



## ARTIGO ORIGINAL

**Vitamina A e retardo de crescimento intra-uterino***Vitamin A and intrauterine growth retardation*Patrícia HC Rondó<sup>1</sup>, Rebecca Abbott<sup>2</sup>, Andrew M Tomkins<sup>3</sup>**Resumo**

**Objetivos:** Comparar os níveis de vitamina A nos sangues materno e do cordão umbilical de 356 mães que geraram bebês com retardo de crescimento intra-uterino (RCIU) e 356 mães que geraram bebês adequados para a idade gestacional (AIG), identificar a possível associação entre os níveis de vitamina A e o RCIU e a correlação entre os níveis de vitamina A nos sangues materno e do cordão.

**Materiais e Métodos:** As mães incluídas no estudo foram recrutadas de 4 hospitais de Campinas, SP, onde em média 1350 bebês nascem ao mês. Os recém-nascidos foram classificados como tendo RCIU de acordo com a classificação de Lubchenco e a idade gestacional foi avaliada pelo método de Capurro. A concentração plasmática de vitamina A foi determinada pelo método de "high performance liquid chromatography" (HPLC).

**Resultados:** Uma maior porcentagem de bebês com RCIU-118/356 (33,1%) apresentou baixos níveis de vitamina A ( $\leq 0,70\mu\text{mol/l}$ ) no cordão, comparada a bebês AIG-52/356 (14,6%). Entretanto, porcentagens similares de mães de bebês com RCIU (1,1%) e mães de bebês AIG (1,4%) apresentaram baixos níveis de vitamina A.

**Conclusão:** Os resultados sugerem que a deficiência de vitamina A é provavelmente uma consequência, e não uma causa do RCIU. As explicações para os menores níveis de vitamina A no cordão de bebês com RCIU comparado aos bebês AIG são oferta inadequada de vitamina A pela mãe, baixo poder de ligação/ maior utilização/ e/ou armazenamento deficiente de vitamina A pelo feto.

*J. pediatr. (Rio J.). 1997; 73(5):335-339: vitamina A, retardo de crescimento intra-uterino, sangue do cordão umbilical, sangue materno.*

**Introdução**

De acordo com a meta-análise de Kramer<sup>1</sup> sobre os fatores determinantes do "baixo peso ao nascimento" -

**Abstract**

**Objectives:** Compare the levels of vitamin A in cord and maternal blood of 356 mothers who had intrauterine growth retarded babies (IUGR) and 356 mothers who had adequate for gestational age (AGA) babies, identify a possible relationship between vitamin A and IUGR, and evaluate the correlation between maternal and blood levels of vitamin A.

**Materials and Methods:** Mothers were recruited from 4 hospitals in Campinas, where an average of 1350 babies are born every month. Newborns were classified as being IUGR according to the Lubchenco classification. Gestational age of the newborns was evaluated by the Capurro method. Vitamin A was measured by high performance liquid chromatography (HPLC).

**Results:** More IUGR babies - 118/356 (33.1%) than AGA babies - 52/356 (14.6%) had low levels of vitamin A ( $\leq 0.70\mu\text{mol/l}$ ) in cord blood. However, the percentages of IUGR mothers (1.1%) with low levels of vitamin A were similar to AGA mothers (1.4%).

**Conclusion:** The results suggest that vitamin A is the result of being born small rather than vice-versa. The explanations for the lower cord levels of vitamin A in IUGR babies compared to AGA babies are: inadequate supply of vitamin A by the mother to the foetus, poor foetal binding, increased utilization of vitamin A by the foetus, and poor storage by the foetus.

*J. pediatr. (Rio J.). 1997; 73(5):335-339: vitamin A, intrauterine growth retardation, cord blood, maternal blood.*

BPN (RCIU e prematuridade), a deficiência de micronutrientes é, provavelmente, um dos fatores associados com o RCIU.

A importância da vitamina A no crescimento e diferenciação celulares está bem estabelecida<sup>2</sup>. Entretanto, poucos estudos tem avaliado a associação entre baixas concentrações de vitamina A no cordão umbilical e crescimento anormal do feto<sup>3-7</sup>. Em populações em que a deficiência de vitamina A é endêmica, existe uma correlação entre os níveis de vitamina A no cordão umbilical e na mãe. Em populações em que a deficiência de vitamina A tem baixa prevalência, essa correlação não existe. As razões dessa discrepância não estão bem compreendidas.

1. Professora Doutora do Departamento de Nutrição, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo.

2. Research Fellow of the Centre for International Child Health, Institute of Child Health, University of London.

3. Director of the Centre for International Child Health, Institute of Child Health, University of London.

Trabalho financiado pela instituição inglesa "Overseas Development Agency" - ODA.

Trabalho apresentado pela autora principal no XVII Meeting of the International Vitamin A Consultative Group (IVACG), na cidade da Guatemala, Guatemala, 18-22 de Março de 1996, com financiamento da FAPESP.

As vitaminas lipossolúveis tendem a se encontrar em níveis mais baixos no feto que na mãe, enquanto que as vitaminas hidrossolúveis tendem a se encontrar em níveis mais altos no feto. As diferenças nos mecanismos de transporte entre as vitaminas hidro e lipossolúveis são, provavelmente, resultado das características químicas e da concentração materna dessas vitaminas. A proporção entre as concentrações materna e fetal da vitamina A é equivalente a 2:1<sup>8</sup>. Na presença de níveis marginais ou deficientes de vitamina A, as concentrações dessa vitamina no feto ou no cordão são mantidas em níveis normais ou podem mesmo exceder os níveis maternos de vitamina A<sup>9</sup>.

A concentração plasmática de retinol (vitamina A pré-formada) tende a diminuir durante a gestação, seguida por um rápido aumento durante o puerpério<sup>9-11</sup>. Estudos realizados em gestantes com cegueira noturna e dificuldade de acomodação ao escuro revelam resolução espontânea desses sintomas imediatamente após o parto<sup>12,13</sup>, sugerindo um mecanismo fisiológico de adaptação, que permite que uma maior quantidade da proteína RBP (retinol-binding-protein) seja liberada na circulação sanguínea.

Existem no mínimo 4 fatores que poderiam afetar a concentração de vitamina A no cordão umbilical: depósito inadequado de vitamina A no fígado materno, dificuldade para mobilização de vitamina A do fígado materno (como resultado de síntese diminuída do RBP, ou deficiência de zinco), maior utilização de vitamina A durante a gestação (como resultado de infecção materna) e dificuldade de transporte de vitamina A através da placenta (como nas síndromes de insuficiência placentária)<sup>14-20</sup>.

Considerando-se a inexistência de estudos epidemiológicos relacionando os níveis de vitamina A maternos e no cordão umbilical de recém-nascidos com RCIU e AIG, o presente estudo se propôs a tal finalidade.

### Pacientes e métodos

Um estudo caso-controle, parte de uma extensa pesquisa sobre os fatores de risco para o RCIU<sup>21</sup>, avaliou a relação entre os níveis de vitamina A no sangue materno e no sangue do cordão de 712 pares de mães e bebês com RCIU e AIG. A deficiência de vitamina A ( $\leq 0,70\mu\text{mol/l}$  ou  $\leq 20\mu\text{g/dl}$ )<sup>22</sup> foi considerada como um provável fator de risco para o RCIU. O cálculo da amostra a ser estudada seguiu as recomendações de Schlesselman<sup>23</sup> e baseou-se na prevalência da deficiência de vitamina A em uma população brasileira adulta não gestante<sup>24</sup>, devido à inexistência de estudos nacionais envolvendo gestantes.

Os dados deste estudo foram coletados entre Março de 1991 e Janeiro de 1992 em 4 hospitais de Campinas, SP, onde uma média de 1350 bebês nascem por mês, com uma prevalência de 9,0% de BPN ( $< 2,5\text{kg}$ ).

As mães foram selecionadas nos primeiros 10 minutos após o parto, de acordo com o peso dos respectivos recém-nascidos (RN). O primeiro bebê AIG a nascer após um bebê

com RCIU era selecionado como controle. Somente as mães beneficiadas pelo SUS eram incluídas no estudo. Foram excluídas as mães que geraram gemelares e prematuros, ou as mães cujas amostras sanguíneas eram hemolisadas ou ictericas.

As amostras sanguíneas maternas e do cordão umbilical foram colhidas através de tubos heparinizados a vácuo ("vacutainers for trace element analysis", Becton Dickinson). Os tubos eram envoltos em papel alumínio, identificados e mantidos por um período máximo de 6 horas a temperatura de 8°C. Após isso, o sangue era centrifugado e o plasma conservado em nitrogênio líquido a uma temperatura de aproximadamente -270°C. Em um período máximo de 6 meses os níveis plasmáticos de vitamina A (retinol) das 1424 amostras foram determinados pelo método de "high performance liquid chromatography" (HPLC)<sup>25</sup>, no Laboratório de Bioquímica do Institute of Child Health, University of London. Por razões técnicas, e com a finalidade de comparar nossos resultados com os de outros estudos, uma mistura de sangue arterio-venoso foi utilizada para determinação dos níveis de retinol.

A idade gestacional e a antropometria dos RNs foram determinadas entre 12 a 48 horas do nascimento. A antropometria materna e uma amostra de sangue materno foram coletadas entre 12-72 horas do nascimento.

Os RNs eram classificados como tendo RCIU se o peso dos mesmos estivesse abaixo do percentil 10 da curva de peso ao nascimento por idade gestacional de Lubchenco (específica por sexo)<sup>26</sup> e AIG se o peso ao nascimento fosse maior ou igual o percentil 10 e menor ou igual o percentil 90. Os RNS com idade gestacional  $\geq 37$  semanas e  $\leq 42$  semanas eram considerados "a termo" e incluídos no estudo. O peso dos RNs era determinado dentro dos primeiros 10 minutos do parto por uma balança digital (Sohnle multina plus, modelo 8310), com uma precisão de 10g. A idade gestacional e a antropometria dos RNs eram determinadas pelo mesmo pediatra para aumentar a confiabilidade. A idade gestacional dos RNs era avaliada entre 12-48 horas do nascimento pelo método de Capurro<sup>27</sup>. As medidas antropométricas dos RNs eram avaliadas de acordo com as recomendações de Jelliffe e Cameron<sup>28,29</sup>. Todas as medidas antropométricas neonatais eram feitas em duplicata e os valores apresentavam uma variação de no máximo 2% em todas as medidas.

Na análise estatística foram utilizados o teste t de Student, teste do qui-quadrado e de regressão (EPI-INFO\*), com a finalidade de comparar os níveis de vitamina A no sangue materno e no sangue do cordão umbilical de bebês com RCIU e bebês AIG, identificar a possível associação entre os níveis de vitamina A e o RCIU e avaliar a correlação entre os níveis de vitamina A no sangue materno e do cordão.

\* Centers for Disease Control, USA, and The Global Programme on Aids, WHO, Switzerland. USD, Incorporated, 2075A West Park Place, Stone Mountain, GA 30087, USA.

Um consentimento por escrito foi obtido de todos os indivíduos, e o protocolo do estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética dos 4 hospitais de Campinas.

## Resultados

O peso médio ao nascimento dos bebês com RCIU foi de 2.464,94g (DP=197,08) e dos bebês AIG foi de 3.428,76g (DP=334,43). A idade gestacional média, em semanas completas de gestação, para os bebês com RCIU foi de 40,14 semanas (DP=1,07) e para os AIG foi de 40,64 (DP=0,99)<sup>21</sup>.

De acordo com a Tabela 1, uma maior porcentagem de bebês com RCIU\*\* - 118/356 (33,1%) apresentou baixos níveis de vitamina A no cordão umbilical  $\leq 0,70$ umol/l em relação aos bebês AIG - 52/356 (14,9%) (OR = 2,90 [IC = 1,97-4,28];  $p < 0,001$ ). Os níveis médios de vitamina A no cordão foram equivalentes a 0,88umol/l para os bebês com RCIU e 1,04umol/l para os bebês AIG ( $p < 0,001$ ).

Praticamente todas as mães tiveram níveis normais de vitamina A ( $> 0,70$ umol/l ou  $> 20$ ug/dl), com uma porcentagem de aproximadamente 10% das mães (72/712) apresentando níveis marginais (0,71-1,05umol/l). Os níveis médios maternos de vitamina A foram 1,75umol/l para as mães de bebês com RCIU e 1,67umol/l para as mães de bebês AIG ( $p = 0,05$ ).

## Discussão

O RCIU, com suas repercussões na morbi-mortalidade perinatal e neonatal, constitui uma prioridade de Saúde Pública no Brasil.

Entre os muitos fatores associados com o RCIU, a deficiência de micronutrientes (como a vitamina A) vem ganhando importância crescente nos últimos anos.

No entanto, a deficiência de vitamina A não se caracterizou como sendo um problema endêmico na população investigada. Na realidade, os níveis plasmáticos de vitamina A nas mães incluídas em nosso estudo foram similares aos das mães de estudos realizados na França<sup>4</sup> e na Inglaterra<sup>30</sup>.

Como descrito anteriormente na literatura<sup>8</sup>, os níveis médios de vitamina A maternos eram duas vezes maiores que os níveis no cordão umbilical. Não houve diferença entre os níveis plasmáticos de vitamina A entre as mães que geraram bebês com RCIU e bebês AIG. Na realidade os níveis médios plasmáticos de vitamina A foram maiores para as mães que geraram bebês com RCIU em relação às mães com bebês AIG ( $p = 0,05$ ).

Existem no mínimo 4 explicações para os níveis mais baixos de vitamina A no cordão de bebês com RCIU comparados com bebês AIG: oferta inadequada de vitamina A pela mãe, baixo poder de ligação de vitamina A pelo

**Tabela 1** - Níveis plasmáticos de vitamina A no cordão e nas mães de bebês com RCIU e de bebês AIG (Campinas, 1991)

|  | RCIU %<br>(n = 356)        | AIG %<br>(n = 356)        | OR* (95% IC*)    | significado estatístico - P<br>(testes X <sup>2</sup> e t)* |
|--|----------------------------|---------------------------|------------------|---|
| <b>- Vitamina A no cordão (umol/l)</b> |                            |                           |                  |   |
| $\leq 0,70$                            | 33,1                       | 14,6                      | 2,90 (1,97-4,28) | $< 0,001$   |
| $> 0,70$                               | 66,9                       | 85,4                      | 1,00             |   |
|  | média = 0,88<br>DP = 0,36  | média = 1,04<br>DP = 0,35 |                  | $< 0,001$   |
| <b>- Vitamina A materna (umol/l)</b>   |                            |                           |                  |   |
| $\leq 0,70$                            | 1,1                        | 1,4                       | 0,80 (0,18-3,47) |   |
| 0,71-1,05                              | 10,4                       | 10,1                      | 1,03 (0,62-1,72) | 0,90  |
| $> 1,05$                               | 88,5                       | 88,5                      | 1,00             |   |
|  | média = 1,75<br>DP* = 0,60 | média = 1,67<br>DP = 0,58 | $< 0,05$         |   |

\* Abreviações: testes X<sup>2</sup> e t - testes do qui-quadrado e do t; OR - "odds ratio" (razão dos produtos cruzados); IC - intervalo de confiança; DP - desvio padrão.

Os níveis médios de vitamina A no cordão umbilical para ambos os bebês AIG e com RCIU eram aproximadamente 2 vezes menores que os níveis médios maternos de vitamina A. Não houve correlação entre os níveis de vitamina A no cordão e no sangue materno ( $r = - 0,01$ ).

feto, maior utilização de vitamina A pelo feto e armazenamento deficiente de vitamina A pelo fígado fetal. A causa mais provável dos baixos níveis de vitamina A no recém-nascido com RCIU é a "oferta inadequada de vitamina A pela mãe", secundária a um comprometimento da circulação utero-placentária, ocasionando um prejuízo no transporte de nutrientes através da placenta<sup>31</sup>. As lesões placentárias em recém-nascidos com RCIU geralmente são exten-

\*\* As distribuições do peso ao nascimento e da IG dos bebês com RCIU e AIG encontram-se no apêndice.

sas e inespecíficas<sup>32-34</sup>. O “baixo poder de ligação de vitamina A pelo feto” é a segunda explicação. Vários estudos<sup>15,35,36</sup> indicam que 90% da vitamina A fetal é transportada no plasma por um complexo protéico-protéico envolvendo RBP e pré-albumina. O complexo RBP-pré-albumina serve para solubilizar a molécula de retinol (que é insolúvel em água) e para prevenir a filtração glomerular de RBP, evitando a perda de RBP pela urina. Se o RN possuir baixos níveis dessas proteínas, a vitamina A não poderá ser captada pelo fígado, resultando em níveis baixos de vitamina A plasmática. Uma terceira explicação - “maior utilização de vitamina A pelo feto” - está relacionada com a presença de infecções intra-útero, que podem ocasionar um maior consumo de vitamina A pelo feto<sup>11</sup>. Ambas as infecções agudas e crônicas aceleram o catabolismo e a excreção de vitamina A. Embora não haja estudos relacionando a infecção intra-útero com os níveis fetais de vitamina A, um estudo envolvendo pré-escolares confirmou que um processo infeccioso pode acelerar a depleção das reservas hepáticas de vitamina A<sup>37</sup>. Uma quarta explicação, “armazenamento de vitamina A pelo fígado fetal”, está relacionada com a presença de anormalidades na estrutura e função do fígado de bebês com RCIU. Essas alterações podem estar associadas à depleção das células do fígado (“stellate cells”) que armazenam a vitamina A. Em estudos com animais<sup>32</sup>, existem evidências de que a anóxia pode causar uma redução no peso do fígado e no número total de células.

De acordo com os 4 mecanismos discutidos acima, os resultados apresentados neste estudo sugerem que os RNs com RCIU possuem níveis baixos de vitamina A (independentemente dos níveis maternos) em consequência do RCIU, e não propriamente como uma causa do mesmo.

Portanto, seria muito interessante a realização de estudos epidemiológicos experimentais de suplementação com vitamina A em crianças com RCIU, avaliando-se o impacto da suplementação na morbidade, mortalidade e desenvolvimento neurocognitivo dessas crianças.

### Agradecimentos

Os autores deste artigo agradecem ao Dr. Fernando Pavani, Dr. Roberto Franco do Amaral, Dr. Arthur Almeida, Prof. Dr. A Barros, Dr. Gustavo de Sousa, Dr. Gilberto Fernandes, Dr. Fernando Facchini, Dra. Dulce Telini, Dr. Francisco Prota, Dr. Sergio Bezerra e Dr. José Reis, da Maternidade de Campinas, ao CAISM (Universidade Estadual de Campinas), ao Hospital Celso De Pierro (Pontifícia Universidade Católica de Campinas) e ao Hospital Albert Sabin pelo privilégio de poder desenvolver este trabalho nesses hospitais. Os autores são imensamente gratos à pediatra Dra. Ivana Feliz Augusto e às enfermeiras Rosa Maria Vieira de Carvalho, Miriam Kubo e Sergia Haddad pelo excelente trabalho desenvolvido nas avaliações da antropometria/idade gestacional dos recém-nascidos, cole-

ta de amostras sanguíneas e de uma série de outros dados das puérperas e dos recém-nascidos nos 4 hospitais. Sem a participação das profissionais acima citadas, este estudo não teria sido viável.

### Referências bibliográficas

1. Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull WHO* 1987; 65: 663-737.
2. Porter SB, Ong DE, Chytil F. Vitamin A status affects chromatin structure. *Int J Vitam Nutr Res* 1985; 56: 11-20.
3. Shah RS, Rajalakshmi R. Vitamin A status of the newborn in relation to gestational age, body weight, and maternal nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 794-800.
4. Navarro J, Bourgeay CM, Desquilbet M, Herve F, Lallemand D. The vitamin status of LBW infants and their mothers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3: 744-748.
5. Hussein L, El-Shawarby O, Elnaggar B, Abdelmegid A. Serum vitamin A and carotene concentrations among Egyptian fullterm neonates in relation to maternal status. *Int J Vitam Nutr Res* 1988; 58: 139-145.
6. Shirali GS, Oelberg DG, Mehta KP. Maternal-neonatal serum vitamin A concentrations. *J Pediatr Gastr Nutr* 1989; 9: 62-66.
7. Neel NR, Alvarez JO. Chronic fetal malnutrition and vitamin A in cord serum. *Eur J Clin Nutr* 1990; 44: 207-212.
8. King JC. Vitamin requirements during pregnancy. In: Nutrition in pregnancy. Proceedings of the Tenth Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London, eds. DM Campbell and MDG Gillmer, 1983: 33-45.
9. Venkatachalam PS, Belavady B, Gopalan C. Studies on vitamin A nutritional status of mothers and infants in poor communities of India. *Trop Pediatr* 1962; 61: 262-268.
10. Dostalova L. Vitamin status during puerperium and lactation. *Ann Nutr Metab* 1984; 28: 385-408.
11. Newman V. Vitamin A and breastfeeding: a comparison of data from developed and developing countries. US Agency for International Development Office of Nutrition. San Diego: Wellstart, 1993.
12. Dixit DT. Night-blindness in third trimester of pregnancy. *Ind J Med Res* 1966; 54: 791-795.
13. Bates & Powers. Studies on micronutrient intakes and requirements in the Gambia. *J Hum Nutr Diet* 1989; 2: 117-124.
14. Lewis JM, Bodansky O, Lillienfeld MCG, Scheneider H. Supplements of vitamin A and carotene in the blood of mothers and newborn infants. *Am J Dis Child* 1947; 73: 143-147.
15. Surks MI, Oppenheimer JH. Postoperative changes in the concentration of thyroxine-binding prealbumin and serum free thyroxine. *J Clin Endocr* 1964; 24: 794-802.
16. Arroyave G. Interrelations between protein and vitamin A and metabolism. *Am J Clin Nutr* 1969; 22: 1119-1128.
17. Ingenbleek Y, Schriek HVD, Nayer PD, Visscher MD. The role of retinol-binding protein in Protein Caloric Malnutrition. *Metabolism* 1975; 24: 633-641.
18. Ismadi SD, Olson JA. Vitamin A transport in human fetal blood. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 967-972.
19. Pitt GAJ. The assessment of vitamin A status. *Proc Nutr Soc* 1981; 40: 173-178.

20. Tomkins A, Hussey G. Vitamin A, immunity and infections. *Nutr Res Rev* 1989; 2: 17-28.
21. Rondó PHC. The influence of maternal nutritional factors on intrauterine growth retardation. London, 1993. (PhD thesis, Institute of Child Health, University of London).
22. WHO. Global prevalence of vitamin A deficiency. MDIS Working Paper n° 2. WHO / Nutrition Unity / 1995, 3.
23. Schlesselman JJ. Case-control studies: design, conduct, analysis. New York: Oxford University Press, 1ª ed., 1982.
24. Roncada MJ, Wilson D, Okani ET, Amino S. Prevalência de hipovitaminose A em pré-escolares de município da área metropolitana de São Paulo, Brazil. *Rev Saúde Pública* 1984; 18: 218-24.
25. Thurnham DI, Smith E, Flora PS. Concurrent liquid chromatography assay of retinol, alpha tocopherol, beta carotene, alpha lycopene, and beta cryptoxantin in plasma, with tocopherol acetate as internal standard. *Clin Chem* 1988; 34: 377-381.
26. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birthweight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963; 32: 793-800.
27. Capurro H, Konichezky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr* 1978; 93: 120-122.
28. Jelliffe DB, Jelliffe EFP. Community nutritional assessment with special reference to less developed countries, 2ª ed. London: Oxford University Press, 1989.
29. Cameron N. The measurement of human growth, 1ª ed. London: Croom Helm, 1984.
30. Gal I, Parkinson CE. Effects of nutrition and other factors on pregnant women's serum vitamin A levels. *Am J Clin Nutr* 1974; 27: 688-695.
31. Rosso P. Nutrition and metabolism, mother and fetus, 1ª ed. Oxford: Oxford University Press, 1990.
32. Assche FAV, Robertson WB. Fetal growth retardation, 1ª ed. London: Churchill Livingstone, 1981.
33. Lin Chin-Chu, Evans MI. Intrauterine growth retardation: pathophysiology and clinical management, 1ª ed. New York: McGraw Hill, 1984.
34. Gross TL, Sokol RJ. Intrauterine growth retardation. A practical approach, 1ª ed. USA: Year Book Medical Publishers, 1989.
35. Goodman De Witt S. Vitamin A and retinoids in health and disease. *N Engl J Med* 1984; 310: 1023-1031.
36. Shenai JP. Vitamin A metabolism in the preterm infant. In: *Textbook of gastroenterology and nutrition in infancy*. Lebenthal E, ed. 2ª ed. New York: Raven Press, 1989. p. 367-375.
37. Campos FACS, Flores H, Underwood BA. Effect of an infection on vitamin A status of children as measured by the relative dose response (RDR). *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 91-94.

## Endereço para correspondência:

Dra. Patrícia H.C. Rondó  
Depto. de Nutrição - Faculdade de Saúde Pública  
Universidade de São Paulo  
Av. Dr. Arnaldo 715 - CEP 01246-904 - São Paulo - SP  
Fone/Fax: (011) 852.6748