia e prevalências críticas indicativas de endemicidade

Xeroftalmia: classificação clínica *	Prevalência crítica
XN Cegueira noturna	XN > 1,0%
X1A Xerose conjuntival	—
X1B Mancha de Bitot	X1B > 0,5%
X2 Xerose corneal	
X3A Úlcera de córnea/ceratomalácia <1/3 da superfície corneal	X2, X3 > 0,01%
X3B Úlcera de córnea/ceratomalácia ≥1/3 da superfície corneal	
XS Cicatrizes corneais	XS > 0,05% -
XF Fundus xeroftalmicus	—

* WHO. Indicators for assessing vitamin A deficiency and their application for monitoring and evaluating intervention programmes: Micronutrient Series. Geneva: WHO/UNICEF, 1996³¹

Sommer e colaboradores, em seus estudos na Indonésia³⁸, concluíram que a história de cegueira noturna mostrou-se um método confiável para o diagnóstico da xeroftalmia. A palavra ou expressão utilizada pela mãe para descrever a perda da visão crepuscular é um importante instrumento para o diagnóstico da extensão do problema. No entanto, os autores insistem na necessidade de se conhecer, primeiramente, o termo local apropriado para poder, então, pesquisar o fenômeno. Uma outra limitação no uso da história de cegueira noturna como método de diagnóstico em estudos populacionais refere-se à dificuldade de obtenção de dados confiáveis para crianças muito jovens, que se constituem no grupo de maior risco à cegueira nutricional^{12,18}.

Outras manifestações oculares, não relacionadas com a deficiência de vitamina A, cursam com perdas da visão escotópica. Dentre as mais frequentes são citadas a miopia elevada, o glaucoma com grandes defeitos no campo visual, as atrofia óptica e várias patologias que comprometem a estrutura tapeto-retiniana, com destaque para a retinose pigmentar.

A metaplasia ceratinizante do epitélio conjuntival, com o desaparecimento das células mucinógenas e a conseqüente instabilidade do filme lacrimal, causam a **xerose conjuntival**, ou seja, a superfície conjuntival perde o brilho, a transparência, sofrendo um processo de espessamento e endurecimento. Pela subjetividade do sinal clínico, a xerose conjuntival, como critério isolado, não tem valor no diagnóstico da xeroftalmia. Isso se deve também ao fato de que a conjuntiva ocular é um sítio frequentemente acometido por outras alterações morfológicas que podem diminuir ainda mais o poder de discriminação do sinal clínico no diagnóstico da xeroftalmia. São frequentes as alterações conjuntivais, sobretudo ao nível da fenda palpebral, atribuídas a fatores típicos dos países tropicais, como conseqüências do meio ambiente ou características raciais. Espessa-

mentos conjuntivais, pinguéculas, pterígios, anéis de pigmentação peri-límbicos, melanose conjuntival e episcleral, são algumas dessas manifestações mais descritas. Por outro lado, entidades nosológicas bem definidas, como a síndrome do olho seco, o tracoma e o penfigóide ocular, devem ser consideradas no diagnóstico diferencial da xeroftalmia.

Nas áreas da conjuntiva onde a xerose é mais intensa formam-se as *manchas de Bitot*, depósitos de material espumoso ou caseoso, resultantes do acúmulo de células epiteliais descamadas, fosfolipídeos das glândulas de Meibômio e bacilos saprófitas (*corynebacterium xerosis*)¹⁸. São lesões assintomáticas, facilmente removíveis, exceto em alguns casos do tipo caseoso, onde a aderência à conjuntiva é maior. São formações ovaladas ou triangulares, concentradas ou dispersas, geralmente adjacentes ao limbo corneo-escleral, nas regiões temporal e nasal da conjuntiva bulbar, correspondente à fenda interpalpebral. A mancha de Bitot de localização nasal, embora menos perceptível, sugere uma associação mais estreita com a carência de vitamina A³⁹. A especificidade da mancha de Bitot, como sinal clínico da hipovitaminose A, tem sido questionada: as que são observadas em adultos e crianças na idade escolar são geralmente aderentes e persistentes após o tratamento e podem representar seqüelas de xeroftalmia prévia³⁹. Por essa razão, a mancha de Bitot deveria estar associada à cegueira noturna para aumentar a confiabilidade do sinal clínico no diagnóstico da xeroftalmia.

O declínio na produção do muco que serve de interface entre o componente aquoso do filme pré-corneal e a superfície hidrófoba da córnea, com o conseqüente rompimento precoce do filme lacrimal, confere à córnea um aspecto áspero, seco, enrugado e sem brilho, expresso pelo sinal clínico de *xerose corneal*. O epitélio ceratinizado é extremamente vulnerável, e a região inferior da córnea, por ser uma área mais exposta e, por conseguinte, mais desprotegida, pode sofrer um processo erosivo, com a destruição do

epitélio corneano, levando à exposição da camada de Bowman⁴⁰. O estágio de *erosão corneal*, que cursa com fotofobia muito intensa, é a fronteira clínica, a partir da qual todas as lesões corneanas subjacentes deixam uma opacidade como seqüela cicatricial.

O comprometimento da membrana de Bowman e do estroma subjacente se constitui na lesão mais grave da síndrome xeroftálmica. Inicialmente o processo se dá pela formação de uma *úlceras corneal*, geralmente única, de forma arredondada ou ovalada, com bordas bem definidas. A quebra da integridade da barreira anatômica, ocasionada pela formação ulcerosa, favorece a liberação de enzimas proteolíticas que provocam um quadro de necrose liquefativa do estroma corneano, caracterizando a *ceratomalácia*¹⁸.

Apesar de o quadro ocular representar um processo de extrema gravidade, o olho permanece calmo, hiporeativo, sem sinais inflamatórios significativos, exceto se há uma infecção secundária concomitante^{13,40}. Sommer⁴⁰ demonstrou, em ensaio clínico randomizado, que a aplicação frequente de terapia antibiótica falhou no curso da cicatrização corneal; a experiência tem mostrado que apenas o tratamento com vitamina A é suficiente para reverter o processo xeroftálmico.

Quando o envolvimento corneal limita-se ao estágio de xerose, após o tratamento vitamínico específico ocorre a regeneração completa da superfície ocular sem deixar seqüelas. Se a lesão atinge a membrana de Bowman e/ou o estroma subjacente, deixa como cicatriz uma opacidade corneana de intensidade variável - *nébulas, máculas, leucoma* - compatível com a intensidade do processo¹⁸. Nos casos de úlcera/ceratomalácia, a lesão cicatricial resultante da perda do estroma corneano é a *descemetocèle*. Quando ocorre a perfuração da córnea, com perda do conteúdo ocular, o olho torna-se atrófico (*phthisis bulbi*). Em outros casos, onde a câmara anterior é parcialmente restaurada, após a perfuração, advém o *leucoma aderente*. Por outro lado, se a câmara anterior for obliterada pelas sinéquias iridocorneanas, com o conseqüente aumento da pressão intra-ocular, frente a uma córnea semi-destruída, desenvolve-se o *estafiloma*¹⁸.

Deve-se ressaltar que o comprometimento corneal pode preceder o envolvimento retiniano e conjuntival⁴⁰, principalmente em crianças muito jovens, desnutridas e gravemente enfermas¹³.

Indicadores epidemiológicos

Clínicos

Os sinais e sintomas clínico-oculares da carência de vitamina A são, *a priori*, os indicadores que apresentam maior fidedignidade no diagnóstico da hipovitaminose A. No entanto, deve-se estar alerta para o fato, previamente comentado, de que algumas manifestações clínicas não são específicas do estado carencial; além do que, persistem ainda dificuldades na avaliação e padronização desses indicadores.

O diagnóstico da cegueira noturna tem sido baseado, sobretudo, na história da mãe ou responsável, como já foi anteriormente discutido. No entanto, um caráter mais objetivo à pesquisa dessa alteração funcional tem sido proposto, utilizando-se um teste rápido para estimar a curva de adaptação à obscuridade. Os resultados da adaptometria, comparados aos níveis séricos de retinol, têm sido conflitantes. Alguns autores encontraram uma sensibilidade de 95% e uma especificidade de 91%⁴¹, enquanto outros não encontraram correlação entre os dois indicadores⁴².

A identificação da xerose conjuntival implica numa grande carga de subjetividade, daí não ser considerada isoladamente como um sinal clínico da xeroftalmia. A importância do diagnóstico precoce da xeroftalmia estimulou o uso de corantes vitais (verde de Lissamina e rosa Bengala) no sentido de melhor caracterizar o processo xerótico; contudo, os resultados foram inconclusivos⁴². A mancha de Bitot e os sinais do comprometimento corneal devem ser diagnosticados, exclusivamente, pelo exame clínico-ocular, apoiado pelo teste terapêutico.

De acordo com a recomendação da OMS³¹, quando as prevalências de cegueira noturna e mancha de Bitot, em crianças de 6 a 71 meses, ultrapassam os percentuais de 1,0% e 0,5% respectivamente, pode-se considerar a xeroftalmia como um problema de saúde pública. Para o comprometimento corneal ativo a prevalência crítica é de 0,01% e para as seqüelas cicatriciais é de 0,05% (Tabela 1).

A Citologia de Impressão Conjuntival (CIC) é o termo usado para descrever a técnica através da qual camadas superficiais da conjuntiva ocular são removidas através da aplicação de um papel de filtro de acetato de celulose, para análise histológica subsequente⁴⁴⁻⁴⁵. Grande parte dos autores tem utilizado a presença/ausência de células calciformes como critério preponderante para o diagnóstico citológico, objetivando minimizar o número de resultados falsos-positivos^{44,46}. No entanto, estudos animais sugerem que a ceratinização corneal precede a perda de células calciformes e, com base nessa suposição, alguns pesquisadores enfatizam a importância de se incluir, no elenco de critérios para o diagnóstico, informações tanto das células calciformes quanto do aspecto morfológico das células epiteliais, o que daria uma maior sensibilidade ao método citológico⁴⁶.

A leitura interpretativa dos resultados do teste citológico tem mostrado um grau elevado de reprodutibilidade intra e inter-observadores³¹. A citologia de impressão conjuntival é um método de diagnóstico pouco oneroso e, sendo um teste praticamente indolor, dispensa o uso de anestésicos tópicos, que poderiam funcionar como artefatos na interpretação microscópica das amostras. É exequível em trabalhos de campo e tem apresentado um grau de aderência satisfatório. Como principais limitações, têm sido evidenciadas as dificuldades de realização em crianças menores de três anos de idade⁴⁶ e a interferência de fatores ambientais, tais como a excessiva umidade e a alta temperatura, que poderiam afetar as propriedades do papel ou da técnica de transferência⁴⁷.

Segundo as recomendações da OMS³¹, uma prevalência de citologia conjuntival anormal inferior a 20% configura um problema de saúde pública leve; prevalências maiores do que 20% e menores do que 40% caracterizam um problema de saúde pública moderado; e prevalências superiores a 40%, um problema de saúde pública grave.

Bioquímicos

Retinol hepático: as concentrações de vitamina A no fígado podem ser usadas como estimativas do *status* de vitamina A, uma vez que o fígado detém cerca de 90% das reservas totais do corpo. No entanto, a biópsia hepática, na ausência de patologias, não é eticamente justificável. De acordo com Underwood, essa metodologia é usada apenas nos casos objeto de diagnóstico ou pós-morte³⁷. Entretanto, é possível estimar as reservas hepáticas de vitamina por métodos indiretos. Um suprimento dietético inadequado leva a uma depressão das reservas hepáticas, com a consequente diminuição da taxa de liberação da vitamina A, mantida nas reservas³⁷. A síntese de RBP continua, resultando num acúmulo do carreador protéico pré-formado (APO-RBP). A administração exógena de vitamina A provoca a liberação de HOLO-RBP, em concentrações e características de tempo que são proporcionais à quantidade do carreador pré-formado ao nível do fígado⁴⁸. O teste de Resposta a uma Dose de Retinol (RDR) adota este princípio. Após a coleta de uma amostra de sangue, em jejum, para dosagem do retinol (vitamina A no tempo zero = vitA0), é administrada, por via oral, uma solução de palmitato de retinil (450-1000 µg) e, cinco horas após, uma nova amostra de sangue é tomada, para avaliação do nível de retinol pós-suplementação (vitA5). A Resposta à Dose de Retinol é calculada pela equação descrita na fórmula abaixo³⁷:

$$\text{RDR} = (\text{vitA5} - \text{vitA0}) \times 100 / \text{vitA5}$$

Se o RDR for > 20%, considera-se a resposta como positiva, sendo indicativa de uma reserva hepática inadequada de vitamina A, ou seja, *status* marginal de vitamina A³⁰. Foi observado, em pacientes hospitalizados, que valores de RDR > 20% estavam correlacionados com concentrações hepáticas de retinol < 0,70 µmol/g (20 µg/g)⁴⁹. Em outro estudo foi encontrada uma alta especificidade do teste em indivíduos com ingestão adequada e reservas hepáticas normais de vitamina A⁵⁰.

Embora seja um teste exequível em trabalhos de campo¹⁴, a necessidade de duas flebotomias tem limitado a utilização do teste em larga escala. Por outro lado, os resultados do teste podem sofrer a influência de infecções e, provavelmente, da adequação protéica e doenças hepáticas, onde as concentrações de RBP podem estar muito baixas para produzirem uma resposta ao teste. A desnutrição energético-protéica leve ou moderada, entretanto, parece não interferir nos resultados do teste³⁷.

Recentemente, uma modificação do teste RDR foi proposta. Neste novo procedimento (MRDR), o palmitato de retinol é substituído pelo 3,4-didehidroretinol (DR), composto natural e biologicamente ativo de vitamina A, que se liga à RBP, sem alterar as concentrações do retinol (R). Uma única amostra de sangue é tomada 5 horas após a administração da dose oral de 3,4-dideidroretinol⁵¹. A principal desvantagem operacional do MRDR reporta-se ao fato de que o composto não é disponível comercialmente³⁷. Analogamente ao RDR, é possível que o MRDR seja afetado pelas infecções ou outras doenças comuns em crianças nos países em desenvolvimento, uma vez que a RBP tem sua concentração reduzida na resposta da fase aguda à infecção⁵².

Tanto o RDR quando o MRDR têm sido usados como indicadores de risco numa população. Em crianças na faixa etária de 6 a 71 meses, quando a prevalência de respostas anormais é inferior a 20%, a hipovitaminose A deve ser considerada como um problema de saúde pública, na categoria leve; entre 20 e 30%, um problema moderado de saúde pública; e superior a 30%, um problema de saúde pública grave³¹.

Retinol sérico: A dosagem do retinol sérico tem sido o teste bioquímico mais utilizado no diagnóstico do estado nutricional de vitamina A. Embora amplamente empregado, tem se revelado um indicador fidedigno apenas nas situações onde as concentrações de vitamina A estão muito baixas ou em excesso⁵³. Por essa razão, as concentrações de retinol sérico nas demais faixas do espectro bioquímico não têm uma boa correlação, no nível individual, com o RDR ou com os resultados de biópsia hepática⁴⁵. Além disso, tem sido relatada baixa sensibilidade do retinol sérico na avaliação do *status* de vitamina A, nos casos de depleção moderada das reservas hepáticas³⁰. Sabe-se ainda que nas infecções, mesmo subclínicas, há uma alteração na concentração de proteínas que participam no processo de resposta da fase aguda, dentre as quais as proteínas carreadoras da vitamina A⁵². No entanto, a grande maioria dos estudos sobre vitamina A em pacientes com infecção tem usado o retinol sérico para medir o *status* dessa vitamina. Foi observado que, em crianças com sarampo, as concentrações de retinol sérico retornaram ao normal dentro de uma semana após a cura e que, ao curso de seis semanas, os níveis séricos de retinol foram similares nos grupos de crianças que receberam vitamina A ou não, durante o tratamento do sarampo⁵⁴.

Tradicionalmente, teores de retinol sérico inferiores a 20 µg/dl (0,70 µmol/l) têm sido considerados baixos e valores menores do que 10 µg/dl (0,35 µmol/l), deficientes. Uma prevalência de níveis séricos baixos, em crianças na faixa etária de 6 a 71 meses, da ordem de 2% a menos de 10%, caracteriza um problema de saúde pública leve; prevalências iguais ou superiores a 10% e inferiores a 20% são indicativas de um problema de saúde pública moderado; e prevalências iguais ou maiores do que 20% configuraram um problema de saúde pública grave³¹.

Retinol no leite materno: As concentrações de vitamina A no leite materno têm sido apontadas como indicador fidedigno do estado nutricional de vitamina A de uma população³¹. É utilizado na cartografia das áreas de risco e tem se comportado como um dos melhores indicadores na avaliação da eficácia de uma intervenção⁵⁵. Concentrações iguais ou inferiores a 30 µg/dl (1,05 µmol/l) são indicativas de um quadro de hipovitaminose A. Uma prevalência de menos de 10% de níveis inadequados caracteriza um problema de saúde pública leve; prevalências iguais ou maiores do que 10% e menores do que 25% são indicativas de um problema de saúde pública moderado; e prevalências iguais ou superiores a 25% configuram um problema de saúde pública grave³¹.

Outros indicadores

Indicadores novos e ainda em estágios de desenvolvimento têm sido propostos para avaliar o *status* nutricional de vitamina A. Dentre as novas abordagens, está a aplicação do método de diluição isotópica que, segundo Underwood³⁷, é o melhor índice para avaliar o estado nutricional de vitamina A, uma vez que mede as reservas corporais globais. O método é baseado no princípio de que uma nova vitamina A marcada se mistura uniformemente com a vitamina A das reservas corporais. A diluição desta vitamina A marcada no sangue, relativa à quantidade administrada, é utilizada para calcular a extensão total da quantidade de vitamina A, assumindo que uma proporção constante é estocada no fígado. A metodologia é a única que direta e quantitativamente mede o *status* relativo de vitamina A³⁷. Não é extensivamente usada em humanos porque requer o emprego de isótopos caros e instrumentação de análise sofisticada.

O inquérito de consumo de alimentos fontes de vitamina A, embora pouco oneroso e exequível em trabalhos de campo, tem sofrido pesadas críticas no que diz respeito a sua precisão³⁷. Em teoria, o histórico dietético poderia ser um indicador fidedigno do estado nutricional de vitamina A, assumindo que ele é obtido pelo menos semi-quantitativamente, que é representativo do padrão usual do consumo de alimentos durante um certo período de tempo e que as necessidades de vitamina A, tanto em nível individual quanto populacional, sejam conhecidas¹⁷. As dificuldades em obter informações quantitativas, representativas da ingestão de vitamina A, têm sido bem documentadas em populações onde o consumo provém de fontes muito variadas de alimentos. No entanto, um inquérito semi-quantitativo, baseado na frequência do consumo pode ser utilizado para categorizar grupos de risco para um *status* inadequado de vitamina A. Para crianças dos países em desenvolvimento, onde 80-90% do consumo vem de carotenóides presentes em um número limitado de grupos de alimentos, o *International Vitamina A Consultative Group (IVACG)* elaborou um guia para proceder a este tipo de categorização¹⁷. Ele é baseado numa tabela de composição de alimen-

tos adaptada aos alimentos locais disponíveis. Alguns autores alertam, no entanto, para o problema da análise e interpretação dos dados dietéticos, considerando que, em vários países, as tabelas de composição de alimentos são inadequadas ou estão ultrapassadas¹⁰.

Utilizando o indicador de consumo, uma região ou população é considerada em estado potencial de risco à deficiência de vitamina A quando o consumo de alimentos ricos em vitamina A, pelo menos três vezes por semana, ocorre em 75% ou menos dos domicílios ou grupos vulneráveis³¹.

O estado nutricional de vitamina A existe num *continuum* que vai desde a deficiência clínica à toxicidade³⁷. Até o presente, nenhum método isolado é suficientemente capaz de identificar, satisfatoriamente, os estágios transitórios (marginal, adequado, excessivo) que compõem o espectro do *status* de vitamina A. A avaliação mais confiável é, seguramente, quando se usa a combinação de vários métodos³⁷. A recomendação mais atual³¹ sugere a utilização de pelo menos dois indicadores biológicos para caracterizar a deficiência de vitamina A. No uso circunstancial de apenas um indicador biológico, esse deveria ser respaldado por um conjunto de, no mínimo, quatro fatores de risco adicionais, relacionados, principalmente, a aspectos alimentares e nutricionais, demográficos, ecológicos e socio-sanitários, tais como:

- < 50% de crianças menores de 6 meses em aleitamento materno exclusivo;
- ≥ 30% de crianças de 0 a três anos com déficit estatural (< -2 Desvios-padrão da população de referência do *National Center for Health Statistics, NCHS*);
- ≥ 15% de crianças com baixo peso ao nascer (< 2,5 kg);
- > 75 ‰ para o coeficiente de mortalidade infantil;
- > 100 ‰ para o coeficiente de mortalidade na infância (1-4 anos);
- < 50% de crianças com cobertura vacinal completa;
- > 1% de letalidade por sarampo;
- > 50% de ausência de escolaridade formal feminina;
- < 50% de domicílios com água tratada.

Tratamento e prevenção

Tratamento clínico das formas ativas

As evidências clínicas da deficiência de vitamina A devem ser tratadas como uma emergência médica, sobretudo aquelas que cursam com comprometimento corneal. No momento da suspeita diagnóstica, o esquema terapêutico padrão⁵⁶ deve ser instituído de imediato. São recomendadas 200.000 UI de vitamina A (110 mg de palmitato de retinol ou 69 mg de acetato de retinol) no diagnóstico, repetindo-se a dose 24 horas após. Uma terceira dose, quando possível, deve ser administrada ao cabo de quatro

semanas. Nas crianças menores de um ano ou com peso inferior a 8 kg, administra-se a metade desta dose. No caso particular de mulheres na idade reprodutiva, recomendam-se no máximo 10.000 UI diárias durante duas semanas, em virtude do potencial risco teratogênico da megadose.

A absorção da vitamina A é significativamente maior nas preparações hidrossolúveis, e a via oral, além de mais prática, é tão efetiva quanto a administração parenteral no tratamento da xeroftalmia grave³⁸.

Quando coexistem a desnutrição energético-proteica e a hipovitaminose A, deve-se incluir vitamina A no esquema de recuperação nutricional, para evitar a precipitação da síndrome xeroftálmica; nessas circunstâncias reativa-se a atividade anabólica, a demanda de vitamina A é subitamente aumentada e as reservas escassas são rapidamente utilizadas.

Tratamento preventivo

Vitamina A, mortalidade e diarreia na infância. O impacto da suplementação com vitamina A na mortalidade de crianças de 6 meses a cinco anos de idade despertou grande interesse na comunidade científica nos últimos anos. Oito estudos de intervenção, randomizados e controlados com placebo, com metodologia adequada e amostras de tamanho suficiente, foram realizados em países da Ásia e da África. Em seis desses estudos houve redução significativa na mortalidade geral das crianças suplementadas, variando de 19% a 54%⁵⁷⁻⁶²; nos outros dois estudos nenhum efeito foi encontrado^{63,64}. Três meta-análises independentes com os dados desses estudos de intervenção foram realizadas, duas delas por investigadores não envolvidos, direta ou indiretamente, com nenhum dos estudos originais. Os resultados das meta-análises indicaram reduções médias de 23%⁶⁵ e de 30% na mortalidade^{66,67}.

A prevalência de uma série de indicadores na linha base, tais como xeroftalmia, déficits ponderais e estaturais e mortalidade no grupo controle (usada como *proxy* da mortalidade na linha base), não conseguiu prever o resultado final, nem definir as condições onde a suplementação iria atingir um maior benefício⁶⁵. De modo semelhante, as diferentes periodicidades de suplementação, nos seis estudos que tiveram efeitos positivos, pareceram ser igualmente efetivas: dois estudos empregaram megadoses a cada 6 meses, dois a cada 4 meses, em outro houve distribuição de pequenas doses semanais e no último foi empregado um condimento fortificado com vitamina A (monossódio glutamato), o que resultava em pequenas doses diárias. A possibilidade de um efeito farmacológico devido a megadoses da vitamina, ao invés de fisiológico, pode ser descartada com alguma confiança⁶⁵. Em relação à mortalidade por causas específicas, dados de cinco dos seis estudos com efeitos na mortalidade puderam ser agregados para a meta-análise. O único efeito significativo sobre a mortalidade específica foi uma diminuição de 32% nas mortes por diarreia nas crianças suplementadas, ou seja, um Risco Relativo (RR) de 0,68

e um Intervalo de Confiança a 95% (IC_{95%}) de 0,57 a 0,80. A interpretação, contudo, deve ser cautelosa, uma vez que na maioria dos estudos a causa *mortis* era obtida através de anamnese com a família (“autópsia verbal”)⁶⁵.

Diversos estudos foram realizados para analisar o efeito da suplementação com vitamina A sobre a morbidade na infância, sobretudo por diarreia e infecção respiratória aguda. O efeito na prevenção da diarreia é pequeno, ou mesmo negligenciável. Apenas um dos estudos sobre morbidade, bem desenhado e com amostra adequada, mostrou uma pequena, mas significativa, redução de 6,0% na incidência da diarreia (RR=0,94 IC_{95%}=0,90-0,98)⁶⁸. Nos outros quatro, nenhum efeito sobre a prevalência média diária ou incidência da diarreia foi registrado^{62,69-72}. Somente um estudo, onde a perda de seguimento pode ter comprometido a análise, encontrou resultados diferentes e intrigantes: um ligeiro aumento (significativo) na incidência tanto de diarreia como da infecção respiratória aguda⁷³.

Contudo, se considerarmos a diarreia grave, acumulamos as evidências do impacto da vitamina A. Em um dos estudos de intervenção, a suplementação foi responsável por uma redução de 9% na incidência dos episódios de diarreia moderada (RR=0,91 IC_{95%}=0,85-0,98) e de 20% no caso da diarreia grave (RR=0,80 IC_{95%}=0,65-0,98) nas crianças suplementadas. Foi considerado como moderado o episódio com 3 dias ou mais de duração e 4 ou menos dejeções líquidas ou semi-líquidas em 24h; e como grave, o episódio com 3 dias ou mais de duração e 5 ou mais dejeções líquidas ou semi-líquidas em 24h⁶⁸. No mesmo estudo, houve redução da prevalência média diária de diarreia, à medida que a definição incluía somente os episódios mais graves, com ≥ 4 , ≥ 5 e ≥ 6 dejeções líquidas ou semi-líquidas em 24h; as razões de prevalência entre crianças suplementadas e placebo foram de 0,90 (p=0,049), 0,80 (p=0,005) e 0,77 (p=0,006) respectivamente. Uma outra pesquisa mostrou uma redução de 36% na prevalência média diária de diarreia associada com febre, somente nas crianças suplementadas na faixa etária superior a 23 meses⁷². Noutro estudo, de larga escala, o efeito na gravidade da diarreia foi evidenciado por uma proporção 15% menor de sinais e sintomas de desidratação no grupo suplementado, comparado com o grupo placebo [RR=0,85 p<0,001], bem como por uma procura 12% menor de atendimento clínico ambulatorial [RR=0,88 p<0,02] e uma frequência 38% menor de internação hospitalar [RR=0,62 p<0,02]^{62,74}.

Estratégias de tratamento preventivo

São várias as estratégias universalmente reconhecidas para controlar e eliminar as deficiências de micronutrientes na população; existem medidas a curto, médio e longo prazos, que podem ser tomadas⁷⁵. No entanto, até o presente, a maior ênfase tem sido dada à distribuição massiva de megadoses de vitamina A, que tem se constituído em programas institucionais, na maioria das áreas de risco. No Brasil a suplementação tem sido implementada, desde 1983, junto ao programa nacional de imunização na região

Nordeste⁷⁶ e, em menor escala, em nível ambulatorial, pela rede básica de saúde. Além da distribuição universal (crianças de 6 meses a 5 anos incompletos), tem sido recomendada a distribuição em grupos específicos da população (crianças com diarreia aguda e/ou prolongada, sarampo e desnutrição grave e gestantes no pós-parto imediato)⁵⁶.

O objetivo fisiológico da distribuição de doses periódicas é maximizar as reservas do fígado com uma megadose de vitamina A. Em tese, esse aporte suplementar seria suficiente para proteger o organismo da deficiência de vitamina A por um período de seis meses. É provável que a duração do efeito protetor seja variável em diferentes contextos, influenciada pelos fatores que interferem na biodisponibilidade da vitamina A⁶⁶. Em alguns estudos foi observado que a distribuição semestral da megadose foi capaz de assegurar um *status* adequado de vitamina A, medido pelo teste da resposta a uma dose de retinol (RDR), por um período de apenas quatro meses³⁰.

Os riscos de toxicidade da vitamina A, em distribuição universal, têm sido um dos principais motivos de resistência a essa estratégia de intervenção⁷⁷. A ocorrência de náusea, vômito e, eventualmente, abaulamento da fontanela, tem sido descrita; no entanto, esses efeitos colaterais desaparecem, sem tratamento específico, dentro de um ou dois dias, após a ingestão do suplemento⁷⁸. Foi publicado recentemente um estudo realizado no Brasil, com o objetivo de identificar a ocorrência e a natureza de possíveis efeitos adversos agudos da suplementação com megadoses de vitamina A (100.000 e 200.000 UI) oferecida junto com imunização em massa. Uma amostra de 852 crianças de 6 a 59 meses de idade foi acompanhada por 24h antes e 72h após a vacinação, sendo divididas em dois grupos: 416 crianças receberam vitamina A com as vacinas e 436 compuseram o grupo controle, recebendo somente as vacinas. Nas 24 horas que antecederam a vacinação, as crianças dos dois grupos referiram similar frequência de diarreia, febre e vômito; contudo, a anorexia foi mais prevalente no grupo que recebeu vitamina A e persistiu durante todo o período de seguimento. Os resultados sugerem que nenhum efeito adverso agudo, em especial diarreia, vômito, febre ou anorexia, esteve associado à ingestão da vitamina A combinada à vacinação em massa, particularmente à Sabin, DPT e anti-sarampo⁷⁶.

As experiências com a fortificação de alimentos mostraram resultados promissores na Ásia⁵⁸ e na América Central⁷⁹. No entanto, a adoção, em larga escala, de medidas dessa natureza, pela multiplicidade dos fatores condicionantes a sua implementação, deve ser objeto de uma análise criteriosa, baseada na realidade de cada região ou país.

Intervenções em larga escala que visam um aumento da disponibilidade e do consumo de alimentos fonte de vitamina A são, praticamente, inexistentes; a implantação de medidas deste porte teria que abordar fatores de ordem econômica, social, educacional e cultural²⁸. Os alimentos ricos em vitamina A pré-formada são caros, o que torna extremamente limitado o seu consumo regular pela popula-

ção de risco. Frutas e vegetais são fontes importantes de betacarotenos, mais acessíveis às populações de baixa renda, embora o consumo de alguns produtos, sobretudo os vegetais, sofra restrições em virtude de hábitos alimentares próprios de cada região¹⁰. A promoção do consumo em larga escala do betacaroteno seria, em princípio, a estratégia mais apropriada na abordagem da questão. O betacaroteno teria a vantagem, em relação ao retinol, em termos de toxicidade, disponibilidade e custo-benefício; poderia ser administrado a mulheres grávidas para aumentar as suas reservas corporais e concentrações no leite, porque é mais seguro que o retinol e não há risco comprovado de teratogenicidade⁸⁰. Não tem havido, até agora, relatos de toxicidade do betacaroteno como conseqüência de ingestão excessiva; a hiperqueratose resulta apenas em depósito amarelado na pele.

Na Índia, crianças com xeroftalmia foram tratadas em um centro de recuperação nutricional, com alimentos locais a base de proteínas e betacaroteno. Esse tratamento dietético, associado ao tratamento médico geral, foi suficiente para reverter os quadros de xerose conjuntival e corneal⁸¹. No Brasil, o consumo do fruto da palma de buriti (*Mauritia vinifera mart*), que é uma fonte rica de carotenóides, numa administração diária de 134 mg de Retinol Equivalente, durante 15 dias, foi seguido de reversão das evidências clínicas e bioquímicas da deficiência de vitamina A¹⁴. No entanto, estudos realizados na Indonésia não observaram uma elevação do *status* nutricional de vitamina A, conseqüente a um aumento do consumo de folhas verdes e/ou amarelas; por outro lado, os níveis séricos de retinol aumentaram substancialmente quando o betacaroteno purificado foi administrado através de um produto formulado⁸².

Prognóstico

A experiência clínica tem mostrado que o tratamento com vitamina A reverte o processo xeroftálmico, mantendo, entretanto, as cicatrizes nas áreas ulceradas^{12,13,38,40}.

Tem sido enfatizada a mortalidade extremamente elevada de crianças com xeroftalmia durante a permanência no âmbito hospitalar^{40,83}. Infelizmente, essa mortalidade continua elevada, inclusive, após a alta hospitalar. As estimativas são de que cerca de dois terços das crianças com cegueira parcial ou total devido à xeroftalmia morreram ao curso de alguns meses após a instalação da deficiência visual^{84,85}. Dentre os inúmeros fatores que poderiam contribuir para cifras tão elevadas destaca-se a rejeição familiar e social sofrida pelo cego, os distúrbios nutricionais e suas conseqüências provocadas pela dificuldade maior em se alimentar sozinho, além da maior exposição aos acidentes pela incapacidade de se proteger⁸⁵.

Conclusões

Existem evidências de deficiência de vitamina A entre crianças brasileiras, sobretudo em bolsões de pobreza, na

região semi-árida do Nordeste^{10-16,30}. O pediatra deve estar atento à ocorrência, ainda que esporádica, dos sinais e sintomas dessa deficiência¹³, bem como dos fatores de risco associados³¹. Face aos resultados que indicam reduções importantes na mortalidade e gravidade da morbidade na infância, torna-se imperativo incluir sempre a vitamina A na agenda das políticas públicas, visando melhorar a sobrevivência infantil.

Referências bibliográficas

1. Wolf G, Phil D. A historical note on the mode of administration of vitamin A for the cure of night blindness. *Am J Clin Nutr* 1978;31:290-2.
2. Gama Lobo M. Da ophthalmia brasileira. *Gazeta Méd Lisboa* 1865;16:430-4.
3. McCollum EV. The paths to the discovery of vitamin A and D. *J Nutr* 1967;91:11-6.
4. Gouveia H. Graefes. *Arch Clin Exp Ophthalmol* 1883;29:167. Apud: Coutinho R. O valor social da alimentação. 2ª ed. Rio de Janeiro: Livraria Agir; 1947.
5. Cunha E. Os sertões. 37ª ed. Rio de Janeiro: Livraria Francisco Alves; 1995.
6. Cavalcanti LR. Hemeralopia, manifestação de avitaminose observada entre os flagelados da seca do Nordeste. *Arq Brasil Neurol Psiquiat* 1934;17:16.
7. Castro J. Geografia da fome. 10ª ed. São Paulo: Editora Brasiliense; 1967.
8. Leão JV. A desnutrição no meio pré-escolar de Fortaleza. *Bol Inst Puericultura da Universidade do Brasil*. 1958;15:172-77.
9. Pereira, NDV, Abreu LV, Freusberg O. Observações clínicas em 64 crianças portadoras de hipovitaminose A. *Arq Catarinenses Med* 1966;1:1-11.
10. Santos LMP, Batista Filho M, Diniz AS. Epidemiologia da carência de vitamina A no Nordeste do Brasil. *Bol Sanit Panam* 1996;120:525-36.
11. Santos LMP, Dricot JM, Ascitti LS, Dricot D'Ans C. Xerophthalmia in the state of Paraíba, Northeast of Brazil: clinical findings. *Am J Clin Nutr* 1983;38:139-44.
12. Dricot D'Ans C, Dricot JM, Diniz AS, Mariath JRG, Santos LMP. Geographic distribution of xerophthalmia in the state of Paraíba, Northeast Brazil. *Ecol Food Nutr* 1988;22:131-8.
13. Araújo RL, Diniz AS, Santos LMP. Diagnóstico e evolução de casos de ceratomalácia e xeroftalmia J pediatr (Rio J.) 1984;57:419-24.
14. Mariath JGR, Lima MCC, Santos LMP. Vitamin A activity of buriiti (*Mauritia vinifera* Mart) and its effectiveness in the treatment and prevention of xerophthalmia. *Am J Clin Nutr* 1989;49:849-53.
15. McAuliffe J, Santos LMP, Diniz AS, Batista Filho M, Barbosa RCC. A deficiência de vitamina A e estratégias para o seu controle: um guia para as secretarias municipais de saúde. Fortaleza: Project HOPE; 1991.
16. Santos LMP, Assis AMO, Martins MC, Araújo MPN, Morris SM, Barreto ML. Situação nutricional e alimentar de pré-escolares no semi-árido da Bahia: II. Hipovitaminose A. *Rev Saúde Públ* 1996; 30:67-74.
17. IVACG / International Vitamin A Consultative Group. Guidelines for the development of a simplified dietary assessment to identify groups at risk for inadequate intake of vitamin A. Washington (DC): Nutrition Foundation; 1989.
18. Sommer A. Vitamin A deficiency and its consequences: a field guide to their detection and control. 3ª ed. Geneva: WHO; 1995.
19. Sivakumar B, Reddy V. Absorption of labeled vitamin A in children during infection. *Br J Nutr* 1972; 27:299-304.
20. Olson JA. The biological role of vitamin A in maintaining epithelial tissues. *Israel J Med Sci* 1972;8-9:1170-8.
21. Mahalanabis D, Simpson TW, Chakraborty ML, Ganguli C, Bhattacharjee AK, Mukherjee KL. Malabsorption of water miscible vitamin A in children with giardiasis and ascariasis. *Am J Clin Nutr* 1979;32:313-8.
22. Brown KH, Gilman RH, Khatun M, Ahmed G. Absorption of macronutrients from a rice-vegetable diet before and after treatment of ascariasis. *Am J Clin Nutr* 1980;33:1975-82.
23. Marinho HA, Shrimpton R, Giugliano R, Burini RC. Influence of enteral parasites on the blood vitamin A levels in pre-school children orally with retinol and/or zinc. *Eur J Clin Nutr* 1991;45:539-44.
24. Reddy V, Vijayaraghavan K, Mathur KK. Effect of deworming and Vitamin A administration on serum Vitamin A levels in pre-school children. *J Trop Pediatr* 1986;32:196-9.
25. Reddy V, Raghuramulu N, Arunjyoti, Shivaprakash M, Underwood B, et al. Absorption of vitamin A by children with diarrhoea during treatment with oral rehydration salt solution. *Bull WHO* 1986; 64:721-4.
26. Johnson EJ, Krasinski SD, Howard LJ, Alger SA, Dutta SK, Russell RM. Evaluation of Vitamin A absorption by using oil-soluble and water-miscible vitamin A preparations in normal adults and in patients with gastrointestinal disease. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:857-64.
27. Brooks HL Jr, Driebe WT Jr, Schemmer GG. Xerophthalmia and cystic fibrosis. *Arch Ophthalmol* 1990;108:354-7.
28. Underwood BA. Hipovitaminose A: epidemiologia de un problema de salud pública y estrategias para su prevención y control. *Bol Of Sanit Panam* 1994;117:469-505.
29. Olson JA. New approaches to methods for the assessment of nutritional status of the individual. *Am J Clin Nutr* 1982;35: 1166-8.
30. Flores H, Campos FACS, Araújo CRC, Underwood BA. Assessment of marginal vitamin A deficiency in Brazilian children using the relative dose response procedure. *Am J Clin Nutr* 1984; 40:1281-9.
31. World Health Organization. Indicators for assessing vitamin A deficiency and their application for monitoring and evaluating interventions programmes: Micronutrient Series. Geneva: WHO/ UNICEF; 1996.
32. Chandra RK, Vyas D. Vitamin A, immunocompetence and infection. *Food Nutr Bull* 1989;11:12-9.
33. Schmidt K. Antioxidant vitamins and beta-carotene: effects on immunocompetence. *Am J Clin Nutr* 1991;53 Suppl:383-5.
34. Rumore MM. Vitamin A as an immunomodulating agent. *Clin Pharm* 1993; 506-14.
35. Sommer A, West KP. Vitamin A deficiency: health, survival and vision. New York: Oxford University Press; 1996.
36. Wald G. The photoreceptor process in vision. *Am J Ophthalmol* 1955;40:18-41.
37. Underwood BA. Methods of assessment of vitamin A status. *J Nutr* 1990;120:1459-63.
38. Sommer A, Muhilal H, Tarwotjo I, Djunaedi E, Glover J. Oral versus intramuscular vitamin A in the treatment of xerophthalmia. *Lancet* 1980;1:557-9.

39. Sommer A, Green WR, Kenyon KR. Bitot's spots responsive and nonresponsive to vitamin A. *Arch Ophthalmol* 1981;99:2014-27.
40. Sommer A, Green WR, Kenyon KR. Clinic-histopathologic correlation in xerophthalmia ulceration and necrosis. *Arch Ophthalmol* 1982;100:953-63.
41. Vinton NE, Russel RM. Evaluation of a rapid test of dark adaptation. *Am J Clin Nutr* 1981;81:1961-6.
42. Fávoro RMD, Souza NV, Vannucchi H, Desai ID, Dutra de Oliveira JE, et al. Evaluation of rose Bengal staining test and rapid dark-adaptation test for the field assessment of vitamin A status of pre-school children in Southern Brazil. *Am J Clin Nutr* 1986;43:940-5.
43. Wittpenn JR, Tseng SCG, Sommer A. Detection of early xerophthalmia by impression cytology. *Arch Ophthalmol* 1986;104:237-9.
44. Natadisastra G, Wittpenn JR, West KP Jr, Muhilal H, Sommer A. Impression cytology for detection of Vitamin A deficiency *Arch Ophthalmol* 1987; 105:1224-8.
45. Amedee-Manesme O, Luzeau R, Carlier C, Ellrodt A. Simple impression cytology method for detecting vitamin A deficiency. *Lancet* 1987;30:1263.
46. Nathanail L, Powers HJ. Vitamin A status of young Gambian children: biochemical evaluation and conjunctival impression cytology. *Ann Trop Paediatr* 1992;12:67-73.
47. Carlier C, Moulia-Pelat JP, Ceccon JF, Mourey MS, Fall M, N'Diaye M, Amedee-Manesme O. Prevalence of malnutrition and vitamin A deficiency in the Diourbel, Fatick, and kaolack regions of Senegal: feasibility of the method of impression cytology with transfer. *Am J Clin Nutr* 1991;53:66-9.
48. Loerch JD, Underwood BA, Lewis KC. Response of plasma levels of vitamin A as an indicator of hepatic vitamin A reserves in rat. *J Nutr* 1979;109:778-86.
49. Amédée-Manesme O, Furr HC, Olson JA. The correlation between liver vitamin A concentrations in micro-(needle biopsy) and macrosamples of human liver specimens obtained at autopsy. *Am J Clin Nutr* 1984;39:315-9.
50. Morrow FD, Guerrero AM, Russell RM, Dallal G, Solomons NW. Test-retest reproducibility of the relative dose response for vitamin A status in Guatemalan adults: issues of diagnostic sensitivity. *J Nutr* 1990;120:745-50.
51. Tanumihardjo SA, Koellner PG, Olson JA. The modified relative dose-response assay as an indicator of vitamin A status in a population of well-nourished American children. *Am J Clin Nutr* 1990;52:1064-7.
52. Filteau SM, Morris SM, Abbot RA, Tomkins AM, Kirkwood B, Arthur P, Ross DA, Gyapong JO, Raynes JG. Influence of morbidity on serum retinol of children in a community-based study in Northern Ghana. *Am J Clin Nutr* 1993;58:192-7.
53. Olson JA, Grunning 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* 1984;39:903-10.
54. Coutoudis A Coovadia Hm, Broughton M, Salisbury RT, Elson I. Micronutrient utilization during measles treated with Vitamin A or placebo. *Int J Vit Nutr Res* 1991;61:199-204.
55. Stoltzfus RJ, Hakimi M, Miller KW, Rasmussen KM, Dawiesah S, Habicht JP, Dibley MJ. High dose vitamin A supplementation of breast-feeding Indonesian mothers: effects on the Vitamin A status of mother and infant. *J Nutr* 1993;123:666-75.
56. World Health Organization. Vitamin A supplements: a guide to their use in the treatment and prevention of vitamin deficiency and xerophthalmia. Geneva: WHO/UNICEF/IVACG; 1988.
57. Sommer A, Tarwotjo I, Djunaedi E, West KP, Loeden AA, Tilden R, Mele L. Impact of vitamin A supplementation on childhood mortality: a randomized controlled community trial. *Lancet* 1986;1: 1169-73.
58. Muhilal H, Permeisih D, Idjradinata YR, Muherdiyantiningsih, Karyadi D. Vitamin A fortified monosodium glutamate and health, growth and survival of children: a controlled field trial. *Am J Clin Nutr* 1988;48:1271-6.
59. Rahmathullah L, Underwood BA, Thulasiraj RD, Milton RC, Ramaswamy K, Rahmathullah R, Babu G. Reduced mortality among children in Southern India receiving a small weekly dose of vitamin A. *New Engl J Med* 1990;323:929-35.
60. West KP, Pokherel RP, Katz S, LeClerq SC, Khatry SK, Shrestha SR, Pradhan EK, Tielsch JM, Pandey MR, Sommer A. Efficacy of vitamin A in reducing child mortality in Nepal. *Lancet* 1991;338:67-71.
61. Daulaire NMP, Starbuck ES, Houston RM, Church MS, Stukel TA, Pandey MR. Childhood mortality after a high dose of vitamin A in a high risk population. *Br Med J* 1992;304:207-10.
62. Ghana Vast Study Team. Vitamin A supplementation in northern Ghana: effects on clinic attendance, hospital admissions, and child mortality. *Lancet* 1993;342:7-12.
63. Vijayaraghavan K, Radhaiah G, Prakasam BS, Sarma KVR, Reddy V. Effect of massive dose vitamin A on morbidity and mortality in Indian children. *Lancet* 1990;336:1342-5.
64. Herrera HG, Nestel P, El Amin A, Fawzi WW, Mohamed KA, Weld L Vitamin A supplementation and child survival. *Lancet* 1992;340:267-71.
65. Beaton GH, Martorell R, L'Abbé KA, Edmonston B, McCabe G, Rossi AC, Harvey B. La suplementación con vitamina A y la morbilidad infantil en los países en desarrollo. *Bol Of Sanit Panam* 1994;117:506-18.
66. Fawzi WW, Chalmers TC, Herrera MG, Mosteller F. Vitamin A supplementation and child mortality: a meta-analysis. *J Am Med Assoc* 1993;269:898-903.
67. Glasziou PP, Mackerras DEM. Vitamin A supplementation and infectious disease; a meta-analysis. *Br Med J* 1993; 306:366-70.
68. Barreto ML, Santos LMP, Assis AMO, Araujo MP, Farenzena GJ, Santos PAB, Fiaconne RL. Effect of vitamin A supplementation on diarrhoea and acute lower-respiratory infection in young children in Brazil. *Lancet* 1994;344:228-31.
69. Abjeljaber MH, Monto AS, Tilden RL, Schork MA, Tarwotjo I. The impact of vitamin A supplementation on morbidity: a randomized community intervention trial. *Am J Public Health* 1991; 81:1654-6.
70. Rahmathullah L, Underwood BA, Thulasiraj RD, Milton RC. Diarrhoea, respiratory infections and growth are not affected by a weekly low-dose vitamin A supplement: a masked, controlled field trial in children in southern India. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:568-77.
71. Biswas ML, Biswas AB, Manna B, Bhattacharya SK, Dey R, Sarkar S. Effect of vitamin A supplementation on diarrhoea and acute lower respiratory tract infection in children. *Eur J Epidemiol* 1994;10:57-61.
72. Bhandari N, Bhan NK, Sazawal S. Impact of massive dose of vitamin A given to preschool children with acute diarrhoea on subsequent respiratory and diarrhoeal morbidity. *Br Med J* 1994; 309:1404-7.
73. Stansfield SK, Pierre-Louis M, Lerebours G, Augustin A. Vitamin A supplementation and increased prevalence of childhood diarrhoea and acute respiratory infections. *Lancet* 1993;341:578-82.
74. Arthur P, Kirkwood B, Ross D, Morris S, Gyapong J, Tomkins A, Addy H. Impact of vitamin A supplementation on childhood morbidity in northern Ghana [letter]. *Lancet* 1992;339:361-2.

75. Batista Filho M, Diniz AS. Combate as deficiências de micronutrientes no Brasil. *Revista do IMIP* 1993;7:121-5.
76. Assis AMO, Santos LMP, Prado MS, Martins MCM, Barreto ML. Tolerância à aplicação de megadoses de vitamina A associada à vacinação em crianças no Nordeste do Brasil. *Cad Saúde Públ* 2000;16:51-7.
77. Florentino RF, Tanchoco CC, Ramos AC, Mendonza ST, Natividad EP, Tango JBM, Sommer A. Tolerance of pre-schooler to two dosage strengths of Vitamin A preparation. *Am J Clin Nutr* 1990;52:694-700.
78. Francisco A, Hakraborty J, Chowdhury HR, Yunus, Baqui AH, Siddique AK, Sack RB. Acute toxicity of Vitamin A given with vaccines in infancy. *Lancet* 1993;342:526-7.
79. Dary O. Avances en el proceso de fortificación de azúcar con vitamina A en Centroamérica. *Bol Of Sanit Panam* 1994;117:529-37.
80. Carlier C, Coste J, Etchepare M, Periquet B, Amedee-Manesme O. A randomized controlled trial to test equivalence between retinyl palmitate and beta carotene for vitamin A deficiency. *Br Med J* 1993;307:1106-10.
81. Venkataswamy G, Krishnamurthy KA, Chandra P, Kabir AS, Pirie A. A nutrition rehabilitation centre for children with xerophthalmia. *Lancet* 1976;22:1120-2.
82. Pee S, West CE, Muhilal H, Karyadi D, Hautvast JG. Lack of improvement in vitamin A status with increased consumption of dark-green leafy vegetables. *Lancet* 1995;346:74-85.
83. McLaren DS, Shirajian E, Tchalian M, Houry G. Xerophthalmia in Jordan. *Am J Clin Nutr* 1965; 17:117-30.
84. Menon K, Vijayaraghavan K. Sequelae of severe xerophthalmia a follow-up study. *Am J Clin Nutr* 1980; 33:218-20.
85. Darnton-Hill I. Vitamin A deficiency in Bangladesh. *Health Policy Plann* 1988; 3:205-13.