

Níveis plasmáticos de vitamina A e os resultados obstétricos e perinatais em gestantes portadoras do vírus da imunodeficiência humana (HIV)

Patrícia El Beitune, Geraldo Duarte, Hélio Vannucchi, Silvana Maria Quintana, Ernesto Antonio Figueiró-Filho, Edson Nunes de Moraes, Antonio Alberto Nogueira

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo (HC-FMRPUSP)

RESUMO. Avaliar os níveis plasmáticos de vitamina A e a sua associação com os resultados obstétricos e perinatais em gestantes portadoras do HIV. Estudo observacional e prospectivo realizado no Setor de Doenças Infecto-Contagiosas em Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, envolvendo 57 gestantes divididas em 3 grupos: Grupo 1, com 12 gestantes normais, foi o grupo controle; Grupo 2, com 20 gestantes portadoras do HIV, utilizando AZT; e Grupo 3, com 25 gestantes portadoras do HIV, usando terapia combinada contendo AZT, 3TC e nelfinavir. A avaliação do nível plasmático de vitamina A foi realizada em três períodos equidistantes durante a gestação e no puerpério imediato. Avaliou-se também os níveis dessa vitamina e da hemoglobina no sangue do cordão umbilical. Foram aferidos dados antropométricos maternos, neonatais, assim como a contagem de linfócitos TCD₄ e carga viral do HIV durante a gestação. Níveis plasmáticos reduzidos de vitamina A foi observada no grupo 1(25%), no grupo 2(29,4%) e no grupo 3(28,6%). Não se observou associação entre os níveis plasmáticos de retinol materno e a duração da gestação em gestantes do grupo 2 e 3. Nos grupos 1 e 3 observou-se associação entre a concentração materna do retinol e a hemoglobina do RN ($p=0,05$). De maneira distinta ao grupo controle, não se observou associação entre os níveis de retinol do cordão umbilical e o peso do recém-nascido em gestações do Grupo 2, enquanto uma tendência a essa associação foi observada em gestações do Grupo 3 ($p=0,06$). Verificou-se alta prevalência de hipovitaminose A na população deste estudo, independente do esquema anti-retroviral utilizado.

Palavras-chaves: Anti-retroviral, deficiência, HIV, gestação, vitamina A.

INTRODUÇÃO

A relação entre os fatores nutricionais e a resistência a infecções é sugerida há muito tempo, porém há apenas duas décadas tem sido realizados estudos sistematizados sobre esse tópico (1, 2). A avaliação da hipovitaminose A tem sido um importante objetivo dos serviços de saúde pública, acometendo significativa porcentagem das populações de países em desenvolvimento. Atualmente, existem 60 países onde a

SUMMARY. Serum vitamin A during pregnancy and effects on obstetrics and perinatal outcomes in HIV infected pregnant women. To evaluate serum vitamin levels and its association with obstetrics and perinatal results in HIV infected pregnant women. Observational and prospective study carried out at Division of Infectious-Contagious Diseases in Gynecology and Obstetrics of the University Hospital, Medicine School of Ribeirão Preto, University of São Paulo, involving 57 pregnant women divided into 3 groups: Group 1, with 12 normal pregnant women, it was the control group; Group 2, with 20 HIV infected pregnant women, using ZDV; and Group 3, with 25 HIV infected pregnant women, using therapy I contend ZDV, 3TC and nelfinavir. The evaluation of the serum vitamin level was obtained three times during pregnancy at equidistant time intervals and in the immediate period after birth. We also evaluated the levels of this vitamin and the hemoglobin in the blood of the umbilical cord. We obtained maternal and newborn infant anthropometric data, as well as the counting of lymphocyte TCD₄ and viral load of the HIV during the pregnancy. Reduced serum vitamin levels were observed in the Group 1(25%), the Group 2(29,4%) and the Group 3(28,6%). Association was not observed between serum levels of maternal retinol and the duration of the gestation in groups 2 and 3. In groups 1 and 3, an association was observed between the maternal concentration of retinol and the newborn hemoglobin ($p=0,05$). In distinct way to the Control group, association was not observed between the retinol levels of the umbilical cord and the weight of the newborn in gestations of Group 2, while a trend to this association was observed in gestations of Group 3 ($p=0,06$). We observed high prevalence of hipovitaminosis A in the population of this study, regardless of antiretroviral scheme used.

Key words: Antiretroviral, deficiency, HIV, pregnancy, vitamin A.

hipovitaminose A é um importante problema de saúde pública, estando o Brasil incluído no referido grupo (3, 4).

Entre as inúmeras funções da vitamina A no organismo, destaca-se a sua proteção orgânica contra infecções, notadamente a redução das taxas de mortalidade materna relacionadas à gravidez (5, 6) e à infecção pelo HIV, ou vírus da imunodeficiência humana (7). Estudos conduzidos no início dos anos 60 na Índia identificaram a gestação como um período de vulnerabilidade para o desenvolvimento de

deficiência de vitamina A. No entanto, o impacto dessa deficiência para a saúde da mulher durante o ciclo gravídico-puerperal foi avaliado somente na década passada (8).

Durante a gestação se aceita que a hipovitaminose A apresente associação com imunodepressão, síndromes hipertensivas da gravidez, trabalho de parto pré-termo, baixo peso ao nascimento e com o aumento da suscetibilidade perinatal a infecções (7-11). No entanto, em pacientes portadoras da infecção pelo HIV, ainda se desconhece a real influência dos fatores nutricionais sobre o prognóstico da infecção. A possível intersecção entre hipovitaminose A e infecção pelo HIV tem sido verificada tanto no aumento de infecção sintomática pelo HIV em adultos quanto no incremento das taxas de transmissão vertical (7,12). Outros trabalhos, entretanto, não confirmam essas assertivas (13-15).

Há algum tempo tem-se a tendência de valorizar as deficiências nutricionais com a avaliação isolada dos níveis plasmáticos dos nutrientes. Os níveis sanguíneos classificados como convencionalmente baixos podem ser indicadores de risco de deficiência, entretanto a utilização exclusiva do indicador bioquímico como sinalizador de deficiência é freqüentemente insuficiente, visto que os indicadores classicamente empregados para detecção da hipovitaminose A são melhor avaliados no seu conjunto e incluem: os indicadores dietéticos, bioquímicos, fisiológicos, histológicos e clínicos atribuídos à determinada condição (16).

O presente estudo teve como objetivos avaliar prospectivamente um indicador bioquímico de deficiência de vitamina A, os níveis plasmáticos dessa vitamina, e a sua associação com os resultados obstétricos e perinatais durante a gestação de mulheres normais e portadoras do HIV. A presente casuística também objetivou avaliar a associação entre os níveis plasmáticos de vitamina A e dados imunológicos maternos e as repercussões do uso de anti-retrovirais sobre os níveis plasmáticos dessa vitamina e sobre a hemoglobina no sangue do cordão umbilical ao nascimento.

MATERIAL E METODOS

Amostra

Foi delineado estudo observacional, longitudinal e prospectivo (17), realizado no Setor de Moléstias Infecto-Contagiosas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), Brasil no período de setembro de 2001 a março de 2003. Selecionou-se inicialmente 65 gestantes, excluindo-se posteriormente oito gestantes por não cumprirem com os critérios metodológicos estipulados. Dessa forma, o estudo foi realizado com 57 gestantes entre 16 e 43 anos, com gestação de feto único, independente de raça ou paridade, não-portadora de insuficiência renal ou hepática. Dessas pacientes, 45 gestantes eram portadoras do HIV. As outras 12 gestantes

foram categorizadas como grupo controle (clínica e laboratorialmente normais) e foram selecionadas no Setor de Pré-Natal de Baixo Risco do HCFMRP-USP. Todas as pacientes forneceram o seu consentimento pós-informado para integrarem o estudo, o qual foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP.

Havendo a detecção de indicadores de risco bioquímico de deficiência de vitamina A, a paciente foi assistida conjuntamente com profissionais da infectologia, obstetrícia e da nutrologia. A manutenção ou exclusão da paciente dos grupos de estudo dependeu de ampla discussão entre os profissionais das três áreas com o envolvimento da gestante, pesando-se os riscos-benefícios da manutenção da inclusão da gestante no estudo. Ficou estipulado, previamente à inclusão no estudo de que se houvesse a presença de sinais e sintomas de deficiência de vitamina A (18) e a necessidade de alguma intervenção (suplementação vitamínica), a paciente seria avaliada em um grupo à parte do grupo principal de pesquisa.

Selecionaram-se as pacientes portadoras do HIV (gestantes com exames imunoenzimáticos positivos contra o HIV em duas amostras séricas distintas, confirmados pelo Western-Blot) sem uso prévio de medicações anti-retrovirais nos 6 meses que antecederam a inclusão no estudo. O grupo controle foi designado grupo 1 e formado por 12 gestantes. As gestantes portadoras do HIV foram subdivididas em dois grupos designados: grupo 2 e grupo 3. O Grupo 2 foi composto de 20 gestantes portadoras do HIV e que preenchiam os requisitos para uso profilático do AZT ($CD_4 > 500$ células/ml e/ou $CV < 1.000$ cópias/ml). O Grupo 3 foi composto por 25 gestantes portadoras do HIV com indicação clínica e/ou laboratorial ($CD_4 < 500$ células/ml) para receberem terapia anti-retroviral tríplice (zidovudina + lamivudina + nelfinavir). Estes critérios são os critérios estabelecidos pelo Perinatal HIV Guidelines Working Group Members quanto ao uso de terapia anti-retroviral na gestante (19).

As dosagens orientadas para o grupo 2 foi zidovudina 300mg/dose em duas tomadas diárias. Para o grupo 3, que utilizou esquemas antiretrovirais combinados, utilizou-se zidovudina 300 mg, lamivudina 150mg e nelfinavir 1250 mg em duas tomadas diárias.

Experimentos

As amostras sanguíneas para dosagens plasmáticas de vitamina A foram obtidas em três oportunidades ao longo da gestação: entre a 12^a-20^a semanas; entre a 21^a-28^a semanas e entre a 29^a-36^a semanas de gestação. A última coleta foi realizada no puerpério imediato (nas primeiras 24 horas pós dequitação placentária). Adicionalmente, foi realizada coleta do sangue do cordão umbilical para essa avaliação e para a dosagem da hemoglobina do recém-nascido.

As amostras plasmáticas foram coletadas em ambiente com

luminosidade reduzida e foram obtidos 5 ml de sangue das gestantes selecionadas em tubos heparinizados recobertos para evitar-se a influência luminosa direta sobre o retinol. As amostras foram centrifugadas a 3.000 rpm, em rotor tamanho 18 perfazendo um RCF (força centrífuga relativa) de 1884g durante 10 minutos. O plasma obtido foi então acondicionado sob refrigeração a -70°C até o processamento das amostras. A análise foi realizada por espectrofotometria, com leitura em comprimento de onda de 620 nm, segundo técnica preconizada por Neeld & Pearson (20), dosado no Spektralphotometer PM6 da Zeiss West Germany.

Adicionalmente, durante o pré-natal foram aferidos os níveis da carga viral e da contagem dos linfócitos TCD₄. Essas variáveis foram obtidas em dois momentos durante a gestação, a 1ª coleta foi obtida entre 12-20 semanas e a 2ª coleta no período entre 32-38 semanas. Foram obtidos também os dados antropométricos maternos (massa corpórea e ganho de peso durante a gestação). Obteve-se, adicionalmente, dados do parto e do recém-nascido exemplificados pela idade gestacional, peso e índice de Apgar. O índice de Apgar avaliou 5 parâmetros, cada qual pontuado de 0 a 2 e detalhados em tônus muscular, pulso, irritabilidade reflexa, cor e respiração. Avaliou-se também a adequação antropométrica neonatal (21). Neste estudo, os valores de vitamina A abaixo de 20 $\mu\text{g/dl}$ foram considerados hipovitaminose (22).

Análise estatística

A variabilidade da vitamina A durante a gestação foi valorizada considerando-se a frequência encontrada, a mediana e a variação interquartil (respectivamente no 1º e 3º quartis). Foram utilizados os testes não paramétricos do qui-quadrado (X^2), Mann-Whitney, Wilcoxon, Kruskal-Wallis para comparações múltiplas, teste de Friedman para comparações múltiplas pareadas e o teste de correlação de Spearman. Considerou-se significativas as diferenças com $p < 0,05$. A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa computacional SPSS 10.0.

RESULTADOS

Os valores das medianas da idade materna (anos) das pacientes do Grupo 1 foi 22,5 anos com variação interquartil (p25-p75) de 6 anos. No Grupo 2 foi de 24 anos (7 anos) e no Grupo 3 foi de 27 anos (6 anos), não sendo detectada diferença estatística entre estas variáveis (Teste de Kruskal-Wallis: 3,975, $p=0,137$). Quanto à raça (branca e não branca), observou-se que 83%, 50% e 68% das gestantes respectivamente do grupo 1, 2 e 3, apresentaram cor branca (teste do X^2 : 3,845, $p=0,146$). A avaliação dos dados referentes ao tabagismo também não revelou diferenças significativas, observando-se que 91%, 60% e 80% das gestantes do Grupo 1, 2 e 3 respectivamente não eram tabagistas (teste do X^2 : 4,559, $p=0,10$). As medianas do IMC inicial do Grupo 1, 2 e 3 foi respectivamente 21,9kg/m², 24,3kg/m² e 22,6kg/m² (Teste de Kruskal-Wallis: 4,060, $p=0,13$). A avaliação do IMC ao término da gestação final também delineou distribuição uniforme entre os grupos 1, 2 e 3 com medianas de 25,5 kg/m², 27,7kg/m² e 26,5kg/m², respectivamente (Teste de Kruskal-Wallis: 2,723, $p=0,25$). Apesar do maior ganho de peso entre as gestantes do Grupo 1, não se observou diferenças entre as pacientes dos três grupos (teste de Kruskal-Wallis: 4,510, $p=0,10$).

Os dados relativos ao número de linfócitos T-CD₄⁺ (células/mm³) e da carga viral do HIV-1 (cópias/ml) encontram-se na Tabela 1. Conforme esperado, a carga viral, inicialmente elevada (14.370 cópias/ml) reduziu significativamente no grupo 3, chegando a 40 cópias/ml (Wilcoxon, Z:-4,372, $p<0,0001$). Os resultados mostram, diferenças significativas entre os grupos 2 e 3 (Mann-Whitney, Z:-4,953, $p=0,0001$). Quanto à contagem de linfócitos T-CD₄⁺, observou-se recuperação significativa nas pacientes do Grupo 3, inicialmente com mediana de 399 células/mm³, chegando a 543 células/mm³ no final da gestação. Comparando os Grupos 2 e 3, verificou-se diferença significativa destes números entre os dois grupos (Mann-Whitney, Z:-2,810, $p<0,0052$).

TABELA 1
Distribuição dos valores das medianas e do 1º e 3º quartis referentes à contagem de células T-CD₄ e carga viral das gestantes portadoras do HIV

Grupo	1ª CV (p25-p75)	2ª CV (p25-p75)	P	1º TD4 (p25-p75)	2º TCD4 (p25-p75)	p
2	860 (600-3.400)	278 (40-2.923)	0,028 ^b	692 (502-895)	660 (574-862)	0,502
3	14.370 (6.726-45.610)	40 (40-1.499)	0,0001 ^b	399 (297-494)	543 (377-689)	0,0001 ^b
p	0,0001 ^a	0,3738		0,0001 ^a	0,0052 ^a	

^a $p < 0,05$, Teste de Mann-Whitney ^b $p < 0,05$, Teste pareado de Wilcoxon CV= Carga viral

Os dados da CV são expressos em cópias/mL Os dados dos linfócitos TCD4 são expressos em células/mm³

1ª CV e 1º TCD4 = Realizado entre 12-20 semanas 2ª CV e 2º TCD4 = Realizado entre 32-38 semanas

Os resultados referentes à evolução dos níveis plasmáticos da vitamina A durante a gravidez das pacientes dos três grupos avaliados estão na Tabela 2. Observou-se redução da vitamina A ao longo da gestação nas pacientes dos grupos 1 e 2 apenas. No grupo 3, a redução verificada não se traduziu significativa (Teste de Friedman, $p=0,41$).

TABELA 2

Distribuição dos valores das medianas e 1º e 3º quartis das dosagens plasmáticas de vitamina A em quatro diferentes períodos gestacionais

Grupo	12-20sem (p25-p75)	21-28 sem (p25-p75)	29-36 sem (p25-p75)	Puerpério (p25-p75)	p
1	38 (33-40)	31,5 (28-39)	31,25 (22-35)	25 (19-27)	0,016 ^a
2	37 (27-40)	31,75 (29-40)	30,5 (20-43)	24 (19-34)	0,010 ^b
3	34 (22-43)	30 (22-38)	29 (24-40)	23 (19-30)	0,412
*p	0,65	0,415	0,99	0,99	

^a $p \leq 0,05$ Retinol entre 12-20 semanas X Retinol puerpério. Teste não paramétrico de Friedman com o teste *post hoc* de Dunn.

^b $p \leq 0,05$ Retinol entre 12-20 semanas X retinol no puerpério. Teste não paramétrico de Friedman com o teste *post hoc* de Dunn.

* Teste não paramétrico de Kruskal-Wallis.

Os dados da vitamina A são expressos em $\mu\text{g/dl}$

No período de 12-20 semanas, observou-se hipovitaminose em 8,3%, 5% e 16% nas pacientes do grupo 1, 2 e 3, respectivamente. Houve redução progressiva da vitamina A plasmática materna nas pacientes deste estudo, atingindo durante o 3º trimestre níveis de hipovitaminose A nos grupos 1, 2 e 3 de 16,7%, 20% e 16% respectivamente. No período do puerpério imediato observou-se freqüências de hipovitaminose em 25% das paciente do grupo 1, 29,4% nas pacientes do grupo 2 e 28,6% naquelas do grupo 3.

Na tabela 3 estão os resultados referentes à concentração da hemoglobina e da vitamina A do sangue do cordão umbilical e variáveis relacionadas ao recém-nascido, como a idade gestacional ao nascimento, peso, índices de Apgar de primeiro e quinto minutos e classificação antropométrica. De todas estas variáveis, a única que foi estatisticamente significativa foi a concentração de hemoglobina, mais baixa no sangue do cordão dos fetos do grupo 3 em relação ao Grupo Controle (Teste de Kruskal-Wallis: 6,867, $p=0,03$). Observou-se que os neonatos de gestantes do Grupo 2 e 3 apresentaram uma tendência a menores níveis de vitamina A em relação ao Grupo 1 (Teste de Kruskal-Wallis: 5,287, $p=0,07$).

TABELA 3

Distribuição dos valores das medianas e intervalos interquartis da hemoglobina (Hb) e da vitamina A do sangue do cordão umbilical de acordo com a idade gestacional no momento do parto (IG), peso, APGAR no 1º minuto (A1'), APGAR no 5º minuto (A5')

Grupo (p25-p75)	Hb (p25-p75)	Vitamina A (p25-p75)	IG (p25-p75)	Peso (p25-p75)	A1' (p25-p75)	A5'
1	15,2	24	38,6	3250	9	10
(14,3-16,7)	(19-29)	(38,0-39,2)	(2920-3408)	(8,0-9,5)	(9,5-10)	
2	14,75	18	38,1	3080	8	10
(14,0-15,8)	(11-21)	(37,5-40,0)	(2795-3260)	(7,5-9,0)	(10-10)	
3	14,1 ^a	18	38,5	3100	9	10
(13,1-15,0)	(10-22)	(38,0-39,5)	(2778-3300)	(8,0-9,5)	(9,5-10,0)	
p	0,031 ^a	0,07	0,571	0,447	0,07	0,80

^aHemoglobina grupo 3 X Hemoglobina grupo 1 = $p \leq 0,05$ (Teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, com o teste *post hoc* de Dunn).

Os dados da Hemoglobina são expressos em g/dL

Os dados da vitamina A são expressos em $\mu\text{g/dl}$

A idade gestacional é expressa em semanas

O peso é expresso em gramas

TABELA 4

Coefficientes de associações obtidos entre o retinol do sangue do cordão umbilical e o peso e a hemoglobina (Hb) do recém-nascido nos três grupos estudados e a associação verificada entre a Hb do recém-nascido os níveis plasmáticos maternos de retinol

Grupo	1		2		3	
	*r	p	*r	p	*r	p
Peso do RN	0,771	0,01	0,378	0,13	0,420	0,06
Hb do RN	-,074	0,82	-,205	0,43	-,264	0,25
Retinol materno	0,650	0,02	0,222	0,37	0,410	0,05

*Coeficiente de correlação utilizado: Spearman

No período de 12-20 semanas observou-se associação entre os níveis de retinol materno e o tempo de duração da gestação nas pacientes do grupo 1 (Teste de Spearman, $r:0,63$ e $p=0,03$). No entanto, essa associação não foi observada com as pacientes do grupo 2 e com aquelas do grupo 3 (Teste de Spearman, $p > 0,20$). Adicionalmente, não se observou associação entre os níveis de retinol materno nesse período e a contagem de células T CD₄ nas gestantes do Grupo 2 (Teste de Spearman, $p=0,82$) enquanto uma tendência a essa associação é delineada para o Grupo 3 (Spearman, $p=0,08$). Também, não se evidenciou associação entre os níveis de retinol materno e carga viral no mesmo período (Teste de Spearman, $p>0,40$).

Houve correlação direta entre os níveis plasmáticos de vitamina A nas pacientes do grupo 1 no período de 21-28 semanas de gestação e a hemoglobina do sangue do cordão umbilical ao nascimento (Teste de Spearman, $r:0,65$ e $p=0,02$). Observou-se, também associação limítrofe na avaliação desses parâmetros nas pacientes do grupo 3 (Teste de Spearman, $r:0,41$ $p=0,05$). Entretanto, não se observou associação na análise dos mesmos parâmetros nas pacientes do grupo 2 (Teste de Spearman, $r:0,22$ e $p=0,37$).

Os dados referentes às associações entre a concentração de vitamina A no sangue do cordão umbilical com o peso do recém-nascido (RN) e com os níveis de hemoglobina do RN nos três grupos estudados estão na tabela 4. Em contraste aos resultados observados entre as gestantes do grupo controle, não se observou associação entre os níveis de retinol do cordão umbilical e o peso do recém-nascido em gestações do Grupo 2, enquanto uma tendência a essa associação foi observada em gestações do Grupo 3 (Teste de Spearman, $r:0,42$ e $p=0,06$). Não se detectou, também, associação entre a concentração de vitamina A e a concentração de hemoglobina no sangue do cordão umbilical ao nascimento (Teste de Spearman, $p>0,20$).

DISCUSSÃO

A vitamina A é particularmente necessária durante os períodos em que ocorrem rápida proliferação e diferenciação celular, tais como ocorrem durante a gestação e no início da infância (23,24). Ao presente estudo observou-se no grupo controle no período entre 12-28 semanas de gestação, níveis plasmáticos de vitamina A reduzidos em 8,3% das gestantes; em 16,7% das gestantes no período entre 29-36 semanas e em 25% das gestantes e recém-nascidos no puerpério imediato. Estes dados estão de acordo com a afirmativa de que a gravidez é identificada como um período de acentuada vulnerabilidade para o desenvolvimento de hipovitaminose A (8, 25).

Baseado em dados da literatura, a gestação, a infecção pelo vírus HIV e a raça negra têm sido fatores de risco observados para a deficiência dessa vitamina (9,26-28). Na presente casuística, observou-se que as concentrações plasmáticas de vitamina A são 13 $\mu\text{g/dl}$ inferiores aos níveis iniciais, com redução de 28% no grupo controle. No grupo 2 e 3 observam-se as mesmas tendências. A avaliação desses dados não identificou nenhuma diferença significativa entre os grupos, independente da associação com o HIV e uso de anti-retrovirais. A deficiência da vitamina A, mesmo considerando países desenvolvidos, tem sido detectada em porcentagens relativamente comuns (30%). Por sua vez, essa deficiência pode alcançar freqüências na ordem de 60% nos países em desenvolvimento quando avaliadas especificamente gestantes portadoras do HIV (9,28).

Os mecanismos responsáveis pelo decréscimo das concentrações plasmáticas de vitamina A durante a gestação são parcialmente conhecidos. Dentre os fatores considerados importantes na concentração de vitamina A no sangue materno cita-se a ingestão, a hemodiluição, a maior mobilização de vitamina A, a transferência através da placenta, a reserva hepática materna e a má nutrição. A ação hormonal, os ajustes metabólicos da gestante necessários à manutenção da gravidez e ao próprio aporte extra de vitamina A são as variáveis responsáveis pelo risco aumentado de deficiência materna dessa vitamina, principalmente na fase final da gestação, onde é intensa a transferência dessa vitamina para o feto (29-31).

A relação entre os níveis plasmáticos maternos de vitamina A e os dos recém-natos tem sido objeto de estudo de vários pesquisadores e os achados, freqüente contraditórios. A proporção da concentração plasmática de vitamina A do sangue materno em relação ao sangue fetal é de aproximadamente 2:1. Em condições de carência marginal ou deficiência materna, a concentração fetal ou do cordão umbilical ao nascimento pode ser mantida dentro dos limites normais e até mesmo exceder os valores maternos (11, 31). O mecanismo e a regulação da transferência placentária de

vitamina A, assim como as conseqüências da deficiência deste nutriente durante a gestação em humanos, não estão bem estabelecidos (32).

Observou-se no grupo 1 hipovitaminose A em 16,7% das gestantes no terceiro trimestre, 25% das puérperas e 25% dos RNs considerados clinicamente normais. Em concordância com esses achados, estudo conduzido com gestantes de baixo risco na cidade do Rio de Janeiro comprovou inadequação dos níveis séricos de vitamina A em 12,5% das gestantes no terceiro trimestre de gestação (33) e em 28,6% dos recém-nascidos, no sangue do cordão umbilical (32). No entanto, esse último, observou também inadequação dessa vitamina em 9,1% das puérperas avaliadas. A transferência de vitamina A para o feto ocorre por difusão simples, ligada a um complexo protéico envolvendo duas proteínas, a pré-albumina (transretina) e a proteína carreadora do retinol. A primeira serve para solubilizar a molécula de retinol e prevenir a filtração glomerular de proteína carreadora do retinol evitando a perda de vitamina A na urina. A reserva hepática fetal depende da transferência placentária desta vitamina. Relaciona-se às proteínas descritas e está associada com a deglutição do líquido amniótico, que representam as primeiras fontes de vitamina A para o feto (34).

Os resultados deste trabalho demonstram níveis plasmáticos de vitamina A do sangue do cordão umbilical do grupo 1, $25\text{ }\mu\text{g/dl} \pm 3,85\text{ }\mu\text{g/dl}$. Obteve-se $24\text{ }\mu\text{g/dl} \pm 2,75\text{ }\mu\text{g/dl}$ para o grupo 2 e $23\text{ }\mu\text{g/dl} \pm 5,75\text{ }\mu\text{g/dl}$ para o grupo 3. Em contraste a determinados achados (32), não se observou associação significativa entre os níveis plasmáticos de retinol materno com os níveis de retinol no cordão umbilical. Entretanto, baixa concentração de vitamina A no sangue de cordão ao nascimento vem sendo considerada como condição fisiológica do recém-nascido (35-37). Alguns estudos também não demonstraram influência dos níveis plasmáticos maternos de vitamina A sobre a concentração dessa vitamina na unidade feto-placentária ao nascimento (30,38,39).

O estoque fetal de vitamina A é constituído ao longo da gestação, principalmente no 3º trimestre. Supõe-se, portanto, que a deficiência severa nessa etapa de desenvolvimento fetal possa repercutir no estado nutricional de vitamina A fetal (11,30). Em contraste aos resultados observados no grupo 1, não se observou associação da vitamina A do recém-nascido (RN) dos grupo 2 com o peso ao nascimento, enquanto uma tendência a essa associação já é vislumbrada para o grupo 3. Pelo menos três grupos de pesquisadores observaram a associação entre baixas concentrações de vitamina A no cordão umbilical e o crescimento anormal do feto (11,31,32). Alguns pesquisadores observam que as crianças nascidas de mães com carência de vitamina A e infectadas por HIV apresentaram consistentemente menor peso e comprimento para a idade gestacional quando comparadas com crianças nascidas de mães infectadas e sem carência de vitamina A (11). As

possíveis explicações para os níveis reduzidos de vitamina A no córdão de recém-nascidos com restrição de crescimento intra-uterino podem refletir: a) a oferta inadequada de vitamina A pela mãe, secundária a comprometimento da circulação útero-placentária; b) baixo poder de ligação de vitamina A pelo feto, devido às baixas concentrações da proteína carreadora do retinol através do tecido placentário resultando em redução na captação da vitamina A pelo fígado fetal; c) maior utilização de vitamina A pelo feto, relacionada à presença de infecções intra-uterinas, pois as infecções agudas e crônicas aumentam a taxa catabólica e a excreção de vitamina A; d) armazenamento insuficiente e inadequado de vitamina A no fígado fetal, relacionado à presença de anormalidades estruturais e funcionais no fígado de recém-nascido com restrição de crescimento intra-uterino, sendo estas alterações possivelmente associadas com a depleção das células hepáticas armazenadoras de vitamina A (40).

A presente casuística não observou diferenças na avaliação do peso e da adequação antropométrica neonatal entre os RN dos grupos estudados. Na avaliação antropométrica de crianças expostas e não portadoras do HIV há evidências de que a deficiência de vitamina A durante a gestação já possa ter efeito deletério a longo prazo sobre o crescimento e desenvolvimento das crianças (11).

Alguns autores demonstram que, durante a gestação, a hipovitaminose A associa-se a reservado prognóstico gestacional, inferindo-se que a vitamina A seja importante para o crescimento e para o desenvolvimento fetal adequados. Essa deficiência associar-se-ia com desenvolvimento embriogênico anormal, aborto espontâneo, anemia e imunodepressão (23,24). Houve alta correlação nas gestantes do grupo 1 entre o retinol materno durante 21-28 semanas e a hemoglobina fetal no momento do parto ($p=0,002$). Adicionalmente, houve associação limítrofe entre essas variáveis no grupo exposto à terapia triplíce, em contraste ao observado no grupo 2. A possível explicação para a associação entre o retinol e a hemoglobina fetal provém de estudos que demonstram a necessidade da vitamina A para a absorção e utilização de ferro inorgânico não-heme, com conseqüente limitação de sua utilização e redução dos níveis hematimétricos (41). Acredita-se também, que essa vitamina esteja envolvida na síntese de hormônios esteróides, uma vez que a suplementação da vitamina A tem sido associada a aumento dos níveis de progesterona (24). Outra associação sugerida por observações preliminares é a associação entre os baixos níveis de β -caroteno em mulheres e o desenvolvimento de pré-eclâmpsia e eclâmpsia. Sugere-se que a vitamina A atue na prevenção de lesão endotelial, um dos fatores causais das síndromes hipertensivas da gravidez (10,42). No entanto, essas observações não foram sustentadas em um estudo recente com 736 gestantes (8).

Tem-se demonstrado que a vitamina A tem sido

relacionada ao trabalho de parto pré-termo (7,9) possivelmente secundária à alteração hormonal ou devido a maior predisposição a processos infecciosos. Na presente casuística, não se observou associação entre a vitamina A plasmática e o tempo de duração da gestação nas gestantes portadoras do HIV em uso de esquemas contendo AZT exclusivamente ou terapia tríplice:

Em pacientes portadores da infecção pelo HIV, ainda se desconhece a real influência dos fatores nutricionais e sobretudo dos micronutrientes sobre o prognóstico da infecção. Parece ser um importante fator de risco norteador da evolução da doença pelo vírus HIV (7). Estudos recentes têm demonstrado associação consistente entre a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e deficiência de vitamina A (12,43-45). Essa associação tem sido verificada tanto no aumento de incidência de infecção sintomática pelo HIV em adultos quanto no incremento das taxas de transmissão vertical (7,9,13,15,28,44-47). Na casuística aqui apresentada, não se evidenciou nenhum caso de transmissão perinatal, talvez decorrente dos cuidados com a aderência às medidas profiláticas ou decorrentes do número limitado de casos para este tipo de avaliação.

Pacientes infectadas pelo HIV e com deficiência de retinol apresentam tendência a menor sobrevivência quando se compara com pacientes sem hipovitaminose A (12). Alguns estudos observaram que tanto o nível plasmático de vitamina A quanto o número de linfócitos TCD₄ eram fatores preditivos independentes de transmissão vertical (TV) do HIV, seja afetando a integridade placentária, aumentando a viremia sanguínea, a viremia no leite materno ou acentuando a excreção cervical do vírus (9,12,43,46,48). Alguns trabalhos, entretanto, não confirmam estas assertivas. Sob essa perspectiva, outros estudos não encontraram correlação entre baixo nível sérico de vitamina A e o aumento da transmissão vertical (13-15).

Na tentativa de elucidar a real associação da vitamina A com a TV do HIV alguns pesquisadores realizaram a suplementação de vitamina A às gestantes portadoras do HIV (5,49-51). Altas doses de suplementação oral de β -caroteno têm aumentado o número de linfócitos TCD₄ tanto em pacientes imunocompetentes como naqueles portadores do HIV. Segundo Greenberg et al (9), parece que essa suplementação age como cofator para a redução da dose efetiva do anti-retroviral favorecendo a recuperação contra infecções oportunistas. Outros autores, entretanto, não confirmaram a associação entre a suplementação da vitamina A e o retardo na progressão da doença pelo HIV (52). Um importante estudo duplo-cego, placebo controlado realizado na Tanzânia não evidenciou associação entre a suplementação de vitamina A e a melhora no número de linfócitos TCD₄ e nem com os resultados perinatais, fortemente representados pelo peso do RN, ocorrência de parto pré-termo, restrição do crescimento

intra-uterino e morte fetal (50). No entanto, a suplementação da vitamina A não foi avaliada simultânea e adequadamente com os níveis plasmáticos dessa vitamina. Objetivando avaliar a associação entre os níveis plasmáticos de vitamina A e o prognóstico imunológico materno, a presente casuística não detectou associação entre os níveis de linfócitos TCD₄ e o retinol materno nos grupos estudados, confirmando outro estudo que delineou a mesma tendência, porém entre pacientes com maioria masculina (53). Entretanto, a estabilidade da concentração plasmática de retinol materno demonstrada durante a gestação de mulheres do Grupo 3 pode sugerir que o uso de esquemas combinados de anti-retrovirais atuaram favoravelmente e de forma indiscutível para a melhora imunológica dessas gestantes, o que é demonstrado com o aumento significativo dos linfócitos TCD₄ nessas gestantes e também com a inegável relação entre os fatores nutricionais e a resistência a infecções.

Estudos *in vitro* sugerem que durante a infecção pelo HIV, a vitamina A suprime a replicação viral, inibindo a transcrição viral do HIV. Essa supressão ocorre porque certas proteínas específicas de ligação ao retinol ligam-se ao core viral (52,54-56). No entanto, a análise cautelosa da associação da carga viral com deficiência de vitamina A não tem se mostrado consistente (15,52). Não se observou, no presente estudo, associação entre os níveis de carga viral e os níveis plasmáticos maternos de vitamina A. Nesse sentido, em 1998, Semba et al (53) não encontraram associação entre a carga viral do HIV com a suplementação da vitamina A (47).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da reconhecida limitação da avaliação isolada do indicador bioquímico como sinalizador de hipovitaminose A, frente os dados apresentados, podemos demonstrar alta prevalência de reduzidos níveis plasmáticos de vitamina A nas pacientes do estudo. Na presente casuística, demonstrou-se que gestantes usuárias de esquemas combinados de anti-retrovirais não apresentaram redução significativa dos níveis de retinol materno durante a gestação, possivelmente pela melhora imunológica que essas medicações determinam. Não observamos associação entre os níveis plasmáticos de retinol materno e a duração da gestação em gestantes portadoras do HIV, entretanto já se verifica uma associação entre os níveis plasmáticos maternos de retinol e a hemoglobina do neonato ao nascimento. Adicionalmente, já podemos observar uma tendência à associação dos níveis de retinol do cordão umbilical e o peso do recém-nascido.

Convém lembrar que, até o momento, nenhum trabalho da literatura forneceu evidência clara de que a suplementação materna com vitamina A estivesse associada com redução da TV do HIV em gestantes com este tipo de deficiência (49,51,57,58). No entanto, permanecem dúvidas sobre a

efetividade dessa medida entre gestantes com deficiência dessa vitamina, especialmente naquelas com contagem de linfócitos TCD₄ reduzida. Em vista dessas assertivas, é prudente corrigir as possíveis deficiências subclínicas da vitamina A em gestantes portadoras do HIV-1, cuidando para não expô-la a excesso desta vitamina, o que pode acarretar em risco teratogênico (11, 59).

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Sônia Aparecida Cambréia Furlan pela dedicação e colaboração deferidas às dosagens do material do estudo. Agradecemos também à Maria Albina V. Bortolheiro pelo apoio técnico dispensado durante o período do corrente estudo.

REFERÊNCIAS

- Barreto ML, Santos LM, Assis AM, Araújo MP, Farenzena GG, Santos PA, Fiaccone RL. Effect of vitamin A supplementation on diarrhoea and acute lower-respiratory-tract infection in Young children in Brazil. *Lancet* 1994; 344: 228-31.
- World Health Organization. Indicators for assessing vitamin A deficiency and their application in monitoring and evaluating intervention programmes. Geneva: WHO; 1996.
- World Health Organization. Global prevalence of vitamin A deficiency. Geneva: WHO; 1995.
- Ramalho RA, Flores H, Saunders C. Hypovitaminosis A in Brazil: a public health problem. *Rev Panam Salud Publica* 2002;12:117-22.
- UNICEF. United Nations Children's Fund. & WHO. World Health Organization. Statement by UNICEF and WHO on interpretations of policy implications of some presentation made. *News Lett* 1997; 4:30.
- Christian P, West KP Jr, Khattry SK, Kimbrough-Pradhan E, LeClerq SC, Katz J et al. Night blindness during pregnancy and subsequent mortality among women in Nepal: effects of vitamina A and β -carotene supplementation. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 542-7.
- Semba RD; Graham NMH, Caiaffa WT. Increased mortality associated with vitamin A deficiency during human immunodeficiency virus type 1 infection. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2149-2154.
- Radhika MS, Bhaskaram P, Balakrishna N, Ramalakshmi BA, Devi S, Siva Kumar B. Effects of vitamin A deficiency during pregnancy on maternal and child health. *BJOG* 2002; 19:689-93.
- Greenberg BL, Semba RD, Vink PE, Farley JJ, Sivapalasingam M, Steketee RW et al. Vitamin A deficiency and maternal-infant transmission of HIV in two metropolitan areas in the United States. *AIDS* 1997; 11: 325-32
- Ramakrishnan V, Manjrekar R, Rivera J. Micronutrients and pregnancy outcome: a review of the literature. *Nutr Res* 1999; 19: 103-59.
- Azais-Braesco V & Pascal G. Vitamin A in pregnancy: requirements and safety limits. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:1325S-33S.
- Figueiredo JF, Lorenzato MM, Silveira SA, Passos AD, Rodrigues MD, Galvão LC, Vannucchi H. Survival and infectious processes in patients with AIDS: analysis based on initial serum vitamin A levels. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001; 34: 429-435.
- Burns DN, Fitzgerald G, Semba R. Vitamin A deficiency and other nutritional indices during pregnancy in human immunodeficiency virus infection: prevalence, clinical correlates and outcome. Women and Infants Transmission Study Group. *Clin Infect Dis* 1999; 29:328-334.
- Wiratchai A, Phuapradit W, Sunthornkachit R, Chaovavanich A, Tantanathip P, Puchaiwatananon O. Maternal and umbilical cord serum vitamin A, E levels and mother-to-child transmission in the non-supplemented vitamin A, E HIV-1 infected parturients with short-course zidovudine therapy. *J Med Assoc Thai*. 1999; 82:885-90.
- Phuapradit W, Panburana P, Jaovisidha A, Puchaiwatananon O, Chantratita W, Bhodhiphala P, et al. Plasma HIV-1 RNA viral load and serum vitamin A and E levels in HIV-1 infected pregnant women. *Aust NSJ Obstet Gynaecol* 2000; 40(1): 78-80.
- Saunders C, Ramalho RA, Leal MC. Estado nutricional de vitamina A no grupo materno-infantil. *Rev Bras Saúde Materno Infantil* 2001; 1: 21-9.
- Stein D. Tipos de estudos epidemiológicos. *Jornal da AMRIGS* 1999, 10:41-4.
- El Beitune P, Duarte G, Morais EN, Quintana SM, Vannucchi H. Deficiência da vitamina A e associações clínicas: Revisão. *Arch Latinoamer Nutr* 2003; 53(4):355-63.
- Perinatal HIV Guidelines Working Group Members. Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Infected Women for Maternal Health and Intervention to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States 2000. Se consigue en: URL:<http://www.hivatis.org>. Fecha de acceso: 21/05/2001.
- Neeld JB, Pearson WN. Macro and Micromethods for the determination of serum vitamin A using trifluoroacetic acid. *J Nutr* 1979; 454-62.
- Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine Growth as Estimated from Liveborn Birth-Weight data at 24 to 42 weeks of Gestation. *Pediatrics* 1963; 32:793-800.
- de Pee S, Dary O. Biochemical indicators of vitamin A deficiency: serum retinol and serum retinol binding protein. *J Nutr* 2002; 132(9 Suppl):2895-901.
- Diniz AS. Combate à deficiência de vitamina A: linhas de ação e perspectivas. *Rev Bras Saúde Materno Infantil* 2001; 1: 31-6.
- Mahan LK, Stump SE. What is a vitamin? En: KRAUSE'S. Food Nutrition, & Diet Therapy. W.B. 10ª ed. Philadelphia: Saunders Company; 2000. p68-109.
- Dolinsky M. Avaliação do estado nutricional de vitamina A de gestantes atendidas em uma maternidade pública do município do Rio de Janeiro [tesis doctoral]. Rio de Janeiro: Instituto de Nutrição da Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1999.
- Wallingford JC, Underwood BA. Vitamin A deficiency in pregnancy. In *vitamina A deficiency and its control*. Bauernfeind JC, ed. Orlando: Academic Press; 1986. p.101-52.
- Duistman PK, Cook LR, Tanumihardjo AS, Olson JÁ. Vitamin A inadequacy in socioeconomically disadvantaged pregnant lowan women as assessed by modified relative dose response test. *Nutr Res* 1995; 15:1263-76.

28. Nimmagadda A, O'Brien WA, Goetz MB. The significance of vitamin A and carotenoid status in persons infected by the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 711-8.
29. Katz J, Khatry SK, West KP, Humphrey JH, Leclercq SC, Kimbrough E, et al. Night blindness is prevalent during pregnancy and lactation in rural Nepal. *J Nutr* 1995; 125: 2122-7.
30. Underwood B. Maternal vitamin A status and its importance in infancy and early childhood. *Am J Clin Nutr* 1994; 59 Suppl:517-24.
31. Rondo PH, Abbott R, Rodrigues LC, Tomkins AM. Vitamin A, folate, and iron concentrations in cord and maternal blood of intra-uterine growth retarded and appropriate birth weight babies. *Eur J Clin Nutr*. 1995; 49:391-9.
32. Ramalho RA, Anjos LA, Flores H. Estado nutricional de vitamina A no binômio mãe/Recém-nascido em duas maternidades no Rio de Janeiro, Brasil. *Arch Latinoam Nutr* 1999; 49:318-21.
33. Accioly E. Avaliação do estado nutricional de vitamina A em gestantes assistidas em maternidade da rede pública no município do Rio de Janeiro [tesis doctoral]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina; 1999.
34. Rondo PH, Abbott R, Rodrigues LC, Tomkins AM. The influence of maternal nutritional factors on intrauterine growth retardation in Brazil. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1997; 11:152-66.
35. Agarwal DK, Singh SV, Gupta V, Agarwal KN. Vitamin A status in early childhood diarrhoea, respiratory infection and in maternal and cord blood. *J Trop Pediatr* 1996; 42:12-4.
36. Basu TK, Wein EE, Gangopadhyay KC, Wolever TMS, Godel JC. Plasma vitamin A and retinol-binding protein in newborns and their mother. *Nutr Res* 1994; 14:1297-303.
37. Godel JC, Basu TK, Pabst HF, Hodges SR, Hodges PE, Margaret LNg. Perinatal vitamin A status of Northern Canadian mothers and their infants. *Biol Neonate* 1996; 69:133-9.
38. Coutsooudis A, Adhikari M, Coovadia HM. Serum vitamin A concentrations and association with respiratory disease in premature infants. *J Trop Pediatr* 1995; 44:230-3.
39. Moore T. Vitamin A transfer from mother to offspring in mice and rats. *Int J Vitamin Nutr Res* 1971; 41:301-6.
40. Rondó PHC, Abbott R, Tomkins AM. Vitamina A e retardo de crescimento intra-uterino. *J Pediatr* 1997; 73: 335-9.
41. Hodges RE, Sauberlich HE, Canham JE, Wallace DL, Rucker RB, Mejia LA et al. Hematopoietic studies in vitamin A deficiency. *Am J Clin Nutr* 1978; 31:876-85.
42. Kahhale S. Síndromes hipertensivas. En: Zugaib M, Tedesco JJA, Quayle J, editors. *Obstetrícia psicossomática*. São Paulo: Atheneu; 1998. p. 191-6.
43. Kreiss J. Breastfeeding and vertical transmission of HIV-1. *Acta Paediatr* 1997; 421:113-7.
44. Baum MK, Shor-Posner G, Bonvehi P, Cassetti I, Lu Y, Mantero-Atienza E, et al. Influence of HIV infection on vitamin A status and requirements. *Ann NY Acad Sci* 1992; 669:165-73.
45. Beach RS, Mantero-Atienza E, Shor-Posner G, Javier JJ, Szapocznik J, Morgan R, et al. Specific nutrient abnormalities in asymptomatic HIV-1 infection. *AIDS* 1992; 6:701-8.
46. Semba RD, Miotti P, Chipangwi JD, Henderson R, Dallabetta G, Yang LP, et al. Maternal vitamin A deficiency and child growth failure during human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 14:219-22.
47. Semba RD, Lyles CM, Margolick JB, Caiaffa WT, Farzadegan H, Cohn S, et al. Vitamin A supplementation and human immunodeficiency virus load in injection drug users. *J Infect Dis* 1998; 177: 611-6.
48. Nduati RW, John GC, Richardson BA, Overbaugh J, Welch M, Ndinya-Achola J, et al. Human immunodeficiency virus type 1 infected cells in breast milk: association with immunosuppression and vitamin A deficiency. *J Infect Dis* 1995; 172: 1461-8.
49. Coutsooudis A, Pillay K, Spooner E, Kuhn L, Coovadia HM. Randomized trial testing effect of vitamin A supplementation on pregnancy outcomes and early mother-to-child HIV-1 transmission in Durban, South Africa. *AIDS* 1999; 13: 1517-24.
50. Fawzi WW, Msamanga GI, Spiegelman D, Urassa EJ, McGrath N, Mwakagile D, et al. Randomized trial of effects of vitamin supplements on pregnancy outcomes and T cell counts in HIV-1 infected women in Tanzania. *Lancet* 1998; 351: 1477-82.
51. Fawzi WW, Msamanga G, Hunter D, Urassa E, Renjifo B, Mwakagile D, et al. Randomized trial of vitamin supplements in relation to vertical transmission of HIV-1 in Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23: 246-54.
52. Kennedy CM, Coutsooudis A, Kuhn L, Pillay K, Mburu A, Stein Z, et al. Randomized controlled trial assessing the effect of vitamin A supplementation on maternal morbidity during pregnancy and postpartum among HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24: 37-44.
53. Silveira SA, Figueiredo JF, Jordão-Jr A, Unamuno R, Rodrigues M, Vannucchi H. Malnutrition and hypovitaminosis A in AIDS patients. *Rev Soc Bras Med Trop* 1999; 32: 119-124.
54. Coutsooudis A, Broughton M, Coovadia HM. Vitamin A supplementation reduces measles morbidity in young African children: a randomized, placebo-controlled double blind trial. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:890-5.
55. Guo WX, Gill PS, Antakly T. Inhibition of AIDS-Kaposi's sarcoma cell proliferation following retinoic acid receptor activation. *Cancer Res* 1995; 55:823-9.
56. Sawaya BE, Rohr O, Aunis D, Schaeffer E. Regulation of human immunodeficiency virus type 1 gene transcription by nuclear receptors in human brain cells. *J Biochem* 1996; 271:22895-900.
57. Shey WI, Brocklehurst P, Sterne JÁ. Vitamin A supplementation for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3):CD003648.
58. Burger H, Kovacs A, Weiser B, Grimson R, Nachman S, Tropper P, et al. Maternal serum vitamin A levels are not associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 14: 321-6.
59. El Beitune P, Duarte G, Quintana SM. Hipervitaminose A - Algumas Considerações. *J Bras Med* 2004; 86:29-30.

Recibido: 09-09-2003

Acceptedo:06-09-2004