

O papel da vitamina A na saúde materno-fetal: uma revisão bibliográfica

The role of vitamin A in maternal-fetal health: a literature review

El papel de la vitamina A en la salud materno-fetal: una revisión bibliográfica

Ana Paula Ribeiro Martins¹, Deborah Cristina Landi Masquio^{1*}.

RESUMO

Objetivo: Elucidar as funções da vitamina A na gestação e as consequências de sua deficiência. **Revisão bibliográfica:** A vitamina A é composta por retinóides de origem animal (retinol, retinal, ácido retinóico) e carotenóides de origem vegetal. No período fetal, o ácido retinóico é atua na diferenciação celular, crescimento fetal, morfogênese, maturação de múltiplos sistemas corporais e na integridade das células epiteliais do trato respiratório, digestório e urogenital. O retinol atua como componente dos pigmentos visuais na retina, tornando-se indispensável para o desenvolvimento da visão fetal e integridade visual materna. Estudos relacionam a vitamina A à profilaxia da infecção puerperal, sendo apontado redução em 78% do risco de morbidade. A deficiência de vitamina A é mais comum ocorrer no terceiro trimestre, devido ao crescimento fetal acelerado. As consequências da deficiência de vitamina A incluem xerofthalmia, má formação congênita e aumento de mortalidade materna. Devido a elevada prevalência de hipovitaminose A, diversas estratégias nutricionais são recomendadas, como diversificação da dieta, suplementação e fortificação convencional de alimentos. **Conclusão:** A deficiência da vitamina A ocasiona prejuízos a saúde da mãe e do feto, devido as funções específicas e essências neste período. Assim torna-se necessário estratégias nutricionais para garantir o aporte ideal de vitamina A.

Palavras-chave: Vitamina A, Deficiência de Vitamina A, Gestação, Desenvolvimento fetal, Programação Fetal.

ABSTRACT

Objective: To elucidate the role of vitamin A during pregnancy and consequences of its deficiency. **Results:** Vitamin A is a group of compounds, which include retinoids of animal origin (retinol, retinal, retinoic acid) and carotenoids of vegetable origin. In the fetal period, retinoic acid is required for cellular differentiation, fetal growth, morphogenesis, maturation of multiple body systems and integrity of respiratory, digestive and urogenital epithelial cells. Retinol acts as component of visual pigments in the retina, making it indispensable for the development of vision. Studies demonstrate the role of vitamin A in prophylaxis of puerperal infection, leading to 78% reduction of morbidity risk. During gestational phase, vitamin A deficiency is more common to occur in the third trimester, due to accelerated fetal growth. The consequences of vitamin A deficiency include xerophthalmia, congenital malformation, and increased risk of maternal mortality. Due to high prevalence of hypovitaminosis A, several nutritional strategies are recommended, such as diet diversification, supplementation and conventional food fortification. **Conclusion:** Vitamin A deficiency causes damage to the health of the mother and fetus, due to the specific functions and essences that it performs in this period. Thus, nutritional strategies are necessary to ensure optimal vitamin A intake.

Key words: Vitamin A, Vitamin A Deficiency, Gestation, Fetal Development, Fetal Programming.

¹ Centro Universitário São Camilo (CUSC), São Paulo. * E-mail: deborahmasquio@yahoo.com.br

RESUMEN

Objetivo: Elucidar el papel de la vitamina A durante el embarazo y las consecuencias de su deficiencia. **Resultados:** La vitamina A es un grupo de compuestos, que incluye retinoides y carotenoides. En el período fetal, ácido retinoico es necesario para diferenciación celular, crecimiento fetal, morfogénesis, maduración de sistemas corporales y integridad de las células epiteliales respiratorias, digestivas y urogenitales. El retinol actúa como componente de los pigmentos visuales en la retina. Los estudios demuestran el papel de la vitamina A en la profilaxis de la infección puerperal, que promueven una reducción en un 78% de morbilidad. Durante gestación, la deficiencia de vitamina A es más común en tercer trimestre, debido al crecimiento fetal. Las consecuencias de la deficiencia de vitamina A incluyen xeroftalmía, malformación congénita y mayor riesgo de mortalidad materna. Debido a la alta prevalencia de hipovitaminosis A, se recomiendan la diversificación de la dieta, la suplementación y la fortificación convencional de los alimentos. **Conclusión:** La deficiencia de vitamina A causa daños a la salud de la madre y el feto, debido a las funciones y esencias específicas que realiza en este período. Por lo tanto, las estrategias nutricionales son necesarias para asegurar una ingesta óptima de vitamina A.

Palabras clave: Vitamina A, Deficiencia de vitamina A, Gestación, Desarrollo fetal, Programación Fetal.

INTRODUÇÃO

A alimentação saudável balanceada em macro e micronutrientes é condição essencial para promoção da saúde e para uma boa qualidade de vida no período gestacional. Entretanto, as diversas alterações fisiológicas verificadas durante a gestação impactam no aumento das necessidades nutricionais, em especial de alguns micronutrientes, como ferro, vitaminas do complexo B e a vitamina A (IOM, 2001; CHEN *et al.*, 2016).

Durante a gestação, a ingestão alimentar insuficiente em nutrientes pode gerar uma competição entre a mãe e o feto, limitando a disponibilidade dos nutrientes necessários ao adequado crescimento fetal. Desta forma, a adequação nutricional na alimentação da gestante é primordial para garantir a saúde do binômio mãe-filho e evitar efeitos adversos neste período tão importante da vida (LI *et al.*, 2012; MOURA *et al.*, 2018).

Na população brasileira tem sido observado um desequilíbrio na ingestão de nutrientes (RODRIGUES *et al.*, 2008). Os dados da Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher (PNDS, 2006) mostraram alarmantes prevalências de inadequação sérica de retinol não apenas nas regiões consideradas como de risco, mas em todo o Brasil. De acordo com esta pesquisa, 12,3% das mulheres em idade reprodutiva apresentaram concentrações séricas inadequadas de vitamina A.

A Organização Mundial da Saúde (OMS, 2013) reconhece que a deficiência de vitamina A afeta, em nível mundial, aproximadamente 19 milhões de gestantes e 190 milhões de crianças em idade pré-escolar. Assim, atualmente, recomenda-se a suplementação de vitamina A durante a gestação em áreas endêmicas (OMS, 2013).

Embora as gestantes sejam suscetíveis a deficiência de vitamina A (DVA) durante toda a fase gestacional, é mais comum ocorrer no terceiro trimestre, devido ao desenvolvimento fetal acelerado e ao aumento fisiológico no volume de sangue durante esse período. Entretanto, a ingestão de vitamina A deve ser monitorada, uma vez que no primeiro trimestre de gestação, tanto o baixo como o elevado consumo desta vitamina associam-se à má formação congênita (OMS, 2013).

Considerando o panorama nacional, a hipovitaminose A é reconhecida como uma questão séria em termos de saúde pública em diversas faixas etárias no Brasil. Tal constatação fortalece a necessidade de se aprofundar na compreensão do impacto da vitamina A durante a gestação e sobre o desenvolvimento fetal, bem como elucidar estratégias que efetivamente minimizem esta carência nutricional que assola parte importante na população materna. Assim, o objetivo do presente estudo foi revisar na literatura científica acerca do papel da vitamina A na gestação e sobre o desenvolvimento fetal.

MÉTODOS

Realizou-se revisão bibliográfica de artigos científicos publicados nas bases de dados científicas LILACS, SCIELO e PUBMED, nos idiomas inglês e português.. As palavras-chave utilizadas na busca foram: Vitamina A, Hipovitaminose A, Gestação, Desenvolvimento fetal, Programação Fetal. A busca dos artigos foi realizada utilizando-se a técnica booleana AND e OR para combinar as palavras chaves selecionadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Vitamina A: definição, metabolismo, absorção e transporte

O termo vitamina A é utilizado para designar um grupo de compostos que incluem os retinóides de origem animal (retinol, retinal, éster de retinil, ácido retinóico) e carotenóides de origem vegetal (BARBER et al., 2014). Estima-se que existam mais de 700 tipos de carotenoides, incluindo os carotenos (β -caroteno, α -caroteno e licopeno) e xantofilas (luteína e zeaxantina, β -criptoxantina e astaxantina) (ZIELINSKA et al., 2017). A vitamina A presente nos vegetais é considerada pró vitamina A, ou seja, precisa ser convertida em retinol no intestino e no fígado para exercer sua função biológica (RAMALHO, 2017).

As fontes alimentares de carotenóides incluem alimentos de origem vegetal de coloração amarelo-alaranjadas, como cenoura, abóbora, mamão e vegetais verde escuro. Dentre os retinóides, a vitamina A pré-formada ou retinol é obtido por meio de alimentos de origem animal, como laticínios (leite integral, iogurte, queijo), fígado e óleo de peixe (BARBER et al., 2014).

A biodisponibilidade da vitamina A varia, de forma que a eficiência de absorção de vitamina A pré-formada é alta, variando entre 70 a 90%. Já os carotenoides possuem uma eficiência de absorção menor, em torno de 20 a 50% (MOURÃO et al., 2005). Estima-se que em população de baixa renda, os carotenos provenientes de vegetais representem 80% ou mais do total de vitamina A ingerida (LIMA, 2014).

Após a ingestão de fontes alimentares de vitamina A estes compostos são incorporadas as micelas para serem absorvidos pelos enterócitos. Em seguida, são incorporados aos quilomicrons e transportados via sistema linfático à circulação sistêmica e fígado. Assim, a ingestão adequada e equilibrada das fontes alimentares, sejam elas de origem animal e vegetal, dependem da gordura para o processo absorptivo e de transporte sistêmico (LIRA et al., 2018). O valor biológico relativo dessas várias substâncias precursoras de vitamina A é comumente expresso em unidades internacionais (UI) de atividade de retinol: 1 UI equivale a 0,3 μ g de retinol, 0,55 μ g de palmitato de retinil, 3,6 μ g de β -Caroteno e 7,2 μ g de outros carotenoides (RAMALHO,

2017). O fígado é o principal órgão responsável pelo armazenamento, metabolismo e distribuição da vitamina A para os tecidos periféricos. Para que ocorra a transferência do retinol para outros tecidos, é necessário à sua ligação à proteína ligadora de retinol (RBP). Uma vez na circulação sanguínea, o retinol é removido pelas células-alvo através de receptores específicos para vitamina A (LIRA et al., 2018).

Funções da vitamina a durante a gestação e sobre o desenvolvimento fetal

A vitamina A é um nutriente essencial ao longo do ciclo de vida, no entanto, sua influência é particularmente crítica durante o período em que as células proliferam rapidamente e se diferenciam, como ocorre no período gestacional (HANSON et al., 2016).

Durante a gestação, a vitamina A é transferida ao feto pela placenta e por meio de três mecanismos: ligado às proteínas de ligação ao retinol; livremente na forma de retinol; e ligado ao receptor STR6 (GURGEL *et al.*, 2017). No período fetal, o ácido retinóico é necessário para a diferenciação celular, processo pelo qual uma célula imatura se transforma em uma célula especializada. Assim, o status adequado de vitamina A na gestação é fundamental para o crescimento fetal, a morfogênese e a maturação de múltiplos sistemas e órgãos corporais (RHINN e DOLLÉ, 2012).

O metabólito ativo da vitamina A, denominado ácido retinóico, possui a capacidade de se ligar à receptores nucleares RAR e RXR e promover ativação ou inibição da expressão de diferentes tipos de genes. Assim, está relacionado a modulação de vias envolvidas no metabolismo e biossíntese celular, como proliferação e diferenciação de diversos tipos de células, como as epiteliais da pele (SPINAS *et al.*, 2015; CAÑETE *et al.*, 2017).

A vitamina A também atua na integridade das células epiteliais, que são encontradas nos diversos sistemas corporais, sendo importante durante a gestação para o crescimento e manutenção do tecido fetal, como o trato respiratório, digestório e urogenital (MCCAULEY *et al.*, 2015).

No período fetal e pós-natal, a vitamina A desempenha função no crescimento, uma vez que aumenta o número de receptores de fatores de crescimento na superfície das células corporais, com produção de colágeno, um dos principais componentes da matriz extracelular (BARBER et al, 2014). Estudo clínico, controlado, randomizado e duplo cego conduzido com 2173 gestantes revelou que a suplementação de vitamina A durante a gestação promoveu incremento do comprimento ao nascer comparado ao grupo placebo (PRAWIROHARTONO et al., 2013). O retinol apresenta participação importante no ciclo visual, atuando como componente dos pigmentos visuais de cones e bastonetes situados na retina, tornando-se indispensável para o desenvolvimento da visão do feto, assim como na manutenção e integridade da saúde ocular materna (QUEIROZ LIRA et al; 2010).

Outra importante função da vitamina A ocorre no sistema imune e hematopoiético, induzindo a diferenciação celular. Acredita-se que a vitamina A atue na redução da morbi-mortalidade, prevenindo os agravos infecciosos de maior severidade. Estudos relacionam a vitamina A à profilaxia da infecção puerperal, sendo apontado que a administração de vitamina A no último mês de gestação e na primeira semana pós-parto pode reduzir o risco de morbidade puerperal em até 78% (RAMALHO, 2017).

Deficiência de vitamina A no Brasil

Estudo realizado no Brasil com 21.003 adultos brasileiros, dos quais 52,2 % eram mulheres, demonstrou que a inadequação de ingestão de vitamina A foi de 78,5%. Uma observação importante neste estudo foi que grupos com maior risco de inadequação foram as mulheres e indivíduos residentes na área rural e região nordeste (ARAÚJO *et al.*, 2013).

Lima *et al* (2014) identificou uma alta frequência de deficiência de vitamina A em um grupo constituído por 126 gestantes adolescentes em Piauí. De acordo com os dados da investigação, no final da gravidez, 52% apresentaram baixas concentrações de retinol sérico.

Em estudo realizado na Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro, encontrou-se prevalência de xeroftalmia gestacional em 17,9% das gestantes. Ademais, evidenciou-se associação entre os sintomas oculares e o indicador bioquímico de vitamina A. Neste estudo observou-se que os problemas visuais, como xeroftalmia, estavam associados a baixa concentração sérica de vitamina A nessas gestantes (SAUNDES *et al.*, 2005).

Os baixos níveis séricos de retinol podem estar associados a fatores biológicos, socioeconômicos, ambientais e antropométricos. Miglioli *et al.* (2013) enfatizaram que a deficiência de vitamina A apresenta uma clara trajetória socioeconômica que ainda prevalece em países, regiões e famílias desfavorecidas, fatores estes relacionados à renda, educação, habitação e acesso a serviços de saúde.

Consequências da hipovitaminose a durante a gestação

As manifestações clínicas da deficiência de vitamina A incluem clássicos sintomas oculares, como cegueira noturna, xeroftalmia, queratomalácia, mancha de Bitot e fotofobia (WISEMAN *et al.*, 2017). Alterações na visão são as primeiras manifestações provenientes da deficiência de vitamina A seguidas do comprometimento do sistema imunológico no combate à infecções (MCCAULEY *et al.*, 2015).

Em estudo clássico, foi descrito a associação entre a presença da cegueira noturna gestacional e o maior risco de mortalidade materna por infecção respiratória e outros tipos de infecções, como gastroenterite, sepse, tuberculose, hepatite, meningite e febre tifoide (CHRISTIAN *et al.*, 2000).

Em gestantes, hipovitaminose A se relaciona ao aumento do risco de mortalidade materna. Estudo clássico conduzido com 270 gestantes no Nepal demonstrou que a taxa de mortalidade foi maior no grupo de mulheres que não recebeu suplemento de vitamina A. Os autores demonstraram que a suplementação de vitamina A se relacionou a redução de 44% na chance de mortalidade materna (WEST *et al.*, 1999). No entanto, estes resultados não são corroborados em recente revisão sistemática e meta-análise (THORNE-LYMAN e FAWZI, 2012). Diversas outras consequências da hipovitaminose A durante a gestação já foram apontadas, como parto prematuro, aborto espontâneo, anemia, síndromes hipertensivas da gestação (SHG) e aumento na chance de transmissão vertical do vírus HIV. No entanto, estas relações ainda também são controversas na literatura acadêmica (THORNE-LYMAN e FAWZI, 2012).

Segundo Lima et al (2010), a incorreta alimentação pela maioria das gestantes favorece o consumo insuficiente de nutrientes essenciais, tais como as vitaminas C, E e A, selênio, ferro e zinco, os quais compõem o sistema antioxidante do organismo. Estas deficiências conduzem à formação de radicais livres, passando por um estado de alto nível de estresse oxidativo, que dentre outras complicações, favorece o desenvolvimento da hipertensão arterial (LIMA et al., 2010).

A deficiência de vitamina A predis põe as gestantes ao aborto espontâneo. Sabe-se que esta deficiência pode promover a reabsorção do embrião em fases iniciais da gestação, interrompendo o processo reprodutivo pela inter-relação metabólica da vitamina com a síntese dos hormônios progesterona e estrogênio (GOMES et al, 2005). No entanto esta hipótese não é confirmada por revisões sistemáticas mais recentes (BALOGUN et al., 2016)

Trabalhos experimentais sugerem que a ingestão deficiente ou excessiva da vitamina A está associada à defeitos congênitos em diversos órgãos, dentre eles, cérebro, olho, aparelho gênito-urinário, coração e sistema vascular. (MUMFORD *et al.*, 2016). Sabe-se que o período crítico para o desenvolvimento das anomalias congênitas é o primeiro trimestre de gestação, incluindo o período de embrionário. A DVA durante a embriogênese pode levar à morte fetal ou a malformações morfológicas, que variam desde a agenesia de órgãos para órgãos rudimentares ou hipoplásicos, dependendo da gravidade da deficiência. (BARBER et al., 2014)

Por outro lado, nos primeiros 60 dias após a concepção, o retinol ingerido em excesso pela gestante, em doses acima de 10000 UI por dia, pode exercer efeito teratogênico no sistema nervoso central e sobre o sistema cardiovascular fetal (RAMALHO, 2017). O desfecho das doses tóxicas de vitamina A incluem sintomas como tontura, náusea, vômitos, dores de cabeça, visão turva, vertigem, redução na coordenação muscular, esfoliação da pele, perda de peso e fadiga. As doses elevadas são verificadas quando há ingestão excessiva de suplementos de vitamina A, juntamente a ingestão regular de fígado, entretanto isto não é considerado um problema em áreas endêmicas (OMS, 2013).

Estratégias de prevenção e controle da deficiência de vitamina A

Uma série de estratégias tem sido recomendadas para a prevenção de deficiência de vitamina A, como diversificação da dieta, suplementação, fortificação convencional de alimentos e biofortificação (por produção convencional de plantas) (THOMPSON et.al 2011). A necessidade de vitamina A durante a gestação varia de 750 a 770 mcg ao dia, o que representa um aumento aproximado de 40% das necessidades de mulheres não gestantes (IOM, 2001).

Estudo conduzido por Tureck et al. (2013) avaliou o consumo de vitaminas e minerais antioxidantes na dieta brasileira. O consumo médio diário de vitamina A foi de 309 µg, sendo maior nas regiões nordeste e sul do país. Os alimentos que mais contribuíram para a ingestão de vitaminas antioxidantes, como vitamina A e C foram frutas e carnes. Para garantir a recomendação nutricional de vitamina A durante a gestação, primeiramente, é importante estimular a ingestão de fontes alimentares desta vitamina (**Tabela 1**). Uma das estratégias sustentáveis para promover uma dieta diversificada e conseqüentemente a adequação no

consumo adequado deste nutriente são programas de educação alimentar e nutricional durante o pré-natal. No entanto esta estratégia não tem parâmetros finais esclarecidos, e muitas vezes não alcançam grande parte da população (NAIR et al, 2016).

Tabela 1 - Quantidade de vitamina A (mcg RE) em 100 g ou ml de alimentos.

Alimento	Vit A (mcg RE)
Bife de fígado Bovino	9442,4
Cenoura cozida	860,1
Manteiga c/sal e s/ sal	684,2
Ovo de Galinha Cozido	500
Couve Cozida	405,8
Acelga cru (a)	305,8
Omelete	259
Queijo Minas	253,8
Abóbora Refogada	249,6
Manga	210
Ameixa Vermelha	200
Vagem Cozida	150
Canja	122,3
Acerola	121
Caqui	81,4
Leite Fermentado	55,5
Mamão Papaia	54,7
Peixe cozido	44
Tomate Orgânico	41,6
Leite de vaca integral	28,4
Abacate	20
Bife Bovino	5,2

Fonte: IBGE, 2008/2009.

A suplementação de vitamina A na gestação é considerada benéfica para aumentar as concentrações séricas de retinol materno-infantil, para a formação das reservas hepáticas de retinol do concepto, para a redução da prevalência de cegueira noturna gestacional e anemia ferropriva, principalmente em locais onde a hipovitaminose A é considerada um problema de saúde pública (OMS, 2013; MCCAULEY et al., 2015).

A administração de suplementos de vitamina A, quando realizada de forma eficiente, torna-se segura. Todavia é preciso atenção para que não ocorra o excesso, devido os efeitos tóxicos e teratogênicos sobre o feto, que pode resultar em morte fetal e até mesmo más formações congênicas (MS, 2007; LIMA et al., 2014). Os níveis máximos tolerados de vitamina A (UL) estabelecidos pelo IOM são de 3000 mcg para gestantes adultas e de 2800 mcg para gestantes adolescentes (IOM, 2001).

No Brasil, o Ministério da Saúde criou o Programa Nacional de Suplementação de Vitamina A para controlar a deficiência deste nutriente em crianças e mulheres no pós-parto imediato, principalmente em áreas consideradas de risco (Nordeste, região norte de Minas Gerais, Vale do Jequitinhonha, Vale do Murici e Vale do Ribeira em São Paulo) (BRASIL, 2005). As puérperas devem receber dose única de 200.000UI de vitamina A, ainda na maternidade. Em crianças com idade entre seis e 59 meses, a suplementação é realizada de acordo com a idade, a cada seis meses (OMS, 2013).

Em recente estudo, Santos *et al.* (2013) verificaram a efetividade do protocolo da OMS de suplementação da vitamina A cerca de 8-10 dias após parto. Pacientes no pós-parto em uma maternidade de Recife receberam suplementação com 400.000 e 200.000 UI, e um outro grupo recebeu apenas placebo. Os resultados revelaram que após coleta de sangue não foi observada elevação do retinol nessas mães. No entanto, nos bebês, verificou-se aumento da concentração de vitamina A ao sexto mês de vida (SANTOS *et al.*, 2013)

Ribeiro et al (2009) avaliaram o efeito da suplementação com 200.000 UI de vitamina A sobre as concentrações de retinol no colostro, após 24 horas. Verificou-se que as mulheres transferiram altas concentrações de retinol para o colostro promovendo aumento de 86,5%.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A deficiência de vitamina A durante a gestação acarreta consequências negativas para a mãe e para o feto, sendo que as principais envolvem cegueira noturna e doenças infecciosas. Assim verifica-se a importância da assistência nutricional nas consultas de pré-natal, com o intuito de orientar o consumo de fontes alimentares de vitamina A e suplementação, quando necessário, avaliando-se individualmente a necessidade de cada gestante.

REFERÊNCIAS

1. ARAUJO MC, BEZERRA IN, BARBOSA FS et al Consumo de macronutrientes e ingestão inadequada de micronutrientes em adultos. Rev. Saúde Pública. 2013; 47: 177s-189s.
2. AZAÏS-BRAESCO V, PASCAL G. Vitamin A in pregnancy: requirements and safety limits. Am J Clin Nutr 2000; 1(5):1325S-33S.
3. BALOGUN OO, LOPES K, OTA E et al. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. Cochrane Database Syst Rev. 2016; (5):CD004073.
4. BARBER T, PRETEL GE, MARIN MP et al. Vitamin A Deficiency and Alterations in the Extracellular Matrix. Nutrients. 2014; 6(11):4984-5017.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher – PNDS 2006. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
6. CHEN X, ZHAO D, MAO X et al. Maternal Dietary Patterns and Pregnancy Outcome. Nutrients. 2016;8(6):351.
7. CHRISTIAN P, WEST KP, KHATRY SK et al. Night blindness during pregnancy and subsequent mortality among women in Nepal: Effects of vitamin A and β -carotene supplementation. Am J Epidemiol. 2000; 152(6):542-7.
8. BLIND D. Cluster randomised trial of low dose supplementation with vitamin A or beta carotene on mortality related to pregnancy in Nepal. The NNIPS-2 Study Group. 318(7183):570-5.
9. GOMES MM, LIMA APP, SILVA LS et al. Vitamina A e Broncodisplasia Pulmonar. Vitamina A e Broncodisplasia. 2005;4(5):441-8.
10. HANSON C, LYDEN E , ABRESCH C et al .Serum Retinol Concentrations, Race, and Socioeconomic Status in of Women of Childbearing Age in the United States. Nutrients. 2016; 8(8).

11. IOM (Institute of Medicine). Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. 2001
12. IOM/Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids. Washington: National Academy Press, 2000.
13. LIMA TMG, RIBEIRO RL, LAVINAS FC et al. Uso de antioxidantes em gestantes adolescentes com síndrome hipertensiva específica da gestação. *Saúde e Ambiente*. 2010;3:33-8.
14. LIMA GSP. Deficiência de vitamina A em gestantes adolescentes e seus recém-nascidos: um estudo prospectivo. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2014; 96 p.
15. MOURA AR. Evidências Científicas sobre a Alimentação de Gestantes. *Revista Saúde em foco*, 2018; 5: 78-90.
16. MUMFORD SL, BROWNE RW, SCHLIEP KC et al. Serum antioxidants are associated with serum reproductive hormones and ovulation among healthy women. *J Nutr*. 2016; 46(1):98-106.
17. MIGLIOLI TC, FONSECA VM, JUNIOR G et al. Vitamin a deficiency in mothers and children in the state of Pernambuco. *Ciênc. Saúde Coletiva*. 2013; 18: 1427–1440.
18. MCCAULEY ME, BROEK N, DOU L et al . Suplementação de Vitamina A durante a gravidez para resultados maternos e neonatais. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015.
19. BRASIL. Ministério da Saúde. Unicef. Cadernos de Atenção Básica: Carências de Micronutrientes / Ministério da Saúde, Unicef; Bethesda de Abreu Soares Schmitz. Brasília: Ministério da Saúde, 2007. 60 p.
20. MOURAO DM, Machado D, SALES, Santos N et al. Biodisponibilidade de vitaminas lipossolúveis. *Rev. Nutr*. 2005; 18(4): 529-539
21. NAIR MK, AUGUSTINE LF, KONAPUR A et al. Food-Based Interventions to Modify Diet Quality and Diversity to Address Multiple Micronutrient Deficiency. *Front. Public Health* 2016; 5: 277.
22. OMS. Diretriz: Suplementação de vitamina A em gestantes. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2013.
23. PRAWIROHARTONO EP, NYSTRÖM L, NURDIATI DS et al. The impact of prenatal vitamin A and zinc supplementation on birth size and neonatal survival -a double-blind, randomized controlled trial in a rural area of Indonesia. *Int J Vitam Nutr Res*. 2013.
24. QUEIROZ LL, Roberto D. Vitamina A e Diabetes Gestacional -*Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(3): 355-9.
25. RHINN M, DOLLÉ P. Retinoic acid signalling during development. *Development*. 2012; 139(5):843-58.
26. RIBEIRO KDS, ARAÚJO KF, DIMENSTEIN R et al. Efeito da suplementação com vitamina A sobre a concentração de retinol no colostro de mulheres atendidas em uma maternidade pública. *Rev Assoc Med Bras* 2009; 55(4): 452-7.
27. RAMALHO A. Vitamina A - São Paulo: ILSI Brasil - International Life Sciences Institute do Brasil, 2017.
28. RODRIGUES PL, LACERDA EM, SCHLUSSEL MM et al. Determinants of weight gain in pregnant women attending a public prenatal care facility in Rio de Janeiro, Brazil: a prospective study, 2005-2007. *Cad. Saúde Pública*. 2008; 24(2):S272-S284
29. SPINAS E, SAGGINI UM, KRITAS SK, CERULLI L et al. Can vitamin a mediate immunity and inflammation? *J Biol Regul Homeost*. 2015; 29(1):1-6.
30. SAUNDERS C, BESSA T. C. D. A assistência nutricional pré- natal. In: ACCIOLY E, SAUNDERS C, DE AQUINO EM (Eds.). *Nutrição em obstetria e pediatria*. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2005, p. 119-146.
31. SANTOS CS, KRUIZE I, FERNANDES T et al. The effect of a maternal double megadose of vitamin A supplement on serum levels of retinol in children aged under six months. *J Nutr Metab* 2013; 2013: 876308.
32. THORNE-LYMAN AL, FAWZI WW. Vitamin A and carotenoids during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012;26 (1):36-54.
33. THOMPSON B, AMOROSO L. (Eds.) *Combating Micronutrient Deficiencies: Food-based Approaches*; CAB International and FAO: Oxfordshire, UK, 2011.
34. TURECKI C, LOCATELII G, CORRÊA VG et al. Avaliação da ingestão de nutrientes antioxidantes pela população brasileira e sua relação com o estado nutricional. *Rev Bras Epidemiol*. 2017; 20(1):30-42.
35. WISEMAN EM, DADON S, REIFEN R et al The vicious cycle of vitamin a deficiency: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017; 57(17):3703-3714.
36. WEST KP JR, KATZ J, KHATRY SK et al. Double blind, cluster randomised trial of low dose supplementation with vitamin A or beta carotene on mortality related to pregnancy in Nepal. The NNIPS-2 Study Group. *BMJ*. 1999; 318(7183):570-5.
37. WHO, FAO. *Vitamin and mineral requirements in human nutrition*, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2004.
38. ZIELIŃSKA MA, WESOŁOWSKA A, PAWLUS B et al. Health Effects of Carotenoids during Pregnancy and Lactation. *Nutrients*. 2017; 9(8): E838.