

Transient decreased retinol serum levels in children with pneumonia and acute phase response

*Redução transitória nos níveis séricos de retinol
em crianças com pneumonia e resposta de fase aguda*

**Kellen C. K. Barbosa¹, Daniel F. Cunha², Alceu A. Jordão Jr³,
Virgínia R. S. Weffort⁴, Selma F. C. Cunha³**

Resumo

Objetivo: Comparar os níveis séricos de retinol em crianças pré-escolares durante um episódio de pneumonia e 45 dias após a resolução da infecção.

Métodos: O estudo foi conduzido com crianças pré-escolares sem infecção (grupo controle, n = 9) ou com pneumonia (n = 12), após a hospitalização (fase 1) e 45 dias após a alta (fase 2). A avaliação nutricional incluiu antropometria, questionário alimentar e exames laboratoriais, incluindo os níveis urinários e séricos de retinol. Aplicou-se o teste pareado de Student ou de Mann-Whitney.

Resultados: Não houve diferença na ingestão alimentar. Documentaram-se menores valores de hemoglobina sanguínea e dos níveis séricos de sódio e albumina durante a fase 1, além de maiores valores da proteína C reativa. Não houve mudança no retinol urinário, enquanto os níveis séricos aumentaram após a recuperação da pneumonia.

Conclusão: Durante a pneumonia, as crianças apresentam redução transitória nos níveis séricos de vitamina A, um epifenômeno da resposta de fase aguda.

J Pediatr (Rio J). 2011;87(5):457-60: Retinol, pneumonia, crianças pré-escolares, resposta de fase aguda.

Abstract

Objective: To compare serum retinol levels in preschool children during an episode of pneumonia and 45 days after the resolution of the infection.

Methods: The study was conducted with preschool children without any infection (control group, n = 9) or children hospitalized for pneumonia (n = 12), who were evaluated soon after hospitalization (phase 1) and 45 days later (phase 2). Nutritional assessment included anthropometric measurements, a food questionnaire, and laboratory blood routine examination, including urinary and serum retinol levels. Paired Student t or Mann-Whitney tests were used as required.

Results: Food intake was similar between groups. Blood hemoglobin and serum sodium and albumin decreased during phase 1, while there were higher C-reactive protein serum values. Urinary retinol levels remained unchanged whereas serum retinol increased significantly after pneumonia recovery.

Conclusion: During the course of pneumonia, children had transient decrease in serum levels of vitamin A, an epiphenomenon of the acute phase response.

J Pediatr (Rio J). 2011;87(5):457-60: Retinol, pneumonia, preschool children, acute phase response.

Introdução

Vários estudos demonstraram que a vitamina A é essencial para a função imune e na prevenção de doenças infecciosas, incluindo as infecções do sistema respiratório inferior¹. Animais e humanos com deficiência de vitamina A apresentam metaplasia escamosa das mucosas e baixa produção de muco, permitindo a aderência e a penetração de bactérias patogênicas no sistema respiratório².

Durante a fase aguda das doenças infecciosas, os níveis baixos de vitamina A parecem estar relacionados à gravidade da infecção³. Teoricamente, a deficiência de vitamina A é causada por anorexia, com diminuição da ingestão de vitamina A e caroteno, absorção intestinal deficiente, maior necessidade da vitamina⁴, maior excreção urinária de retinol⁵, além da redução dos níveis séricos da proteína trans-

1. Mestre, Patologia Clínica, Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, MG.

2. Professor titular, UFTM, Uberaba, MG.

3. Doutor(a). Professor(a), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP.

4. Doutora. Professora, UFTM, Uberaba, MG.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Barbosa KC, Cunha DF, Jordão Jr AA, Weffort VR, Cunha SF. Transient decreased retinol serum levels in children with pneumonia and acute phase response. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(5):457-60.

Artigo submetido em 21.01.11, aceito em 30.03.11.

doi:10.2223/JPED.2104

portadora do retinol (RBP), uma proteína negativa da fase aguda⁶. Alguns estudos consideram que a redução dos níveis séricos de retinol predispõe as crianças à infecção aguda⁷ e não consideram a hipovitaminose como um epifenômeno da resposta da fase aguda.

Nossa hipótese é que durante os processos infecciosos, como a pneumonia, as crianças pré-escolares apresentam redução do retinol sérico de forma transitória e relacionada ao desenvolvimento da resposta da fase aguda. Portanto, o objetivo deste estudo foi comparar os níveis séricos de retinol em crianças pré-escolares durante episódio de pneumonia e 45 dias após a resolução do quadro infeccioso.

Métodos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética institucional. Os pais ou representantes legais das crianças assinaram o termo de consentimento informado. O tamanho amostral foi definido com base no número de crianças admitidas em um hospital terciário, no período entre julho de 2000 e maio de 2001. Além de excluir as crianças cujos pais ou responsáveis não autorizaram a participação no estudo e aquelas em que houve problemas técnicos na coleta de amostras de sangue, também foram excluídos os casos com diagnóstico confirmado ou suspeito de diabetes melito, insuficiência renal crônica ou aguda, fibrose cística, infecções do trato urinário, doenças gastrointestinais ou histórico de refluxo gastroesofágico. A amostra final incluiu 12 crianças pré-escolares hospitalizadas com pneumonia (grupo pneumonia) e nove sujeitos controles (grupo controle). No grupo controle, foram incluídas as crianças que aguardavam pequenas cirurgias ou que receberam atendimento clínico de rotina.

O grupo controle foi avaliado somente uma vez, e as crianças do grupo pneumonia foram avaliadas em duas fases, logo após o diagnóstico de pneumonia (fase 1) e 45 dias após a alta hospitalar (fase 2). Esse período foi considerado suficiente para a completa resolução clínica da infecção pulmonar e para a normalização dos marcadores da resposta da fase aguda. A avaliação nutricional incluiu as medidas antropométricas (peso, altura, prega cutânea tricipital e circunferência muscular do braço), comparados com os valores de referência^{8,9}. As informações sobre o consumo de nutrientes durante os 6 meses anteriores à avaliação foram obtidas pelo Questionário Semi-Quantitativo de Frequência Alimentar, e os dados foram analisados com o auxílio do *software* Virtual Nutri[®] v.1.5 (São Paulo). Os resultados foram comparados às recomendações de ingestão diária e expressos como porcentual de adequação.

As amostras de sangue foram coletadas em veia cubital, após jejum noturno; amostras de 10 mL de urina foram obtidas da primeira urina da manhã, após higiene genital. O nível de hemoglobina foi analisado através do equipamento Coulter T-890, e a velocidade de hemossedimentação foi medida pelo método Wintrobe. Os níveis séricos de sódio e potássio foram analisados utilizando-se método eletrodo íon-seletivo direto (Cobas Integra[®] 700, Roche). Proteínas totais, albumina e ferro sérico foram quantificados por métodos colorimétricos

(Cobas Integra[®]). O nível sérico de proteína C reativa e os componentes C3 e C4 do complemento foram medidos por turbidimetria; os níveis de ferritina foram determinados por quimioluminescência. Os níveis séricos de retinol foram determinados por HPLC (Shimadzu, modelo LC10A), com valor de referência $\geq 0,70 \mu\text{mol/L}$.

As variáveis com distribuição normal são expressas como média \pm desvio padrão; os dados obtidos nas fases 1 e 2 do grupo pneumonia foram comparados através de teste *t* pareado de Student. O teste de Mann-Whitney foi usado na comparação de variáveis com distribuição não normal, que foram expressas como mediana e faixa de variação. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

As crianças dos grupos pneumonia ou controle estavam pareadas para a condição socioeconômica, idade ($53,6 \pm 21,3$ versus $59,2 \pm 14,9$ meses) e razão masculino:feminino (7:5 versus 5:4). Exceto pelas medidas da prega cutânea tricipital, que foram mais baixas nas crianças com pneumonia ($7,7 \pm 2,1$ versus $10,1 \pm 3,5$ mm), os grupos pneumonia e controle não diferiram entre si, respectivamente, em relação a peso ($16,3 \pm 3,1$ versus $19,0 \pm 1,1$ kg), altura ($103,6 \pm 11,4$ versus $109,5 \pm 8,8$ cm) e circunferência muscular do braço ($13,2 \pm 1,3$ versus $14,2 \pm 1,0$ cm). Após a alta hospitalar, não houve diferença estatística nos dados antropométricos das crianças do grupo pneumonia.

Os dados da ingestão alimentar nos últimos 6 meses (% de adequação) não revelaram diferenças entre os grupos pneumonia e controle, respectivamente, em relação à ingestão de energia ($103,0 \pm 35,4$ versus $93,6 \pm 40,1$), proteínas ($299,7 \pm 143,4$ versus $289,5 \pm 157,3$) e vitamina A ($170,4 \pm 104,0$ versus $116,9 \pm 63,7$).

A Tabela 1 apresenta os dados laboratoriais do grupo controle, os quais estão dentro dos valores de referência. Na comparação entre as fases 1 e 2 do grupo pneumonia, houve diminuição dos níveis séricos de hemoglobina, sódio e albumina, enquanto que a velocidade de hemossedimentação, o componente C3 do complemento e a proteína C reativa foram mais altos nas crianças durante a pneumonia. A excreção urinária de retinol não diferiu entre os controles ($0,16 \pm 0,11 \mu\text{mol/L}$) e as crianças com pneumonia na fase 1 ($0,11 \pm 0,06 \mu\text{mol/L}$) ou na fase 2 ($0,12 \pm 0,08 \mu\text{mol/L}$). Contudo, os níveis séricos de retinol diminuíram significativamente ($1,11 \pm 0,43$ versus $1,38 \pm 0,30 \mu\text{mol/L}$, $p = 0,04$) na fase 1 em comparação com a fase 2.

Discussão

O presente estudo documentou que crianças pré-escolares previamente saudáveis com pneumonia apresentam redução dos níveis de hemoglobina, albumina e retinol, enquanto que vários marcadores séricos de estresse inflamatório são aumentados em relação ao grupo controle. Além disso, ocorre normalização dos níveis séricos de retinol após recuperação completa da pneumonia, sugerindo que a hipovitaminose A identificada durante infecção pode ser uma manifestação

Tabela 1 - Dados laboratoriais do grupo controle e do grupo pneumonia durante a infecção (Fase 1) e 45 dias após alta hospitalar (Fase 2)

	Grupo controle (n = 9)	Grupo pneumonia (n = 12)	
		Fase 1	Fase 2
Sódio (mEq/L)*	141,0 (124,0-146,0)	136,0 (132,0-154,0)	142,5 (137,0-147,0)
Potássio (mEq/L)	4,5±0,3	4,5±0,7	4,3±0,5
Hemoglobina (g/dL)*	12,1±1,1	11,5±1,6	12,8±1,1
Volume corpuscular médio (mm ³)	81,7±5,1	77,1±11,3	78,2±8,2
Ferro (µg/dL)	76,0±18,2	53,0±27,1	76,4±36,9
Proteínas totais (g/dL)	7,5±0,6	7,0±0,6	7,4±0,6
Albumina (g/dL)*	4,8±0,3	4,0±0,6	4,7±0,5
Velocidade de hemossedimentação (mm)*	18,0 (12,0-46,0)	51,5 (4,0-108,0)	13,0 (2,0-73,0)
Ferritina (ng/mL)	19,1 (9,5-29,8)	33,0 (16,1-130,9)	16,9 (0,9-44,3)
Proteína C reativa (mg/L)*	0,18 (0,01-1,2)	1,38 (0,02-9,28)	0,04 (0,01-2,07)
Componente C3 do complemento mg/dL)*	146,2±20,2	157,2±30,2	130,1±28,8
Componente C4 do complemento (mg/dL)	22,5±7,1	29,6±12,2	22,2±7,6
Retinol sérico (µmol/L)*	1,29±0,37	1,11±0,43	1,38±0,30

* p < 0,05 entre fase 1 e fase 2.

sistêmica da resposta da fase aguda. Adicionalmente, os resultados demonstram que a pneumonia aguda em crianças está associada a menores níveis séricos de sódio.

A síndrome da resposta da fase aguda (RFA) consiste em uma cascata de eventos sistêmicos adaptativos em resposta à lesão ou à infecção tecidual local grave. A RFA pode ser caracterizada clinicamente por anorexia, febre, neutrofilia no sangue periférico, hipoferrêmia, anemia progressiva, hipoalbuminemia e aumento da velocidade de hemossedimentação, de níveis séricos da proteína C reativa, da ferritina, do componente C3 do complemento, entre outras proteínas da fase aguda¹⁰. As alterações metabólicas da RFA incluem o aumento do gasto energético de repouso e proteólise, além de hiperglicemia associada à maior produção e oxidação de glicose, diminuição da glicogênese, resistência à insulina e aumento de glucagon e das atividades de catecolaminas¹¹. Podem ocorrer aumentos da atividade da vasopressina, da renina e da aldosterona, resultando em retenção de líquidos e hiponatremia¹².

Durante o processo pneumônico, a redução transitória de albumina sérica é consistente com o desenvolvimento da RFA e geralmente proporcional à gravidade da resposta inflamatória¹⁰. Embora a albumina seja frequentemente usada na avaliação do estado nutricional, seus níveis baixos podem resultar da doença hepática, da síndrome nefrótica, do estágio final da doença maligna ou de muitas infecções crônicas e agudas. Durante as infecções, os níveis baixos de albumina sérica originam-se da menor ingestão de proteína, da redução da síntese hepática, da hemodiluição, do aumento do catabolismo proteico ou da passagem dessa proteína do espaço intravascular para o espaço intersticial¹².

A diminuição do retinol sérico encontrada neste estudo não pode ser atribuída à baixa ingestão de vitamina A nos meses precedentes. A absorção reduzida de vitamina A é

causa pouco provável dos níveis reduzidos de retinol sérico encontrados nas crianças com pneumonia, já que elas não apresentavam diarreia ou história de má absorção intestinal. No presente estudo, não pode ser excluída a necessidade mais alta de retinol associada a uma maior atividade das células imunes durante a pneumonia. Parece improvável que uma maior excreção urinária de retinol exerça papel importante na origem dos baixos níveis de retinol sérico em nossos casos, já que tanto o grupo controle quanto o grupo pneumonia excretaram quantidades similares de retinol na urina.

Finalmente, não se pode excluir a mobilização diminuída da vitamina A das suas reservas hepáticas durante a RFA. Sob condições normais, o retinol armazenado no fígado se liga à RBP, uma proteína carreadora que interage com a transtiretina e está envolvida no transporte de retinol para os tecidos periféricos¹³. Devido à diminuição da síntese hepática dessas proteínas durante a resposta inflamatória sistêmica, há redução progressiva do retinol sérico durante a infecção⁶. É provável que a recuperação da infecção esteja associada ao aumento progressivo da RBP e dos níveis de retinol sérico⁴.

De forma similar aos nossos resultados, Silva et al.¹⁴ documentaram os níveis de retinol plasmático significativamente mais altos após a recuperação do que durante a pneumonia em 40 crianças hospitalizadas (com idade entre 6 meses e 5 anos). Apesar do tamanho amostral pequeno, nosso estudo teve critérios de inclusão e faixa etária restritos, avaliação dos marcadores de resposta de fase aguda, além de utilizar diferentes técnicas para avaliar o estado nutricional, incluindo determinação do retinol urinário. As limitações do presente estudo incluem a falta de biópsia hepática para documentar as baixas reservas de vitamina A e a realização do teste de dose-resposta relativa (RDR)¹⁵, que permitem inferir sobre as reservas de retinol hepático.

Concluindo, este estudo demonstrou que crianças pré-escolares previamente saudáveis têm níveis séricos de vitamina A transitariamente diminuídos durante a pneumonia, o que parece ser um epifenômeno da resposta da fase aguda.

Referências

1. Jason J, Archibald LK, Nwanyanwu OC, Sowell AL, Buchanan I, Larned J, et al. *Vitamin A levels and immunity in humans*. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002;9:616-21.
2. Stephensen CB. *Vitamin A, infection, and immune function*. *Annu Rev Nutr*. 2001;21:167-92.
3. Dudley L, Hussey G, Huskissen J, Kessow G. *Vitamin A status, other risk factors and acute respiratory infection morbidity in children*. *S Afr Med J*. 1997;87:65-70.
4. Mitra AK, Alvarez JO, Wahed MA, Fuchs GJ, Stephensen CB. *Predictors of serum retinol in children with shigellosis*. *Am J Clin Nutr*. 1998;68:1088-94.
5. Mitra AK, Alvarez JO, Stephensen CB. *Increased urinary retinol loss in children with severe infections*. *Lancet*. 1998;351:1033-4.
6. Stephensen CB, Gildengorin G. *Serum retinol, the acute phase response, and the apparent misclassification of vitamin A status in the third National Health and Nutrition Examination Survey*. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:1170-8.
7. West KP Jr. *Vitamin A deficiency disorders in children and women*. *Food Nutr Bull*. 2003;24:S78-90.
8. National Center for Health Statistics. *Growth curves for children birth-18 years*. United States Department of Health Education and Welfare, Vital and Health Statistics; 1977. Series11, Nb.165.
9. Frisancho AR. *New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status*. *Am J Clin Nutr*. 1981;34:2540-5.
10. Baumann H, Gauldie J. *The acute phase response*. *Immunol Today*. 1994;15:74-80.
11. Mizock BA. *Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature*. *Am J Med*. 1995;98:75-84.
12. Ferreira da Cunha D, Pontes Monteiro J, Modesto dos Santos V, Araújo Oliveira F, Freire de Carvalho da Cunha S. *Hyponatremia in acute-phase response syndrome patients in general surgical wards*. *Am J Nephrol*. 2000;20:37-41.
13. Filteau SM, Willumsen JF, Sullivan K, Simmank K, Gamble M. *Use of the retinol-binding protein: transthyretin ratio for assessment of vitamin A status during the acute-phase response*. *Br J Nutr*. 2000;83:513-20.
14. da Silva R, Lopes E Jr, Sarni RO, Taddei JA. *Níveis plasmáticos de vitamina A em crianças carentes com pneumonia na fase aguda e após recuperação*. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:162-8.
15. Ferraz IS, Daneluzzi JC, Vannucchi H, Jordão Jr AA, Ricco RG, Del Ciampo LA, et al. *Zinc serum levels and their association with vitamin A deficiency in preschool children*. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:512-7.

Correspondência:
 Selma F. C. Cunha
 Departamento de Clínica Médica, FMRP-USP
 Av. Bandeirantes, 3900 – Monte Alegre
 CEP 14048-900 – Ribeirão Preto, SP
 Tel.: (16) 3602.3369
 Fax: (16) 3633.6695
 E-mail: sfreire@fmrp.usp.br