

## VITAMINA A E BRONCODISPLASIA PULMONAR

### *VITAMIN A AND BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA*

Mirian Martins GOMES<sup>1,2</sup>

Ana Paula Pereira Thiapó de LIMA<sup>1,2</sup>

Luciane de Souza Valente da SILVA<sup>1,2</sup>

Danielle Frias LENTO<sup>3</sup>

Gisele Gonçalves de SOUZA<sup>4</sup>

Cláudia SAUNDERS<sup>1,2</sup>

Rejane Andréa RAMALHO<sup>1,2</sup>

### RESUMO

A broncodisplasia pulmonar tem evolução crônica que pode ser desencadeada por diversos fatores, como infecção, barotrauma, maturação pulmonar extra-uterina, espécies reativas de oxigênio e deficiência nutricional. A hipovitaminose A é a carência nutricional que mais se associa com tal enfermidade devido ao seu papel na diferenciação celular e reparação de lesão pulmonar. A baixa reserva hepática de vitamina A em recém-nascidos prematuros e de muito baixo peso, aliada a sua imaturidade fisiológica, os torna mais susceptíveis a hipovitaminose A e ao desenvolvimento de broncodisplasia pulmonar. Com o objetivo de investigar as evidências sobre o papel da suplementação de vitamina A na prevenção ou auxílio no tratamento da broncodisplasia pulmonar, realizou-se um levantamento bibliográfico em bases de dados do *Medline* e *Lilacs* nos últimos

---

<sup>1</sup> Grupo de Pesquisa em Vitamina A, Instituto de Nutrição Josué de Castro, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>2</sup> Departamento de Nutrição Social e Aplicada, Instituto de Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Av. Brigadeiro Trompovsky, s/nº, 2º andar, Bloco J, 21941-590, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: R.A. RAMALHO. E-mail: <aramalho@rionet.com.br>.

<sup>3</sup> Mestranda, Programa de Pós Graduação em Nutrição, Instituto de Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>4</sup> Bolsista de Iniciação Científica PIBIC, Departamento de Nutrição Social e Aplicada, Instituto de Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

vinte anos (1984-2004). Os resultados não definem um padrão no tratamento da broncodisplasia pulmonar, tanto na via de administração quanto na dosagem da vitamina A. Restam dúvidas quanto à melhor via de administração dos suplementos e sobretudo quanto à dose administrada, tendo em vista os riscos decorrentes de uma possível toxicidade por doses excessivas de vitamina A.

**Termos de indexação:** vitamina A, broncodisplasia pulmonar, baixo peso, prematuridade, antioxidantes.

## ABSTRACT

*Bronchopulmonary dysplasia is a chronic pulmonary disease which can be triggered by several factors such as infection, barotrauma, extra-uterine pulmonary maturation, reactive oxygen species and nutritional deficiency. Hypovitaminosis A is the deficiency most associated with this disease due to its role in cellular differentiation and repair of pulmonary injuries. The low hepatic vitamin A reserves of premature newborn and underweight infants, allied to their physiological immaturity, makes them more susceptible to hypovitaminosis A and to the development of bronchopulmonary dysplasia. With the objective of investigating evidence for the role of vitamin A supplementation in preventing or helping in the treatment of bronchopulmonary dysplasia, a literature survey was carried out using the Medline and Lilacs databases for the last 20 years (1984-2004). The results did not define a standard treatment for bronchopulmonary dysplasia neither for the mode of administration of the vitamin A nor for the dosage. Doubts remained about the best via to administer the supplement and especially about the dosage, due to the risks arising from a possible toxicity of excessive doses of vitamin A.*

**Indexing terms:** vitamin A, bronchopulmonary dysplasia, low weight, retinopath of prematurity, antioxidants.

## INTRODUÇÃO

O uso terapêutico do oxigênio no período neonatal, embora necessário para o suporte da vida em diversas enfermidades, pode ser potencialmente tóxico para diversos órgãos e tecidos. Com o advento dessa terapia, observou-se a ocorrência de alterações estruturais pulmonares que levam ao aparecimento de uma doença pulmonar crônica definida como broncodisplasia pulmonar (BDP)<sup>1</sup>.

A BDP possui gênese multifatorial; entre os fatores contribuintes estão: infecção, barotrauma, maturação pulmonar extra-uterina, espécies reativas de oxigênio e deficiência nutricional<sup>2</sup>.

Atualmente vem ganhando destaque a ação da vitamina A como antioxidante<sup>3</sup>, principalmente os carotenóides<sup>4</sup>. A vitamina A é ainda necessária para o desenvolvimento normal dos pulmões e

atividade celular, e foi sugerido que essa vitamina exerce um papel importante na prevenção e resolução da injúria pulmonar na BDP<sup>5</sup>.

O dano causado pelos radicais livres é comumente combatido por defesas antioxidantes enzimáticas (superóxido desmutase, catalase, glutathion peroxidase) e não enzimáticas (vitaminas E, C e A, ácido úrico e bilirrubina)<sup>5</sup>. O recém-nascido, principalmente o prematuro, não tem sua capacidade antioxidante ainda totalmente desenvolvida, o que propicia condições para o desenvolvimento de enfermidades nas quais os radicais livres atuam como mecanismo patogênico<sup>6</sup>.

Tendo em vista as recentes evidências do papel da vitamina A na prevenção e tratamento da BDP, este trabalho tem por objetivo reunir informações disponíveis na literatura relativas ao tema, nos últimos vinte anos (1984-2004). Para tal,

foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados do *Medline* e *Lilacs*, utilizando-se as palavras-chave vitamina A, retinol, broncodisplasia pulmonar, baixo peso, prematuridade, antioxidantes.

## Broncodisplasia pulmonar

A BDP é uma doença crônica<sup>5</sup> caracterizada por edema intersticial, atelectasia com áreas de enfisema e necrose de mucosa brônquica, e pode evoluir para metaplasia e hiperplasia brônquica. Em sua fase aguda, apresenta sintomas cardiorrespiratórios; em sua fase reparativa subsequente, necessita de suplementação persistente de oxigênio, podendo comprometer o crescimento do recém-nascido, com necessidade de hospitalização prolongada<sup>7,8</sup>.

Múltiplos fatores podem estar relacionados com a patogênese da BDP, como as espécies reativas de oxigênio, o barotrauma, a infecção, a maturação pulmonar em ambiente extra-uterino e a deficiência nutricional<sup>2</sup>, sendo a deficiência de vitamina A apontada como importante fator contribuinte para o desenvolvimento da doença<sup>2,9</sup>. Inder *et al*, em 1998<sup>10</sup>, encontraram associação entre baixos níveis séricos de retinol na primeira semana de vida e maior risco de morte e desenvolvimento de doença pulmonar crônica.

A prematuridade e o peso muito baixo ao nascer também são considerados como fatores de risco para a BDP, uma vez que estão associados à imaturidade pulmonar e à baixa reserva hepática de retinol<sup>11,12</sup>.

A imaturidade das células pulmonares compromete a produção de proteínas surfactantes e, conseqüentemente, dificulta a inspiração. Tal fato pode acarretar uma necessidade de ventilação mecânica e terapia de oxigênio suplementar<sup>13</sup>, aumentando a produção de radicais livres ou espécies reativas de oxigênio.

Os radicais livres tornam o pulmão mais susceptível a uma lesão por meio da peroxidação dos lipídios das membranas celulares, desenca-

deando um processo inflamatório<sup>8,14</sup>. A baixa reserva hepática e a concentração sérica reduzida de vitamina A nos recém-nascidos prematuros e de muito baixo peso podem comprometer a cicatrização, contribuindo para o desenvolvimento de alterações histológicas nos pulmões<sup>11</sup>.

## Vitamina A, prematuridade e função pulmonar

A vitamina A está intimamente relacionada com o crescimento e a diferenciação de células epiteliais<sup>5,10,11</sup>, sendo o retinol e seus metabólitos responsáveis pela manutenção da integridade das células epiteliais do trato respiratório<sup>15</sup>.

A deficiência de vitamina A afeta diversos sistemas orgânicos<sup>5,10,11</sup>, e pode prejudicar o desenvolvimento normal do pulmão e o reparo celular após uma lesão<sup>15</sup>. O processo carencial ocasiona alterações no trato respiratório que prejudicam a proliferação das células basais e levam à necrose do epitélio de revestimento, resultando em metaplasia escamosa<sup>15</sup>. Essas alterações ocorrem devido à substituição do epitélio traqueal colunar por células escamosas com perda de células ciliadas e células produtoras de muco. Essa é uma das primeiras alterações fisiológicas que ocorrem na deficiência de vitamina A, precedendo outras alterações dessa carência nutricional no trato geniturinário, olhos, pele e outros órgãos e tecidos<sup>5,11</sup>.

A vitamina A atua também na produção de proteínas surfactantes, especialmente no período final da gestação, quando ocorre a maturação do tecido pulmonar. Nesse período, os estoques de vitamina A desse tecido são rapidamente depletados 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 maior expansão dos alvéolos durante a inspiração<sup>12</sup>.

O transporte materno-fetal de retinol e carotenóides ocorre, predominantemente, no terceiro trimestre<sup>3,12,16</sup> e as reservas do recém-nascido

podem ser aumentadas durante o aleitamento materno<sup>17</sup>. Nesse contexto, recém-nascidos prematuros estão mais susceptíveis ao desenvolvimento de deficiência de vitamina A devido ao maior risco de baixas reservas hepáticas ao nascimento<sup>16</sup>, sendo relatadas menores concentrações séricas de vitamina A ao nascimento nesse grupo<sup>3</sup>. Dessa forma, é recomendada atenção especial com relação ao estado nutricional de vitamina A desse grupo<sup>18</sup>, já que tal quadro pode ser exacerbado por um suprimento pós-natal inadequado<sup>10</sup>.

Além da associação com a prematuridade, observa-se correlação positiva entre as concentrações séricas de vitamina A e o peso ao nascer<sup>19</sup>. Recém-nascidos de muito baixo peso também apresentam elevado risco para o desenvolvimento de deficiência de vitamina A; suas concentrações séricas de vitamina A ao nascimento são significativamente inferiores quando comparadas com recém-nascidos com peso adequado<sup>12</sup>, apresentando concentrações séricas de retinol marginais ou mesmo deficiência desse nutriente. Tal fato pode ter como resultado alterações pulmonares<sup>5,11,20</sup>.

A vitamina A e os carotenóides, precursores dietéticos dessa vitamina, podem ainda proteger o recém-nato do dano tecidual mediado por radicais livres, incluindo o sistema respiratório, devido a sua função antioxidante<sup>10,21</sup>. Recentemente foi encontrada correlação positiva entre as concentrações séricas de carotenóides e o peso ao nascer<sup>22</sup>, mais uma vez reafirmando a vulnerabilidade do recém-nascido de baixo peso.

Os carotenóides são importantes seqüestradores de radicais oxigênio *singlet*<sup>3,23</sup>, interrompendo a geração de espécies reativas de oxigênio ainda nas etapas iniciais de sua formação<sup>4</sup>. Tal efeito também vem sendo atribuído, mais recentemente, ao próprio retinol, do qual alguns carotenóides são precursores<sup>3</sup>. Uma única molécula de retinol ou betacaroteno é capaz de inativar vários radicais oxigênio *singlet* antes de ser destruída<sup>24</sup>. O betacaroteno é ainda reconhecido como varredor de radical peróxido, especialmente em condições de baixa

tensão de oxigênio. Contudo, é possível que outros carotenóides também possuam essa característica<sup>23</sup>, merecendo destaque o alfacaroteno e a betacriptoxantina, que são precursores do retinol.

A transição pós-natal de um ambiente intra-uterino relativamente pobre em oxigênio (PO<sub>2</sub> 20-25mm Hg) para o extra-uterino significativamente mais rico em oxigênio (PO<sub>2</sub> 100mm Hg) expõe o recém-nascido ao aumento da produção de radicais livres. O estresse oxidativo existe e o dano tecidual é possível quando há baixos níveis de antioxidantes ou aumento da produção de radicais livres<sup>3,13,25</sup>. As enzimas que compõem os mecanismos antioxidantes são expressas em altas concentrações apenas no final da gestação, como preparação para um meio extra-uterino com concentração relativamente alta de oxigênio<sup>8</sup>.

Mais uma vez os recém-nascidos pré-termo são mais vulneráveis à toxicidade dos radicais de oxigênio devido à deficiência de um ou mais componentes do sistema antioxidante<sup>16</sup>.

Recém-nascidos prematuros e de muito baixo peso ao nascer estão, portanto, susceptíveis a um dano pulmonar subagudo, agudo ou crônico. Quando o trato respiratório apresenta uma lesão, há estímulo para regeneração epitelial e, simultaneamente, se há deficiência severa de vitamina A o suficiente para comprometer a diferenciação e proliferação das células basais, o processo normal de reparação não vai ocorrer podendo levar a BDP crônica<sup>5,11</sup>.

## Vitamina A: ingestão e suplementação

Os níveis de vitamina A considerados como adequados para recém-nascidos de muito baixo peso ainda não foram determinados. Para prematuros, níveis menores que 200µg/L são considerados deficientes, apontando baixa reserva hepática e deficiência dessa vitamina. Já os níveis inferiores a 100µg/L são considerados como deficiência severa com depleção dos estoques hepáticos<sup>10</sup>.

Segundo a *American Academy of Pediatrics*, a recomendação para a ingestão de vitamina A em

prematurados é de 210 a 450µg/kg/dia de retinol, mas ainda não está bem elucidado se essa é realmente considerada uma ingestão adequada para os recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer<sup>20</sup>.

O colostro materno é rico em vitamina A, entretanto, a concentração dessa vitamina diminui dentro de poucos dias em mais de 50%. É relatado na literatura que o suprimento total de vitamina A através do leite materno não é inteiramente adequado para recém-nascidos prematuros e com muito baixo peso ao nascer, visto que esses apresentam concentrações baixas de retinol no nascimento, atingindo concentrações plasmáticas normais lentamente durante o primeiro ano de vida com o aleitamento materno exclusivo, quando comparados com recém-nascidos que apresentam níveis séricos normais ao nascimento<sup>12</sup>.

Em estudo realizado por Koo et al.<sup>26</sup>, recém-nascidos com peso inferior a 1500g ao nascer que receberam 102µg RE/100kcal (ou 122µg RE/kg/dia) por um mês desenvolveram deficiência de vitamina A. Esse fato é extremamente importante para os recém-nascidos alimentados com fórmulas lácteas padrões, leite materno (fornece somente 100µg RE/kg/dia) e em terapia nutricional parenteral total por longo período de tempo, a menos que seja realizada suplementação com vitamina A<sup>20</sup>.

As concentrações sérica e tecidual de vitamina A associada com a melhora clínica nesse grupo ainda não foram determinadas, contudo os valores séricos situados no intervalo de 25-55µg/dL são considerados necessários para a obtenção de benefícios clínicos com nenhuma ou mínima toxicidade decorrente da suplementação<sup>9</sup>.

A administração de corticosteróides mostrou ser responsável pelo aumento do retinol sérico e concentração de *retinol binding protein* (RBP), da mobilização de retinol do fígado, pulmão e de outros tecidos. Dessa forma, em recém-nascidos tratados com esteróides, as altas concentrações séricas de retinol não são indicadores de alta concentração tecidual ou risco aumentado de toxicidade por vitamina A<sup>9</sup>.

## Terapia nutricional de vitamina A no prematuro

A maioria dos recém-nascidos pré-termo que nascem antes de 34 semanas de gestação necessita de terapia nutricional enteral<sup>27</sup>. Alguns recém-nascidos prematuros não são alimentados por via enteral imediatamente após o nascimento e requerem nutrição parenteral nos primeiros dias de vida para a suplementação de fluidos e nutrição propriamente dita<sup>5</sup>. A alimentação parenteral também está indicada quando o recém-nascido pré-termo é submetido à ventilação mecânica ou quando não é possível utilizar o trato gastrointestinal por malformações<sup>27</sup>.

Estudos relatam que 30% a 75% do retinol administrado por via parenteral são perdidos pelo tubo de administração intravenosa até alcançar o neonato. A razão mais provável para esse fato seria a fotodegradação e a adsorção do retinol ao plástico<sup>5,15,28</sup>. A administração de vitamina A (palmitato de retinil) via parenteral é mais eficiente quando administrada conjuntamente à emulsão lipídica (90% disponível) quando comparada à administração com solução de aminoácidos e dextrose (20% disponível). O palmitato de retinil apresenta ainda menor perda quando comparado com o retinol ou o acetato de retinol<sup>20</sup>.

Quando as condições clínicas do recém-nascido prematuro encontram-se mais estáveis, inicia-se a transição da nutrição parenteral para a enteral, que progride conforme a tolerância da criança. A utilização de fórmulas lácteas com quantidades de nutrientes inferiores às necessidades dos recém-nascidos contribui para manter os níveis de retinol reduzidos nessa faixa etária<sup>29</sup>. Por meio da sonda nasogástrica, também pode ser administrado o leite humano, porém verifica-se que há fotodegradação do retinol, com redução dos níveis dessa vitamina em aproximadamente 30% em cinco a sete horas de exposição à luz durante a administração<sup>5</sup>.

Tendo em vista o papel da vitamina A na fisiopatologia da BDP, vários estudos têm sido realizados a fim de determinar doses terapêuticas

para prevenção ou redução da gravidade dessa enfermidade, assim como a melhor via de administração<sup>5,11,26,28,30</sup>.

Koo et al.<sup>26</sup> constataram que o estado nutricional de vitamina A em prematuros com peso inferior a 1500g reduziu após o nascimento quando eles receberam menos que 400 UI/Kg/dia de retinol pelas fórmulas lácteas. O mesmo não foi observado quando receberam quantidades duas a quatro vezes superiores a essa.

A suplementação de vitamina A por via enteral (1 500 a 3 000UI/dia) não foi relacionada com alteração nas concentrações plasmáticas de retinol. Entretanto, com uma maior suplementação enteral dessa vitamina (aproximadamente 5 000UI/dia durante 28 dias) foi constatado aumento das concentrações plasmáticas de retinol para níveis maiores que 0,70 $\mu$ mol/L<sup>26,30</sup>.

A suplementação de vitamina A via oral (5 000UI/dia) resultou em aumento das concentrações plasmáticas de retinol, apesar de não ter diminuído a incidência de doenças pulmonares crônicas em prematuros pesando menos de 1 000g ao nascer<sup>28</sup>.

A literatura aponta que a suplementação de vitamina A intramuscular em altas doses pode reduzir a incidência de doenças crônicas pulmonares e prevenir sua ocorrência<sup>5</sup>. Tem sido relatado também que a suplementação de vitamina A é importante na prevenção de BDP em neonatos com muito baixo peso ao nascer e que a suplementação (palmitato de retinil intramuscular 2 000UI em dias alternados por 28 dias) na vida pós-natal pode melhorar o estado de vitamina A e também as doenças pulmonares, sendo observada diminuição da incidência de BDP e morbidade associada<sup>11</sup>.

Em estudo realizado *pelo National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network*<sup>21</sup>, foi verificado que a suplementação intramuscular de 5 000IU três vezes por semana durante um mês reduziu a incidência de doença pulmonar crônica na ordem de 55% a 62%<sup>21</sup>.

Em estudo realizado por Atkinson et al.<sup>20</sup> foi sugerido que uma dosagem de 1 500 $\mu$ g (5 000UI)

de vitamina A administrada via intramuscular três vezes por semana seja necessária para manter um estado bioquímico normal desse nutriente. Contudo, segundo Landman et al.<sup>30</sup>, suplementos orais de 1 500 $\mu$ g diários (5 000UI) normalizam os níveis séricos de retinol, apresentando resultados semelhantes com administração via intramuscular de 600 $\mu$ g de vitamina A em dias alternados<sup>20</sup>.

Kennedy et al.<sup>9</sup> conduziram um estudo associando a suplementação de vitamina A por via oral e intramuscular. Na primeira fase de suplementação foram dadas três doses intramusculares de 2 300UI seguidas de nove doses orais de 3 500UI. Na segunda e terceira fases foram administradas doze doses intramusculares de 3 500UI e 5 000UI, respectivamente. Somente após a última fase foram alcançados os níveis séricos de retinol desejados (entre 25 e 55 $\mu$ g/dL) em 68% da população. A ineficiência da suplementação da primeira fase foi atribuída à baixa absorção da dose oral. Os autores sugerem novos estudos a fim de avaliar a segurança e eficiência de doses de 1 5000UI/semana para redução do risco de desenvolvimento de BDP.

Apesar de numerosos estudos levantarem a importância dos carotenóides como antioxidantes e da necessidade de concentrações séricas adequadas como forma de adaptação à alta concentração extra-uterina de oxigênio e resistência à oxigenioterapia, não há estudos que avaliem a suplementação desses nutrientes em recém-nascido.

## CONCLUSÃO

Todas as funções relacionadas à vitamina A justificam sua forte inter-relação com lesões neonatais desencadeadas por prematuridade, imaturidade fisiológica e elevada produção de radicais livres, como é o caso da BDP.

Dentre as hipóteses levantadas pelos estudos, a única que parece estar fundamentada é a validade da terapêutica com suplementação de vitamina A na prevenção e tratamento de lesões pulmonares

neonatais, sobretudo em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso. Contudo, a literatura ainda não aponta resultados conclusivos acerca da dose ou via de administração. Tudo indica que a via intramuscular seria a via preferencial de suplementação, promovendo o maior aproveitamento da vitamina, já que não se encontra sujeita à perda de absorção e a aderência a tubos e equipamentos de infusão, como ocorre com as vias oral, enteral e parenteral.

O risco de toxicidade limita a ousadia dos pesquisadores com relação à utilização de doses muito elevadas. Resultados positivos têm sido encontrados com doses intramusculares diárias de 5.000UI sem relatos de efeitos adversos.

Porém tais resultados ainda não atendem às expectativas da comunidade científica, o que sugere a realização de estudos controlados com doses superiores. As informações com relação à suplementação com carotenóides são escassas devido à inexistência de estudos com recém-nascidos. Tais estudos tornam-se de suma importância visto que esses nutrientes podem contribuir com a prevenção e o tratamento de doenças que tenham radicais livres como agente etiológico.

## REFERÊNCIAS

1. Rodrigues FPM. Importância dos radicais livres de oxigênio no período neonatal. *J Pediatr.* 1998; 74(2): 91-8.
2. Pearson E, Bose C, Snidow T, Ransom L, Young T, Bose G, et al. Trial of vitamin A supplementation in very low birth weight infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 1992; 121(3):420-8.
3. Baydas G, Karatas F, Gursu MF, Bozkurt HA, Ilhan N, Yasar A, et al. Antioxidant vitamin levels in term and preterm infants and their relation to maternal vitamin status. *Arch Med Res.* 2002; 33:276-80.
4. Nagel E, Vilsendor A, Bartels M, Pichlmayr R. Antioxidative vitamins in prevention of ischemia/reperfusion injury. *Int J Vitam Nutr Res.* 1997; 67:298-306.
5. Zachman RD. Retinol (vitamin A) and the neonate: special problems of the human premature infant. *Am J Clin Nutr.* 1989; 50(3):413-24.
6. Rodrigues FPM. Importância dos radicais livres de oxigênio no período neonatal. *J Pediatr.* 1998; 74(2):91-8.
7. Zanardo V, Freato F. Home oxygen therapy in infants with bronchopulmonary dysplasia: assessment of parenteral anxiety. *Early Hum Dev.* 2001; 65:39-46.
8. Weinberger B, Laskin DL, Heck DE, Laskin JD. Oxygen Toxicity in premature infants. *Toxic Appl Pharmacol.* 2002; 181(1):60-7.
9. Kennedy KA, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, Oh W, Wright LL, Stevenson DK, et al. Vitamin A to prevent bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth-weight infants: has the dose been too low? *Early Hum Dev.* 1997; 49(1):19-31.
10. Inder TE, Graham PJ, Winterbourn CC, Austin NC, Darlow BA. Plasma vitamin A levels in the very low birthweight infant: relationship to respiratory outcome. *Early Hum Dev.* 1998; 52(2):155-68.
11. Shenai JP. Vitamin A supplementation in very low birth weight neonates: rationale and evidence. *Pediatrics.* 1999; 104(6):1369-74.
12. Böhles H. Antioxidative vitamins in prematurely and maturely born infants. *Internat. J Vit Nutr Res.* 1997; 67(5):321-8.
13. Buonocore G, Perrone S, Longini M, Vezzosi P, Marzocchi B, Paffetti P, et al. Oxidative stress in preterm neonates at birth and on the seventh day of life. *Pediatr Res.* 2002; 52(1):46-9.
14. Bancalari E, Claure N, Sosenko IRS. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Sem Neonat.* 2003; 8(1):63-71.
15. Shenai JP, Chytil F, Stahlman MT. Vitamin A status of neonates with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res.* 1985; 19(2):185-9.
16. Bolisetty S, Naidoo D, Lui K, Koh THHG, Watson D, Whitehall J. Antenatal supplementation of antioxidant vitamins to reduce the oxidative stress at delivery: a pilot study. *Early Hum Dev.* 2002; 67(1-2):47-53.
17. Underwood BA. Maternal vitamin A status and its importance in infancy and early childhood. *Am J Clin Nutr.* 1994; 59(2 suppl):517S-24S.
18. Ramalho RA, Anjos LA, Flores H. Hipovitaminose A em recém-nascidos em duas maternidades públicas no Rio de Janeiro. *Cad Saúde Pública.* 1998; 14(4): 821-7.
19. Coutsoudis A, Adhikari M, Coovadia HM. Serum vitamin A (retinol) concentrations and association with respiratory disease in premature infants. *J Trop Pediatr.* 1995; 41(4):230-3.

20. Atkinson SA. Special nutritional needs of infants for prevention of and recovery from bronchopulmonary dysplasia. *J Nutr.* 2001; 131(3):942S-6S.
21. Saugstad OD. Therapy in free radical disease in the newborn. *Curr Obstet Gynecol.* 2000; 10:103-8.
22. Gomes MM. Retinol e carotenóides séricos e seu papel antioxidante em puérperas e recém-nascidos no Rio de Janeiro [dissertação]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2004.
23. Paiva SAR, Russel RM.  $\beta$ -caroteno and others carotenoids as antioxidants. *J Am Coll Nutr.* 1999; 18(5):426-33.
24. Bast A, Haenen GRMM, Van der Berg R, Van der Berg H. Antioxidant effects of carotenoids. *Int J Vitam Nutr Res.* 1998; 68(6):399-403.
25. Robles R, Palomino N, Robles A. Oxidative stress in the neonate. *Early Hum Dev.* 2001; 65 Suppl: S75-81.
26. Koo WWK, Krup-Wispe S, Succop P, Tsan RC, Neylan M. Effect of different vitamin A intakes on very-low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr.* 1995; 62: 1216-20.
27. Jorge SM, Gonçalves AL, Martinez FE, Ferlin MLS, Mussi-Pinhata MM. Alimentação do recém-nascido pré-termo. In: Woisk JR. *Nutrição e dietética em pediatria.* Rio de Janeiro: Atheneu; 1994. p.89-126.
28. Wardle SP, Hughes A, Chen S, Shaw NJ. Randomised controlled trial of oral vitamin A supplementation in preterm infants to prevent chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2001; 84:F9-13.
29. Werkman SH, Peeples JM, Cooke EAT, Carlson SE. Effect of vitamin A supplementation of intravenous lipids on early vitamin A intake and status of premature infants. *Am J Clin Nutr.* 1994; 59:586-92.
30. Landman J, Sive A, Hesse HD, Van der Elst C, Sacks R. Comparison of enteral and Intramuscular vitamin A supplementation in preterm infants. *Early Hum Dev.* 1992; 30:163-70.

Recebido para publicação em 12 de junho de 2004 e aceito em 27 de abril de 2005.