

# Suplementação com Vitamina A: impacto na morbidade e efeitos adversos\*

## *Vitamin A supplementation: impact on morbidity and adverse effects*

**Ana Marlúcia O. Assis**

Escola de Nutrição  
Universidade Federal da Bahia  
Escola de Nutrição  
Rua Araújo Pinho, 32 - Canela  
40110-150 Salvador- BA  
amos@ufba.br

**Maurício Lima Barreto**

Instituto de Saúde Coletiva  
Universidade Federal da Bahia  
Professor Titular em Epidemiologia

## **Resumo**

Este artigo apresenta uma síntese de dois estudos previamente publicados e que avaliaram diferentes aspectos dos efeitos da suplementação com mega-doses (100.000 ou 200.000 UI) de vitamina A em crianças pré-escolares. O primeiro é um ensaio comunitário, aleatório, duplo cego e placebo controlado, que demonstrou o efeito positivo da suplementação na redução da severidade dos episódios de diarreia. O segundo investigou os potenciais efeitos adversos da suplementação com mega-doses de vitamina A, oferecida conjuntamente com a vacinação em massa, utilizando um desenho de intervenção controlado e não randomizado. Seus resultados indicaram que a suplementação associada com as vacinas rotineiramente utilizadas na infância não elevou as taxas de efeitos adversos (diarreia, febre e vômito). São ainda discutidas as implicações dos resultados destes estudos, que contribuíram não somente para o avanço do conhecimento científico do campo em questão, como também têm fornecido evidências para justificar a implementação de políticas e ações específicas no campo da saúde e da nutrição, que por sua vez têm contribuído para gerar condições mais auspiciosas de sobrevivência na infância. Discute-se também a pertinência e a utilidade de desenhos de estudo com diferentes níveis de rigor metodológico na avaliação de intervenção em saúde.

**Palavras-chave:** Estudos de intervenção. Suplementação com vitamina A. Pré-escolares. Avaliação de programas. Planejamento de políticas públicas.

---

(\*) Trabalho apresentado no Seminário Nacional da ABRASCO: Avaliações de Impacto de Serviços e Programas de Saúde. Pelotas, 6 a 8 de novembro de 2001, Rio Grande do Sul - Brasil.

## Abstract

This paper is a synthesis of two previously published studies, which evaluated different aspects of the effects of massive doses of vitamin A (100,000 or 200,000 IU) in pre-school children. The first consisted of a randomized, double blind, placebo-controlled community trial, which demonstrated the effect of supplementation on the reduction of the severity of episodes of diarrhea. The second investigated the potential adverse effects of supplementation with massive doses of vitamin A when given during mass vaccination, using a controlled but not randomized intervention design. The results of this study showed that supplementation did not increase the rates of adverse effects (diarrhea, fever and vomiting) associated with the vaccines routinely used in infancy. In conclusion, we discuss the implications of the results of these studies, which contributed not only towards the advance of scientific knowledge in the field in question but also provided evidence to justify the implementation of policies and specific actions in the field of health and nutrition which have contributed towards creating better conditions for infant survival. We also discuss the pertinence and usefulness of study designs with different levels of methodological robustness in evaluations in health.

**Keywords:** Intervention studies. Vitamin A supplementation. Pre-school children. Evaluation of programs. Public policy planning.

## Introdução

O estudo clínico realizado na primeira metade do século XX envolvendo casos graves de sarampo forneceu a base para a compreensão do efeito da suplementação com vitamina A na redução da mortalidade na infância<sup>1</sup>. Os achados deste estudo foram comprovados anos mais tarde por ensaios clínicos controlados<sup>2,3</sup>. Essas descobertas levaram à inclusão da vitamina A no tratamento de rotina para os portadores de sarampo, embora o interesse do estudo da vitamina A por muito tempo permanecesse voltado para o sistema ocular.

Somente em 1986, com a publicação do estudo de Sommer *et al.*<sup>4</sup>, realizado na Indonésia, em uma área de prevalência elevada das formas clínicas da deficiência de vitamina A, foi retomada a discussão sobre a relação entre a deficiência de vitamina A e o aumento da taxa da mortalidade na infância. Ainda que essa investigação não tivesse sido planejada para avaliar o impacto da suplementação com vitamina A sobre a mortalidade, os autores detectaram a surpreendente redução de 34% na mortalidade por todas as causas, no grupo de crianças residentes em povoados em que ocorreu a suplementação, quando comparada com a taxa da mortalidade observada nas crianças residentes nos povoados não suplementados.

Em que pese as críticas formuladas ao estudo de Sommer *et al.*, particularmente pelo desenho não aleatório, não cego e a ausência de um grupo controle<sup>5-7</sup>, a redução expressiva na mortalidade face à suplementação com vitamina A detectada nesse estudo entusiasmou pesquisadores e estimulou organismos internacionais de saúde e nutrição a fomentar, a partir do final da década de 1980, o desenvolvimento de estudos de intervenção com desenhos metodológicos mais consistentes, não somente para validar esses achados, mas também para buscar explicação sobre os possíveis mecanismos envolvidos na redução da mortalidade. Ressalta-se que, neste ínterim, as suspeitas concentravam-se na redução da ocorrência das diarreias e das infecções respiratórias, reconhecidas como as

principais responsáveis pela alta mortalidade de crianças nos países em desenvolvimento. Além disso, diversos estudos observacionais até então realizados sugeriam forte associação entre o déficit de retinol sérico e a ocorrência de diarreia<sup>8,9</sup> e infecções respiratórias<sup>10</sup>.

Os resultados do estudo de Sommer *et al.* são ratificados pela grande maioria dos ensaios clínicos comunitários controlados<sup>11-14</sup> e por algumas meta-análises<sup>15,16</sup>. Os resultados dessas meta-análises são consistentes e comprovam que a suplementação com vitamina A reduz a taxa de mortalidade por todas as causas em 23 a 34% em pré-escolares, quando comparada com aquela do grupo placebo. Para os portadores de sarampo a redução situa-se em torno de 54 a 65%<sup>15-18</sup>.

Assim, os resultados dos ensaios clínicos e comunitários e das meta-análises, tornaram consensual, no início da década de 1990, que a suplementação com vitamina A atua na redução das taxas da mortalidade na infância, sobretudo onde a deficiência dessa vitamina é elevada. No entanto, os resultados desses estudos não esclareciam os mecanismos através dos quais a Vitamina A reduzia a taxa da mortalidade e tampouco seus efeitos sobre as diferentes morbidades.

### **Suplementação com vitamina A e morbidade na infância**

No decorrer da primeira metade de década de 1990, vários ensaios comunitários foram desenvolvidos, em várias partes do mundo sub-desenvolvido, com o objetivo de avaliar o impacto da suplementação da vitamina A na redução da morbidade na infância e, desta forma, aprofundar a compreensão do mecanismo que possa explicar o impacto expressivo na redução da mortalidade. No Brasil, coube ao nosso grupo desenvolver um estudo que buscasse responder a questão formulada pela comunidade internacional sobre a causalidade entre a suplementação com vitamina A e a redução da morbidade na infância<sup>18</sup>. Neste sentido, adotou-se o ensaio clínico de base comunitária, aleatório e placebo controlado, dese-

nho reconhecidamente capaz de permitir inferência confiável entre eventos dessa natureza<sup>19</sup>.

Este estudo, cuja questão central foi avaliar o impacto da suplementação com vitamina A na redução da taxa da morbidade por diarreia e infecção respiratória, teve uma duração de 12 meses e envolveu uma amostra de 1.240 crianças pré-escolares residentes em uma área do Nordeste brasileiro. A amostra assim constituída tinha um poder de 90% e um de 5% para observar uma redução de 15% na taxa de incidência da diarreia.

Crianças de seis a 48 meses foram aleatoriamente alocadas nos grupos de tratamento. Uma cápsula de 200.000 UI de vitamina A (100.000 UI para as menores de 12 meses de idade) ou uma cápsula de placebo foram oferecidas às crianças a cada quatro meses, durante um ano. Informações sobre a morbidade, especialmente diarreia e infecção respiratória, foram coletadas em dias alternados da semana, durante todo o período de seguimento do estudo. A diarreia foi definida como 3 ou mais dejeções líquidas ou semilíquidas em um período de 24 horas, um episódio de diarreia foi considerado finalizado quando a criança passava 72 horas ou mais sem diarreia, e o diagnóstico de pneumonia foi firmado pelo pediatra após os exames radiológicos necessários. Aspectos metodológicos e éticos do estudo já foram detalhadamente descritos<sup>19</sup>.

Os resultados deste estudo indicaram que, à medida que aumentava o número de dejeções/dia, as crianças suplementadas com vitamina A tiveram taxas de prevalência média diária respectivamente 8%, 10%, 20% e 23% mais baixas do que as taxas observadas nas crianças do grupo placebo (Tabela 1).

Notou-se também que a incidência de diarreia no grupo suplementado foi mais baixa ( $18,42 \times 10^{-3}$  criança/dia) do que a taxa observada no grupo placebo ( $19,58 \times 10^{-3}$  criança/dia), com uma incidência total 6% mais baixa no grupo suplementado com vitamina A. Não foi observada diferença na incidência de episódio leve de diarreia entre os grupos, mas a incidência moderada e grave foi significativamente mais baixa no grupo

**Tabela 1** – Prevalência média diária de diarreia segundo o número de dejeções no período\*  
**Table 1** – Daily average prevalence of diarrhea by number of dejections during the period\*

Nº de dejeções /dia	Vitamina A	Placebo	RP	P
≥ 3	0,0478	0,0517	0,92	0,074
≥ 4	0,0232	0,0259	0,90	0,049
≥ 5	0,0099	0,0123	0,80	0,005
≥ 6	0,0043	0,0056	0,77	0,006

Fonte/Source: Barreto et al., (1994)

suplementado com vitamina A (Tabela 2).

Neste estudo não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos para as taxas de incidência de infecção respiratória e especialmente de pneumonia (Tabela 3).

Assim, a partir dos resultados do nosso estudo, pode-se concluir que a suplementação com vitamina A exerce impacto positivo na redução da incidência da diarreia e mostra claramente o efeito protetor da vitamina A na redução da severidade da diarreia em pré-escolares, e estes resultados somam-se àqueles que também detectaram diminuição da severidade da diarreia nas crianças suplementadas<sup>14,21</sup>, e com algumas meta-análises, que reportam a redução de 29 a 39% na incidência da diarreia quando comparada com a identificada nas crianças do grupo placebo<sup>15-17</sup>.

Quando a causa específica é a infecção respiratória, nossos resultados indicam que a sua incidência não foi reduzida em face da

suplementação com vitamina A. As meta-análises também não observaram indícios de que a suplementação com vitamina A tenha reduzido a incidência da infecção respiratória<sup>15,17</sup>. A relação entre o efeito protetor da vitamina A na diminuição da ocorrência da infecção respiratória só tem sido detectada quando essas análises restringiram-se à redução da mortalidade envolvendo portadores de sarampo. Nesse último caso, a redução observada é de 70%<sup>16</sup> e se dá basicamente pela diminuição da gravidade da infecção respiratória. Para Beaton *et al.*<sup>15</sup>, os resultados dos estudos desenvolvidos até o momento permitem concluir que o principal efeito da suplementação da vitamina A reside na redução da severidade e das complicações da diarreia — refletindo no declínio da mortalidade detectado em várias investigações.

A maioria dos estudos planejados para avaliar a morbidade e aqueles que buscam detectar as causas específicas da mortalidade não haviam explorado o efeito sobre a seve-

**Tabela 2** – Incidência de episódios de diarreia de acordo com a severidade no período\*

**Table 2** – Incidence of episodes of diarrhea according to severity during the period\*

Episódio <sup>†</sup>	Vitamina A		Placebo		RR (95% IC)
	N	Incidência	N	Incidência	
Leve	2131	10,48	2179	10,80	0,97 (0,91-1,03)
Moderada	1614	7,94	1770	8,77	0,91 (0,85-0,98)
Grave	165	0,81	1,01	1,01	0,80 (0,65-0,98)
Total	3745	18,42	3949	19,58	0,94 (0,90-0,98)

Fonte/Source: Barreto et al., (1994)

\*  $\times 10^{-3}$  criança dia / \*  $\times 10^{-3}$  child day

<sup>†</sup> Episódio de diarreia leve, 1 a 2 dias de duração; moderado 3 ou mais dias de duração com uma média de 4 ou mais dejeções líquidas e/ou semi-líquidas nas 24 horas. Episódio grave foi caracterizado por 4 ou mais dias de duração, com uma média de 5 ou mais dejeções líquidas e/ou semi-líquidas nas 24 horas;

<sup>†</sup> Episode of mild diarrhea, 1 to 2 days duration; moderate 3 or more days of duration with an average of 4 or more liquid and/or semi-liquid dejections in 24 hours. Severe episode was characterized by 4 or more days of duration, with an average of 5 or more liquid and/or semi-liquid dejections in 24 hours

**Tabela 3** – Incidência de episódios de IRA de acordo com diferentes definições\***Table 3** – Incidence of episodes of ARI according to different definitions\*

Episódio	Vitamina A		Placebo		RR (95% IC)
	N	Incidência	N	Incidência	
ARI-1 <sup>†</sup>	546	26,86	556	27,57	0,97 (0,86-1,09)
ARI-2 <sup>†</sup>	147	7,23	143	7,09	1,02 (0,81-1,28)
Pneumonia <sup>§</sup>	17	0,84	18	0,94	0,94 (0,48-1,82)

Fonte/Source: Barreto et al., (1994)

\*  $\times 10^{-4}$  criança dia / \*  $\times 10^{-4}$  child day

<sup>†</sup> ARI-1=taxa respiratória  $\geq 40$ /min para crianças menores de 12 meses de idade, ou  $\geq 50$  para crianças maiores, ARI-2=taxa respiratória  $\geq 50$ /min para quaisquer idades

<sup>†</sup> ARI-1=respiratory rate  $\geq 40$ /min for children under 12 months of age, or  $\geq 50$  for older children, ARI-2= respiratory rate  $\geq 50$ /min for any age

<sup>§</sup> definida pela pediatra com base em estudo radiológico ou avaliação clínica

<sup>§</sup> defined by pediatrician based on x-ray study or clinical assessment

ridade das doenças. Neste sentido pode-se compreender a ausência de impacto relatada em vários estudos que observaram efeito protetor da vitamina A sobre a redução da mortalidade<sup>4,11,22,23</sup>. Assim, ao se adotar os indicadores da severidade das doenças para avaliar o efeito do suplemento da vitamina A sobre a morbidade pode-se então compreender os caminhos por que passava a redução da mortalidade entre as crianças suplementadas.

### Efeitos adversos da suplementação com vitamina A oferecida conjuntamente com a vacinação em massa

Após o reconhecimento da importância da vitamina A na salvaguarda da sobrevivência na infância, o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF); a Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Organização das Nações Unidas para a Agricultura e a Alimentação (FAO), propuseram a distribuição de megadoses de vitamina A para eliminar a deficiência deste micronutriente em áreas endêmicas<sup>24</sup>. No Brasil, através da Portaria N° 2.160 de 29 de dezembro de 1994 do Ministério da Saúde, foi instituído o Programa de Combate à Deficiência de Vitamina A<sup>25</sup> e, a partir de então, intensificou-se a distribuição de megadoses a pré-escolares. Considerando que um dos momentos de contato das crianças com os serviços de saúde que poderia levar a uma alta cobertura seria aquele representado pela vacinação, de-

se desenvolveu-se a idéia de que a suplementação com a vitamina A poderia ocorrer nas campanhas massivas de vacinação<sup>26</sup>.

Entretanto, poucos são os estudos que abordam a potencialização do efeito adverso da vitamina A oferecida juntamente com vacinas, e, quando o fazem, têm como objeto o enfoque sobre o sistema nervoso<sup>27-29</sup>.

A expressão dos efeitos adversos da associação da suplementação com a vacina em outros órgãos e sistemas tem sido abordada em poucos estudos e tampouco os resultados desses estudos são consensuais. O primeiro relato da complicação do oferecimento de 200.000 UI de vitamina A conjuntamente com a vacina DPT (febre e vômito) foi realizado por Ray et al.<sup>30</sup> em um estudo que não contemplava o grupo controle e com uma amostra pequena (24 de crianças menores de cinco anos de idade). Essas condições tornam os resultados de relevância limitada.

No entanto ausência de associação estatisticamente significativa entre febre e o oferecimento de vitamina A conjuntamente com as vacinas anti-pólio oral e DPT são registrados por Francisco et al.<sup>31</sup>, em crianças de um a três meses e meio de vida, que receberam 15 mg (50.000 UI) de vitamina A juntamente com a vacinação em massa.

Assim, ainda na linha da investigação da suplementação com vitamina A, o nosso grupo desenvolveu um estudo para avaliar os efeitos adversos da vitamina A oferecida em

conjunto com a vacinação em massa<sup>32</sup>.

O desenho metodológico adotado nesta investigação a caracteriza como um estudo de intervenção baseado em comunidade. A questão central deste estudo desloca-se do enfoque da causalidade, como aquela registrada na investigação comentada anteriormente, e se centra no enfoque da efetividade de um programa de saúde. Neste sentido, buscou-se avaliar o impacto dos efeitos adversos da vitamina A oferecida em conjunto com a vacinação em massa na realidade da estrutura de um programa operacionalizado por um serviço de saúde.

Assim, buscou-se desenvolver este estudo durante a campanha de vacinação em massa ocorrida em outubro de 1995. Foram envolvidas 416 crianças residentes na cidade de Teofilândia e 436 em Santa Bárbara, localizadas no estado da Bahia, na região Nordeste do Brasil. Às crianças da cidade de Teofilândia foi oferecida a suplementação de vitamina A, conjuntamente com as vacinas do Programa Nacional de Imunização (grupo intervenção), enquanto aquelas da cidade de Santa Bárbara receberam somente as vacinas (grupo controle). As visitas para coleta de informação foram realizadas 24 horas antes da distribuição da vitamina A e da vacinação e repetidas 24, 48 e 72 horas após a vacinação, sempre nos mesmos horários

ou nos mais próximos possíveis.

As crianças de seis a 12 meses e as maiores de um ano de idade receberam, respectivamente, 100.000 e 200.000 UI de vitamina A oleosa na forma de xarope. Ao final do seguimento foi distribuída vitamina A às crianças da cidade que funcionou como controle neste estudo. Maiores informações sobre os aspectos metodológicos e éticos do estudo podem ser encontradas em Assis et al.<sup>32</sup>.

No início do estudo, as crianças das duas comunidades eram similares para todas as variáveis estudadas, feita exceção à ocorrência da anorexia. Notou-se uma maior frequência de relato de anorexia entre as mães das crianças da comunidade que funcionou como controle externo, este efeito foi relatado ao *baseline* e perdurou por todo o *follow-up*, indicando assim que o evento não estava associado ao oferecimento da vitamina A em conjunto com a vacinação. Foi possível extrair essa conclusão particularmente porque o estudo foi desenhado para obter as informações antes e depois da intervenção<sup>32</sup>.

Assim, os resultados deste estudo indicam que o oferecimento da vitamina A associado ao esquema de imunização em massa não eleva a taxa de efeitos adversos, em especial a diarreia, febre e vômito, em crianças de seis meses a cinco anos de idade (Tabela 4), indicando não haver potencialização

**Tabela 4** – Prevalência diária de diarreia, febre, vômito e anorexia no período de 24, 48 e 72 horas de seguimento entre as crianças dos grupos que tomaram as vacinas associadas à vitamina A e aquelas que receberam somente as vacinas

**Table 4** – Daily prevalence of diarrhea, fever, vomiting, anorexia in the 24, 48 and 72 hour follow-up period among children in the groups that received vaccines and vitamin A, and those that received only vaccines

	24 horas após a intervenção					48 horas após a intervenção					72 horas após a intervenção				
	Vacina+Vit. A		Vacina			Vacina+Vit. A		Vacina			Vacina+Vit. A		Vacina		
	n=416	%	n=436	%	p	n=416	%	n=436	%	p	n=416	%	n=436	%	p
Todas as vacinas (852)															
Diarreia	11	2,6	22	5,0	0,07	20	4,8	23	5,3	0,75	16	3,8	18	4,1	0,83
Febre	31	7,5	55	12,6	0,01 <sup>a</sup>	26	6,3	24	5,5	0,64	12	2,9	12	2,8	0,90
Vômito	16	3,8	9	2,1	0,12	3	0,7	4	0,9	1,0*	5	1,2	2	0,5	0,27*
Anorexia	75	18,0	45	10,3	0,00	73	17,5	41	9,4	0,00	66	15,9	29	6,7	0,00
Somente antipólio oral** (698)															
Diarreia	8	2,3	14	3,9	0,22	15	4,4	17	4,8	0,79	14	4,1	15	4,2	0,92
Febre	11	3,2	18	5,1	0,21	15	4,4	12	3,4	0,49	9	2,6	7	2,0	0,56
Vômito	9	2,6	6	1,7	0,39	-	-	4	1,1	0,12*	3	0,9	1	0,3	0,36*
Anorexia	63	18,4	30	8,5	0,00	54	15,7	29	8,2	0,00	54	15,7	21	5,9	0,00

Fonte/Source: Assis et al., (2000)

do efeito adverso da vitamina A quando esta é oferecida em conjunto com as vacinas anti-pólio oral, DPT e anti-sarampo.

Apesar de se desconhecer o estado nutricional de vitamina A no início deste estudo, há evidências de que as crianças dessa região apresentam altas prevalências de inadequação dos níveis de retinol sérico. Salienta-se ainda que o oferecimento da vitamina A em massa foi realizado pela primeira vez para essa população no momento da realização desta investigação. Nessas circunstâncias, a administração concomitante de vitamina A e vacinas não produziu efeitos adversos nesse grupo de crianças.

Embora a ausência de procedimentos metodológicos, a exemplo da aleatorização, limite a inferência causal clássica a partir dos resultados deste estudo, o desenho metodológico adotado permite a elaboração de inferência com base na estratégia da adequação, conforme propõem Habicht et al.<sup>33</sup>. Neste sentido, os resultados deste estudo permitem a tomada de decisão sobre a pertinência da vinculação de duas ações desenvolvidas por programas oficiais de saúde.

## Conclusão

Os estudos aqui relatados têm contribuído para aprimorar o conhecimento necessário para a implementação de políticas destinadas ao controle da deficiência de vitamina A. Estes estudos diferem pelo grau de robustez dos seus desenhos. O primeiro avalia o impacto da suplementação com vitamina A na redução da morbidade na infância e destina-se a resolver uma questão em um estágio específico do conhecimento científico, necessitando de um desenho rigoroso que permita uma resposta incontestável sobre a relação causal entre a suplementação com vitamina A e a redução da morbidade na infância. O segundo destina-se a avaliar os efeitos adversos relacionados com a suplementação desta vitamina, associada aos programas de imunização, e por-

tanto representa um esforço para se inferir sobre a efetividade de programa ou de ações no campo da saúde na infância, com base na estratégia da adequação, conforme propõem Habicht et al.<sup>33</sup>. Neste sentido, os resultados deste estudo permitem a tomada de decisão sobre a pertinência da vinculação de duas ações desenvolvidas por programas oficiais de saúde.

Os resultados originados a partir destes estudos e de outros similares que lhes são contemporâneos têm não somente permitido o avanço do conhecimento científico da questão, mas também fornecido a base para a implementação de ações específicas de política pública no campo da saúde e da nutrição em todo o mundo, particularmente nos países subdesenvolvidos, gerando como retorno condições mais auspiciosas para a sobrevivência na infância.

Deve-se enfatizar ainda que, no campo da epidemiologia nutricional, a pesquisa de avaliação de impacto em muitos momentos assume também o papel de investigação para esclarecimento dos fatores de riscos nutricionais. No caso aqui abordado, enquanto a deficiência da vitamina A constitui um “fator de risco” por aumentar a carga de morbidade na infância e, por conseguinte, comprometer a sobrevivência infantil, o seu inverso, a “suplementação”, funciona com um fator de proteção. Cria-se assim a oportunidade de combinar os propósitos dos estudos que identificam os mecanismos causais através da correção dos fatores de risco a aqueles estudos que avaliam o impacto da intervenção.

Por fim, a partir dos efeitos benéficos apontados pela suplementação com vitamina A, pode-se defender a idéia de que o importante para a eliminação virtual dessa deficiência é a correção desta deficiência através da melhoria das condições de vida da população marginalizada e que a suplementação deve ser vista somente como um mecanismo imediato para assegurar a saúde e a sobrevivência na infância.

---

## Referências

1. Ellison JB. Intensive Vitamin therapy in measles. *Lancet* 1932; 15: 708-11.
2. Barclay AJG, Foster A, Sommer A. Vitamin A supplements and mortality related to measles: a randomized clinical trial. *Br Med J* 1987; 294: 294-96.
3. Hussy GD & Klein M. A randomized, controlled trial of vitamin A in children with severe measles. *N Engl J Med* 1990; 323: 160-4.
4. Sommer A et al. Impact of vitamin A supplementation on childhood mortality. A randomized controlled communitary trial. *Lancet* 1986; 1: 1169-73.
5. Gopalan C. Vitamin A and child mortality. *Bull Nutr Found India* 1990, 11:1-3.
6. Costello AM de L. Vitamin A supplementation and childhood mortality. *Lancet* 1986; (litter, comment) 19: 161.
7. Gray RH. Vitamin A supplementation and childhood mortality. *Lancet* 1986; (litter, comment) 19: 162.
8. Khan MU, Haque E, Khan MR. Nutritional ocular diseases and their association with diarrhoea in Matlab, Bangladesh. *Br J Nutr* 1984; 52:1-9.
9. Patwardhan VN. Hypovitaminosis A and epidemiology of xerophthalmia. *Am J Clin Nutr* 1969; 22: 1106-18.
10. Milton RC, Reddy V, Naidu A. Mild vitamin A deficiency and childhood morbidity an Indian experience. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 827-829.
11. Rahmathullah LMB et al. Reduced mortality among children in Southern India receiving a small weekly dose of vitamin A. *N Engl J Med* 1990; 323:929-35.
12. West KP et al. Efficacy of vitamin A in reducing preschool child mortality in Nepal. *Lancet* 1991; 338: 68-70.
13. Daulaire NMP, Starbuck ES, Houston RM, Church MS, Stukel TA, Pabdey MR. Childhood mortality after a high dose of vitamin A in a high risk population. *Br Med J* 1992; 304: 207-10.
14. Ghana Vast Study Team. Vitamin A supplementation in northern Ghana: effect on clinic attendances, hospital admissions and child mortality. *Lancet* 1993; 342: 7-12.
15. Beaton GH, Martorell KA, Edmonston L'abbé KL, McCabe G, Ross AC, Harvey B. *Effectiveness of vitamin A supplementation in the control of young child morbidity and mortality in developing countries*. Report Final, Canadian International Development Agency - CIDA, Canada, USA; 1992.
16. Glasziou PP, Mackerras DEM. Vitamin A Supplementation in Infectious diseases: a Meta-Analysis. *Br Med J* 1993; 306: 366-70.
17. Fawzi WW, Chalmerst T, Herrera GM, Mosteller F. Vitamin A supplementation and child mortality - A meta-analysis. *JAMA* 1993; 269: 898-903.
18. Tomascia JA. Meta-analysis of published community trials: Impact of vitamin A on mortality, p. 49-51. In *Bellagio meeting on vitamin A deficiency and childhood mortality: proceedings of Public health significance of vitamin A deficiency and its control*. Bellagio Study and Conference Center of Rockefeller Foundation, USA; 1992.
19. Barreto ML, Santos LMP, Assis AMO, Araújo MPN, Farenzene RL, Santos PAB et al. Effect of vitamin A supplementation on diarrhoea and acute lower-respiratory-tract infections in young children in Brasil. *Lancet* 1994; 344: 228-31.
20. Rothman KJ, Greenlan S. *Mod Epidemiol* 1998. Lippincott-Raven Publishers, USA.
21. Bhandari N, Bhan MK, Sazawal S. Impact of massive dose of vitamin A given to preschool children with acute diarrhoea on subsequent respiratory and diarrhoeal morbidity. *Br Med J*, 1994; 309: 1404-7.
22. West KP. Vitamin A supplementation and growth: a randomized community trial. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 1257-64.
23. Mutte HA, Monto AS, Tilden RL, Schork KA, Tarwotjo I. The impact of vitamin A supplementation on morbidity: a randomized community intervention trial *Gizi* 1990; 15: 23-31.
24. Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization. International Conference on Nutrition. Final Report of the Conference. FAO/WHO Italy, 1992.
25. Brasil. Ministério da Saúde, Portaria N° 2.160 de 23 de dezembro de 1994. Cria, no Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição (INAN), o Programa Nacional de Controle das Deficiências de Vitamina A e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa da Brasil, Brasília, DF, n. 248, p. 21263, 30 dez. Seção 1.
26. World Health Organization. The International Vitamin A Consultative Group (IVACG). *Using Immunization contacts to combat vitamin A deficiency*. Geneva; 1992.
27. West KP et al. Tolerance of young infants to a single, large dose of vitamin A: a randomized community trial in Nepal. *Bull World Health Organ* 1992; 70: 733-9.
28. Agoestina T et al. Safety of one 52 mmol (50.000 IU) oral dose of vitamin A administered to neonates. *Bull World Health Organ* 1994; 72: 859-68.
29. Stabell C, Balé C, Silva AP, Olsen J, Aaby P. No evidence of fontanelle-bulging episodes after vitamin A supplementation of 6- and 9-month-old infants in Guinea Bissau. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49: 73-4.

30. Ray SK, Chatterjee R, Asok M, Lahiri SK, Roy SC, Banerjee S. A short report of untoward reactions following administration of D.P.T vaccine and vitamin A in an under five. **Indian J Public Health** 1984; 28: 213-6.
31. Di Francisco A, Hakraorty J, Chowdhury HR, Yunus M, Baqui AH, Slddique AK, Sack RB. Acute toxicity os vitamin A given with vaccines in infancy. **Lancet** 1993; 26: 526-7.
32. Assis AMO, Santos LMP, Prado MS, Martins M.C, Barreto ML. Tolerância à suplementação com megadoses de vitamina A associada à vacinação em crianças no Nordeste do Brasil. **Cad Saúde Pública** 2000; 16: 51-7.
33. Habicht JP, Victora CG, Vaughan JP. Evaluation designs for adequacy, plausibility and probability of public health programme performance and impact. **Int J Epidemiol** 1999; 28: 10-8.

Recebido em 04/01/02; aprovado em 15/08/02