

A suplementação da vitamina A na prevenção da displasia broncopulmonar

Luana Pereira Cunha Barbosa¹, Larissa da Silva², Stephania Ferreira Borges Marcacini³, Elisabeth Barichello⁴, Virgínia Resende Silva Weffort⁵

¹Fisioterapeuta, Especialista em Fisioterapia na UTI neonatal e pediátrica, mestranda do curso de pós-graduação *stricto-sensu* – mestrado em Atenção à Saúde da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM).

²Fisioterapeuta, Especialista em Fisioterapia Hospitalar respiratória.

³Mestranda do Programa de Pós-Graduação *stricto sensu* – Mestrado em Atenção à Saúde e Enfermeira do Setor de Endoscopia Digestiva do Hospital de Clínicas da UFTM.

⁴Doutora em Enfermagem Fundamental. Professor Adjunto do Curso de Graduação em Enfermagem (CGE) UFTM.

⁵Doutora em Pediatria. Profª. Adjunto do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM). Docente do curso de pós-graduação *stricto-sensu* – mestrado em Atenção à Saúde da UFTM.

INTRODUÇÃO

A displasia broncopulmonar (DBP) é considerada uma das causas de morbidade que mais acometem recém-nascidos prematuros e/ou de baixo peso, embora a incidência, os fatores de risco e a gravidade tenham obtido modificações significativas após a introdução de novas terapias e técnicas de ventilação mecânica (Bhering *et al.*, 2007).

Essa doença pulmonar crônica possui características clínicas, radiológicas e histológicas próprias. Em geral, acomete recém-nascidos prematuros submetidos à ventilação mecânica e oxigenoterapia nos primeiros dias de vida por no mínimo três dias ou que necessitaram de oxigenação suplementar em período ≥ 28 dias (Monte *et al.*, 2005).

O uso de oxigênio prolongado, assim como a administração de corticosteroides, altera o processo de alveolarização no pulmão prematuro ainda em desenvolvimento, levando a alterações clínicas e funcionais (Jobe, 2006).

Alguns fatores associados à lesão pulmonar que pode causar a DBP são a prematuridade, toxicidade por uso prolongado de oxigênio, ventilação mecânica (baro/volutrauma e atelectrauma), infecções, persistência do canal arterial e desnutrição e deficiência de vitamina A (Monte *et al.*, 2005).

A ação da vitamina A como antioxidante vem ganhando grande destaque, pois ela é necessária para o desenvolvimento normal dos pulmões e atividade celular, sendo sugerido que essa vitamina exerce importante papel na prevenção e resolução da injúria pulmonar (Gomes *et al.*, 2005).

O termo vitamina A é utilizado para descrever de modo geral o retinol e todos os carotenoides dietéticos com atividade biológica de transretinol (Weffort, 2009). Os carotenoides captam radicais oxigênio *singlet*, tendo sido reconhecidos pela sua alta capacidade antioxidante, interrompendo a geração de carotenoides reativos ao oxigênio ainda em etapas iniciais de sua formação. Essa vitamina pode ser obtida durante a gestação pela reserva materna (alimentação balanceada), transporte placentário a partir do terceiro trimestre gestacional e reposição por meio da amamentação (Gomes; Saunders; Accioly, 2005).

Este artigo de revisão tem como objetivo mostrar a eficácia da suplementação de vitamina A como prevenção ou tratamento da displasia broncopulmonar.

DEFINIÇÃO

A descrição inicial de displasia broncopulmonar foi feita por Northway *et al.*, em 1967, como uma doença pulmonar crônica que acometia recém-nascidos prematuros com doenças pulmonares e que eram submetidos à ventilação mecânica (Monte *et al.*, 2005).

Atualmente essas mesmas definições continuam em uso e foram complementadas com algumas observações clínicas, como recém-nascidos dependentes de oxigênio e alterações radiológicas características com 28 a 30 dias de idade pós-natal ou a necessidade de oxigênio/ventilação suplementar com 36 semanas de idade pós-natal. A incidência é mais alta em prematuros, de baixo peso ou extremo baixo peso, sendo menos comum nos nascidos a termo (Friedrich; Corso; Jones, 2005).

O recém-nascido, principalmente o prematuro, ainda não tem a capacidade antioxidante totalmente desenvolvida, o que propicia condições para o desenvolvimento de doenças como a displasia, na qual os radicais livres atuam como mecanismo patogênico (Gomes *et al.*, 2005).

De acordo com Monte *et al.* (2005), a patogênese da DBP é multifatorial, acreditando-se que esses fatores atuem de forma aditiva ou conjunta, gerando inflamação e lesão pulmonar. A agressão ao tecido pulmonar em desenvolvimento resulta em fibrose e desorganização do processo de maturação normal. As alterações pulmonares vão ocorrendo em graus variados, como:

- Aumento da resistência de vias aéreas e limitação do fluxo aéreo, levando à hiper-responsividade brônquica;
- aumento do trabalho respiratório;
- diminuição da complacência pulmonar pela fibrose, hiperinsulflação e atelectasias;
- aumento do volume residual e diminuição da capacidade residual funcional;
- hipoxemia, agravada por fatores como sono, agitação, alimentação e infecções;
- hipercapnia em casos mais graves.

As características clínicas são consideradas como acidose (pH < 7,2), hipotermia (temperatura corporal < 36° C), hipotensão (pressão arterial abaixo de dois desvios-padrão da normalidade de acordo com a idade gestacional e pós-natal), hipoxemia (PaO₂ < 40-50 mmHg e FiO₂ > 0,6 a 0,7). Também são consideradas características clínicas o próprio tratamento

com ventilação mecânica prolongado, tratamento com surfactante, persistência de canal arterial, infecção nosocomial, pneumonia nosocomial e, em alguns casos, até mesmo a necessidade de transfusão de hemácias (Demirel; Bas; Zenciroglu, 2008).

Os achados radiográficos variam de acordo com o estágio da doença. Segundo Alvarez *et al.* (2004), os estágios e suas características são:

Estágio 1: (um a três dias de vida) achados clássicos desde pequenas opacidades retículo-granulares, difusas, bilaterais, simétricas e características de hipoventilação. Ocorre padrão de vidro moído em casos mais graves.

Estágio 2: (quatro a dez dias de vida) infiltrados granulares de maior densidade, tendência a desaparecimento das margens cardíacas e diafragmáticas.

Estágio 3: (dez a vinte dias) focos de pequenos cistos e opacos, reaparecimento das margens cardíaca e diafragmática.

Estágio 4: (mais de um mês de idade) padrão de laços ou riscos que alteram os focos císticos com zonas de aumento da densidade e característica de hiperventilação generalizada.

As crianças com DBP têm alterações clínicas tanto a curto quanto a longo prazo, incluindo crescimento lento, atraso no desenvolvimento neurológico e repetidas hospitalizações nos primeiros anos de vida. Portanto, intervenções que reduzem os riscos da doença ou que melhoram o quadro têm prováveis vantagens clínicas e financeiras (CERNY; TORDAY; REHAN, 2008).

A importância da vitamina A

Segundo o *Office of Dietary Supplements* (Serviço de Suprimentos Dietéticos), (2006), vitamina A é o nome utilizado para um grupo de compostos que desempenham importante papel na visão, o crescimento ósseo. Atua também na reprodução, divisão e diferenciação celular, na qual a célula se torna parte do cérebro, músculos, pulmões, sangue e auxilia na regulação do sistema imunológico. Quando encontrada em alimentos de origem animal, é chamada vitamina A pré-formada e absorvida na forma de retinol (ativo no corpo como retinol e ácido retinoico) (WEFFORT, 2009). Sua origem vegetal é denominada pró-vitamina A de carotenoides (como beta-caroteno, alfa-caroteno e beta criptoxantina) feitos como retinol no organismo. Alguns carotenoides pró-vitamina

A têm demonstrado eficácia como antioxidantes. Os antioxidantes protegem as células dos radicais livres (subprodutos do oxigênio e radicais livres), que são potencialmente prejudiciais ao metabolismo e podem contribuir para o desenvolvimento de algumas doenças crônicas como a DBP.

A deficiência de vitamina A afeta diversos sistemas orgânicos, podendo ser prejudicial ao desenvolvimento normal do pulmão e o reparo celular após uma lesão. Essa carência ocasiona alterações no trato respiratório, que prejudicam a proliferação das células basais e levam à necrose do epitélio de revestimento, resultando em metaplasia escamosa. Essas alterações ocorrem devido à substituição do epitélio traqueal colunar por células escamosas com perda de células ciliadas e células produtoras de muco. A vitamina A atua também na produção de proteínas surfactantes, especialmente no final da gestação, quando ocorre a maturação do tecido pulmonar. Nesse período, os estoques dessa vitamina são empobrecidos devido à necessidade de elevados níveis de retinol para a diferenciação celular e produção de proteínas surfactantes, que são responsáveis por reduzir a tensão superficial do líquido alveolar, permitindo mais expansão dos alvéolos durante a inspiração (Gomes *et al.*, 2005).

A administração da vitamina A por via intramuscular é a mais usada em recém-nascidos prematuros e, apesar de seus efeitos colaterais, tem se mostrado eficaz, pois tem efeito antioxidante que diminui o risco de DBP e aumenta a sobrevivência de prematuros. É importante a recomendação de reposição da vitamina A para recém-nascidos prematuros e gestantes que apresentam deficiência dessa vitamina (Suguihara; Lessa, 2005).

Administração da vitamina A

Os níveis de vitamina A considerados adequados para recém-nascidos de muito baixo peso ainda não foram determinados adequadamente. Sabe-se que devem ser utilizadas altas doses e por período em torno de um mês. Para prematuros, são considerados insuficientes níveis abaixo de 200 mg/L, indicando baixa reserva hepática; e níveis inferiores a 100 mg/L são considerados deficiência grave. A literatura indica que a suplementação de vitamina A intramuscular em doses mais altas pode reduzir a incidência de doenças pulmonares crônicas e prevenir a DBP em neo-

natos com extremo baixo peso. O retinol intramuscular em dias alternados durante 28 dias proporcionou aumento de vitamina A e diminuiu a incidência da DBP e morbidades associadas (Gomes *et al.*, 2005).

Estudo feito com grupo-controle demonstrou que a administração da vitamina A em prematuros de extremo baixo peso (770 gramas) enfatizou que 5.000 Unidades Internacionais (UI) da vitamina administrada via intramuscular, três vezes por semana durante quatro semanas, diminuiu significativamente a morte ou comorbidades. Além disso, metanálise obteve redução na morte ou necessidade de oxigênio em lactentes com um mês de idade que receberam doses de vitamina A desde o início da DBP. O critério de uso da vitamina foi recém-nascidos com peso inferior a 1.000 gramas, insuficiência respiratória e necessidade de oxigênio suplementar ou ventilação mecânica com um dia de vida (Cerny; Virender; Rehan, 2008).

Atualmente preconiza-se, além de tratamento, a prevenção da DBP. Para isso, também é feito o uso da vitamina A em recém-nascidos de baixo peso, que constam clinicamente que vão necessitar de oxigênio ou serão submetidos à ventilação mecânica. Apesar de sua eficácia, algumas equipes ainda manifestam receio em incluir a vitamina como forma de prevenção ou tratamento, simplesmente por falta de divulgação e alguns possíveis efeitos relatados da administração por via intramuscular (Kaplan *et al.*, 2010).

Entre os riscos potenciais da vitamina A está incluída toxicidade, levando ao aumento da pressão intracraniana, lesões mucosas e vômitos. Devido a altas doses e injeções intramusculares, ocorre o risco de dor, inflamação local e hemorragia (Cerny; Virender; Rehan, 2008).

Há controvérsias em relação à dose de retinol a ser administrada devido à absorção e à imaturidade intestinal do prematuro. Existem propostas quanto à infusão através de um equipo via parenteral, mas pode haver perda de até 75% da substância, assim como a fotodegradação do retinol contido no leite materno e administrado por cateter, que pode resultar em perda de até 30% (Gomes; Saunders; Accioly, 2005).

Gomes *et al.* (2005) registram em seu estudo que pode ocorrer também degradação de vitamina A em cerca de 30% em cinco a sete horas de exposição à luz durante a administração.

Há relatos médicos de que a grande hesitação seja quanto à forma de administração intramuscular. Se a forma enteral ou intravenosa mostrasse melhor disponibilidade, a probabilidade de aceitação seria

mais ampla. Ocorre também preocupação dos pais e isso é um forte fator de influência nas decisões médicas. Todavia, a necessidade da redução da taxa de displasia, a melhor aceitação por parte de equipes que já fazem o uso da vitamina A e a eficácia que vem demonstrando faz com que cada vez mais hospitais adotem também essa forma de combater a DBP (Kaplan *et al.*, 2010).

Vitamina A e o leite materno

O leite materno é o alimento ideal para o recém-nascido, é fundamental para o desenvolvimento e a saúde da criança, devido às vantagens nutricionais, imunológicas e psicológicas, além de originar proveito para a mãe. O recém-nascido tem necessidades nutricionais especiais devido à sua velocidade de crescimento e imaturidade funcional (Matuhara; Naganuma, 2006).

As reservas de vitamina A do recém-nascido podem ser influenciadas pelo estado nutricional materno anterior e durante a gestação, considerando também que algumas carências maternas como deficiência de zinco, desnutrição, situações que ativam uma fase aguda podem limitar o transporte desta vitamina para o leite (Oliveira; Oliveira; Bergamaschi, 2009).

Esse alimento é considerado a mais importante fonte de vitamina A para o recém-nascido, pois multiplica reservas hepáticas e protege a criança até os dois anos de idade, a qual é considerada fase de maior vulnerabilidade (Ribeiro; Araújo; Dimenstein, 2009).

Estudo feito por Gomes *et al.* (2005) relata que o suprimento total de vitamina A através do leite materno não é totalmente suficiente para recém-nascidos prematuros e de extremo baixo peso, pois estes apresentam baixas concentrações de retinol ao nascimento, devido as baixas reservas no período intrauterino.

Outro estudo mais recente realça que a concentração de vitamina A é muito alta no colostro (até o sexto dia pós-parto), mantendo-se alta na fase de transição (sétimo ao 21º dia pós-parto) e tornando-se estável na fase em que o leite amadurece (após o 21º dia após o parto). Preconiza-se o incentivo à amamentação quando o recém-nascido não tem restrição alguma, por ser uma modalidade que descarta procedimentos invasivos, causando melhor aceitação para o recém-nascido, além de ser o modo mais saudável de obter os níveis adequados dessa vitamina (Oliveira; Oliveira; Bergamaschi, 2009).

Como já citado, existem problemas com outras vias de administração por complicações na absorção e perda de vitamina e essas são algumas das justificativas para sugestão de suplementar as gestantes para garantir-se maior reserva ao nascimento e até mesmo complementar o leite. Pode ser feita oferta enteral além das doses de vitamina A, como meio de obter formas mais naturais, eficazes e com menos complicações para o recém-nascido (Gomes; Saunders; Accioly, 2005).

Foi feito um estudo com parturientes que fizeram uso de cápsulas de retinol palmitato (200.000 UI), no qual se pôde concluir que o uso de megadose de vitamina A no pós-parto imediato como intervenção para evitar o desenvolvimento da deficiência conseguiu aumentar os níveis de retinol nas primeiras 24 horas após a suplementação. Foi visto que esse aumento é mais acentuado em mulheres com baixos níveis de vitamina A no colostro, melhorando, assim, a transferência da vitamina para o leite materno, sendo uma forma de aumentar as reservas hepáticas do recém-nascido e evitar possíveis complicações pulmonares (Ribeiro; Araújo; Dimenstein, 2009).

CONCLUSÃO

A displasia broncopulmonar ainda é causa de morte e morbidade de recém-nascidos prematuros com baixo peso e extremo baixo peso. Prematuros, na maioria das vezes, necessitam de suporte vital intensivo que, apesar de ser um modo de possibilitar-lhes a vida, pode trazer também muitos problemas. A DBP surge com fator de agressão, como oxidativos que surgem até mesmo com o estresse ao nascimento, assim como recém-nascidos em geral prematuros possuem imaturidade pulmonar e carência de substâncias que combatam o efeito oxidante, como a vitamina A, deixando-os expostos a essa doença.

Entre as formas terapêuticas destaca-se a vitamina A, demonstrando ser eficaz como forma de tratamento ou prevenção da displasia broncopulmonar por ser um potente antioxidante e auxiliar no reparo tecidual. Foi relatado em estudos que o uso de vitamina A diminuiu significativamente a morte e as comorbidades de prematuros de baixo peso e extremo baixo peso, em relação aos que não utilizaram.

Os efeitos colaterais e a forma de administração ainda causam certa rejeição, porém a eficácia e a ne-

cessidade frente à doença fazem com que cada vez mais seja implantada nos hospitais.

A partir dessa revisão literária, pode-se concluir que são utilizadas altas dosagens para suprir a carência do pulmão imaturo e a via de administração mais utilizada ainda é a intramuscular, por ter melhor aproveitamento da vitamina com reduzido risco de perda da absorção. Contudo, pesquisas sugerem e demonstram formas de complementar o leite materno, por ser um modo mais natural de incentivar a amamentação assim que possível.

O risco de toxicidade também limita o uso da vitamina A, pois a sugestão é que a eficácia seja em doses muito elevadas. Os resultados positivos têm sido encontrados com doses intramusculares três vezes por semana durante um mês de 5.000 UI, sem relato de efeitos adversos.

Os resultados positivos ainda não atendem às expectativas da comunidade científica, o que sugere a realização de estudos controlados para quantificar a melhor dosagem e novas sugestões quanto às vias de administração. Tais estudos são extremamente importantes, visto que esses nutrientes contribuem significativamente para a prevenção e tratamento, principalmente de doenças que tenham como agente etiológico os radicais livres, assim como a displasia broncopulmonar.

REFERÊNCIAS

1. Alvarez RJ *et al.* Displasia broncopulmonar: fisiopatologia, hallazgos radiológicos y tratamiento. *Revista Argentina de Radiología*, p.68-71, 16 jan. 2004. disponível em: <http://www.rard.org.ar/numeros/2004_1/10alvarez/alvarez.pdf>. acesso em: 02 jun. 2011.
2. Bancarli E. Displasia broncopulmonar: um velho problema de cara nova. *Jornal de Pediatria*, p. 15-16. fev. 2006.
3. Bhering C *et al.* Modelo preditivo para displasia broncopulmonar ao final da primeira semana de vida. *Jornal de Pediatria*, p. 01-11. abr. 2007. disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0021-75572007000200011>. acesso em: 15 jun. 2011.
4. Cerny L, Torday JS, Rehan VK. Prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia: contemporary status and future outlook. *Lung*, Estados Unidos da América, p.75-89, 30 jan. 2008.
5. Demirel N, Bas AY, Zenciroglu A. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight. *Indian Journal of Pediatrics*, p.01-04. 05 dez. 2010.
6. Friedrich L, Corso AL, Jones MH. Prognóstico pulmonar em prematuros. *Jornal de Pediatria*, p.01-14. mar. 2005. disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=s0021-75572005000200010&script=sci_arttext>. acesso em: 14 jun. 2011.
7. Gomes MM *et al.* Vitamina A e broncodisplasia pulmonar. *Revista de Ciências Médicas*, p.441-448, out. 2005. disponível em: <www.puc-campinas.edu.br/centros/ccv/.../artigos/880.pdf>. acesso em: 03 jun. 2011.
8. Gomes MM, Saunders C, Accioly E. Papel da vitamina A na prevenção broncodisplasia pulmonar. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, p.275-282, set. 2005. disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbsmi/v5n3/a03v5n3.pdf>>. acesso em: 07 jun. 2011.
9. Jobe AH. Vamos alimentar o pulmão prematuro. *Jornal de Pediatria*, p.01-03. jun. 2006. disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0021-75572006000300001>. acesso em: 27 maio 2011.
10. Kaplan HC *et al.* Understanding variation in vitamin A supplementation among infants. *Pediatrics*, v. 126, p.367-373, ago. 2010.
11. Matuhara AM, Naganuma M. Manual instrucional para aleitamento materno de recém-nascidos pré-termo. *Pediatria*, São Paulo, p.81-90, 28 fev. 2006. disponível em: <www.pediatriasao paulo.usp.br/upload/pdf/1163.pdf>. acesso em: 07 jun. 2011.
12. Monte LFV *et al.* Displasia broncopulmonar. *Jornal de Pediatria*, p.99-110. abr. 2005.
13. Oliveira JM, Oliveira NS, Bergamaschi DP. Concentrações de vitamina A no leite humano e características socioeconômicas e nutricionais maternas: resultados de estudos brasileiros. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, v.09, n.01, p.01-13, mar. 2009. disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s1519-38292009000100002>. acesso em: 07 jun. 2011.
14. Oliveira JM, Rondó PHC. Evidências do impacto da suplementação de vitamina A no grupo materno-infantil. *Caderno de Saúde Pública*, São Paulo, p.01-08, nov. 2007. disponível em: <www.scielo.br/pdf/csp/v23n11/03.pdf>. acesso em: 03 jun. 2011.
15. Ribeiro KDS, Araújo KF, Dimenstein R. Efeito da suplementação com vitamina A sobre a concentração de retinol no colostro de mulheres atendidas em uma maternidade pública. *Revista da Associação Médica Brasileira*, p.452-457, 2009. disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v55n4/a22v55n4.pdf>>. acesso em: 10 jun. 2011.
16. Sankar MJ *et al.* Chronic lung disease in newborns. *Indian Journal of Pediatrics*, India, p. 369-376. abr. 2008.
17. Suguihara C, Lessa AC. Como minimizar a lesão pulmonar no prematuro extremo: propostas. *Jornal de Pediatria*, p. 01-14. mar. 2005. vitamin A and carotenoids office of dietary supplements, estados unidos da américa, n. , p.01-07, 23 abr. 2006. disponível em: <<http://ods.od.nih.gov/factsheets/vitamina/>>. acesso em: 02 jun. 2011.
18. Weffort VRS, Lamounier JA. Nutrição em Pediatria: da neonatologia à adolescência. Barueri. Manole. 2009.