

Evidências do impacto da suplementação de vitamina A no grupo materno-infantil

Evidence of the impact of vitamin A supplementation on maternal and child health

Julicristie Machado de Oliveira ¹
 Patrícia Helen de Carvalho Rondó ¹

Abstract

The aim of this article was to collect the results of systematic reviews and meta-analyses that evaluated the effect of vitamin A supplementation on child growth and maternal, fetal, and child morbidity and mortality. A detailed search was performed in PubMed, Cochrane Library, LILACS, PAHO, CAPES, USP Digital Thesis Library, and UNIFESP Collection Database. A total of 14 studies published from 1993 to 2006 were included in the review. There is evidence that vitamin A supplementation in children is associated with a reduction of 23% to 30% in mortality risk and attenuation in the severity of measles and diarrhea. There is no evidence of the intervention's impact on pneumonia incidence or mortality in children without measles. Vitamin A also appears to be protective in children and pregnant women with HIV/AIDS, with a positive effect on child morbidity and mortality and birth weight. There is no evidence that supplementation in pregnant and lactating women reduces infant morbidity and mortality, but there is an indication that vitamin A protects against maternal morbidity.

Vitamin A; Vitamin A Deficiency; Maternal and Child Health; Meta-Analysis [Publication Type]

¹ Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Correspondência
 P. H. C. Rondó
 Departamento de Nutrição,
 Faculdade de Saúde Pública,
 Universidade de São Paulo,
 Av. Dr. Arnaldo 715,
 São Paulo, SP
 01246-904, Brasil.
 phcyrondo@usp.br

Introdução

A vitamina A é essencial para a proliferação e diferenciação celular, tendo impacto no crescimento, desenvolvimento e imunidade ¹.

De acordo com West Jr. et al. ², estima-se que a deficiência de vitamina A e a xeroftalmia afetem, respectivamente, 127 milhões e 4,4 milhões de crianças pré-escolares em todo o mundo, e que cerca de 7,2 milhões e 6 milhões de gestantes apresentem, respectivamente, deficiência de vitamina A e cegueira noturna.

Green & Mellanby ³ foram os primeiros a sugerir, com base em estudos em animais, que a vitamina A tem uma ação anti-infecciosa. Evidências clínicas provaram, posteriormente, que a administração de óleo de fígado de bacalhau reduzia em 58% a mortalidade em crianças hospitalizadas ⁴. Sommer et al. ⁵ notaram uma associação entre deficiência de vitamina A e morbidade e mortalidade por doenças infecciosas, e, a partir de 1990, surgiram os estudos intervencionais de suplementação de vitamina A. Aparentemente as infecções mais fortemente associadas com a deficiência da vitamina são aquelas nas quais a função do epitélio está comprometida, como o sarampo, a diarreia e as doenças respiratórias.

Atualmente recomenda-se a suplementação de rotina de vitamina A durante a infância ⁶, gravidez ou em qualquer período da lactação, em áreas nas quais a deficiência de vitamina A é en-

dêmica ⁷, especialmente onde a prevalência de HIV/AIDS é elevada ⁸.

O objetivo deste artigo é reunir os resultados de revisões sistemáticas e metanálises que avaliam o efeito da suplementação de vitamina A no crescimento, bem como na morbidade (infecções respiratórias, diarreia, sarampo, HIV/AIDS) e mortalidade infantil. Serão reunidos, igualmente, resultados que avaliam esse efeito na morbidade (HIV/AIDS, complicações no parto e puerpério, malformações congênitas) e mortalidade materna e fetal.

Métodos

Foi realizada uma busca criteriosa por estudos de revisão sistemática ou metanálise que avaliaram o impacto da suplementação de vitamina A em gestantes, lactantes e crianças em idade pré-escolar. Consideraram-se elegíveis estudos que analisaram como desfechos: mortalidade, morbidade e crescimento e desenvolvimento físico.

As buscas foram realizadas na base de dados bibliográficos PubMed, utilizando-se as seguintes estratégias de busca: *"vitamin A"[ti] AND (intervention[ti] OR supplement[ti] OR supplements[ti] OR supplementation[ti])* e *"vitamin A"[ti] AND meta-analysis[ti]*. A base de dados de revisões sistemáticas da *Biblioteca Cochrane* também foi pesquisada, com a utilização das seguintes palavras-chave: *micronutrient and supplementation:ti* e *vitamin and supplementation:ti*. Para a consulta na base EMBASE, empregou-se a seguinte estratégia: *'vitamin a:ti AND supplement*:ti AND 'review':ab* e *'vitamin a:ti AND supplement*:ti AND 'meta analysis':ti*. Na base LILACS e no acervo da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), a estratégia foi a seguinte: *"Vitamina A"[Descritor de assunto] and "revisão sistemática"[Palavras] or metanálise[Palavras]*. Também foi realizada pesquisa na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo (USP), no Banco de Teses da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e no acervo da Biblioteca Central da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), com utilização dos descritores: *"vitamina A"*, *"revisão sistemática"* e *"metanálise"*.

Resultados

Foram localizados 14 estudos de revisão sistemática ou metanálise, publicados entre 1993 e 2006, sobre o impacto da suplementação de vitamina A nos desfechos mortalidade, morbidade e crescimento e desenvolvimento físico

(Tabela 1). Estudos de van den Broek et al. ⁹ e Oliveira ¹⁰ investigaram o impacto da intervenção em gestantes e lactantes, respectivamente. Segundo os autores, a suplementação em doses semanais na gravidez e lactação, utilizada no estudo do Nepal, esteve associada à redução da mortalidade materna por todas as causas (durante a gravidez até a 12ª semana pós-parto), da cegueira noturna ¹¹ e da morbidade materna (febre, evacuações aquosas e fraqueza) ¹². Contudo, não houve impacto na mortalidade materna por causas obstétricas ou infecciosas ¹¹, na perda fetal, na mortalidade até o sexto mês de vida e na antropometria neonatal ¹³. Em relação ao efeito, na anemia, da suplementação de vitamina A, não houve consenso entre os estudos ^{14,15,16}. Segundo Oliveira ¹⁰, os estudos que utilizaram suplementação em megadoses simultâneas para puérperas e lactantes não descrevem efeito protetor na mortalidade ^{17,18} e na ocorrência e duração de episódios de morbidade infantil ^{17,19}, como diarreia, infecção respiratória e pneumonia.

Revisaram-se três metanálises sobre o impacto da suplementação de vitamina A na mortalidade de crianças. Os resultados das análises agregadas foram semelhantes, como pode ser observado na Tabela 1. Fawzi et al. ²⁰, Glasziou & Mackerras ²¹ e Beaton et al. ²² descrevem efeito benéfico da intervenção para a mortalidade geral, por diarreia e por sarampo. Em relação à redução da morbidade, Glasziou & Mackerras ²¹ relatam que não há consenso entre os estudos, e Beaton et al. ²² descrevem que não há efeito protetor da suplementação na frequência, duração e prevalência de diarreia e doenças respiratórias; há somente atenuação da gravidade destas.

Huining et al. ²³, em revisão sistemática com metanálise, investigaram o impacto da suplementação de vitamina A no tratamento de sarampo. Há relato de redução na mortalidade geral e na específica por pneumonia apenas quando são utilizadas duas megadoses da vitamina em crianças com até dois anos, ou quando o suplemento apresenta-se na forma de solução aquosa (emulsão) e não à base de óleo.

Nos estudos de metanálise conduzidos pelo Vitamin A and Pneumonia Working Group ²⁴ e por Ni et al. ²⁵, não são descritos efeitos benéficos da suplementação em relação à incidência de pneumonia ²⁴, mortalidade por esta doença ^{24,25} e duração da internação ²⁵. À semelhança dos resultados descritos por Glasziou & Mackerras ²¹, Fawzi et al. ²⁰ e Beaton et al. ²², os resultados da metanálise do Vitamin A and Pneumonia Working Group ²⁴ são compatíveis com efeito protetor para a mortalidade geral no grupo de 6 a 11 meses.

Tabela 1

Revisões sistemáticas e metanálises sobre o impacto da suplementação de vitamina A.

Estudo	Ano	Desenho, população e estudos incluídos	Estratégias de suplementação avaliadas	Impacto observado
van den Broek et al. ⁹	2002	Revisão sistemática; gestantes; 5 estudos	23.000UI de vitamina A vs. placebo/semana 8.000UI de vitamina A + 800UI de vitamina D vs. 1.000UI de vitamina D/dia 10.000UI de vitamina A + 30mg de ferro + 250µg de ácido fólico vs. 5.000UI de vitamina A + 30mg de ferro + 250µg de ácido fólico/dia 8.000UI de vitamina A vs. 60mg de Ferro vs. 8.000UI de vitamina A + 60mg de ferro vs. placebo/dia 8.000UI de vitamina A + 30mg de ferro + 400µg de ácido fólico/dia vs. 30mg de ferro + 400µg de ácido fólico	↓ mortalidade geral na gravidez e até a 12ª semana pós-parto (RR = 0,60; IC95%: 0,37-0,97) ¹¹ ↓ prevalência de cegueira noturna (RR = 0,62; IC95%: 0,45-0,85) ¹¹ Não há consenso em relação à redução na prevalência de anemia ^{14,15,16}
Oliveira ¹⁰	2006	Revisão sistemática; lactantes; 16 estudos	Dose única: 200.000UI de vitamina A vs. placebo ou grupo controle sem intervenção Dose única: 300.000UI de vitamina A vs. placebo Dose única: 400.000UI de vitamina A vs. placebo 23.000UI de vitamina A vs. placebo/semana	Grupo infantil: Sem impacto em relação à morbi-mortalidade ^{13,17,18} Grupo materno: Sem impacto na mortalidade entre a 7ª e a 12ª semana pós-parto (RR = 0,88; IC95%: 0,42-1,81) ¹¹ ↓ episódios de febre (OR = 0,88; p < 0,025) ¹² ↓ prevalência de fraqueza (OR = 0,88; p < 0,025) ¹² ↓ prevalência de evacuações aquosas (OR = 0,80; p < 0,025) ¹²
Fawzi et al. ²⁰	1993	Metanálise; crianças (6 a 72 meses); 12 estudos	Crianças com sarampo: Dose única: 200.000UI de vitamina A vs. placebo ou nenhuma intervenção/2-3 dias 300 Carr and Price units ³⁶ de vitamina A + 2.000UI de vitamina D/dia Estudos de base comunitária: Dose única: 200.000UI de vitamina A + 40UI de vitamina E vs. placebo, vitamina E, óleo ou nenhuma intervenção 8.333UI de vitamina A + 20UI de vitamina E vs. 20UI de vitamina E/semana 2.700UI de vitamina A/g de glutamato monossódico vs. glutamato não-fortificado	↓ mortalidade por todas as causas (OR = 0,37; IC95%: 0,21-0,64) (OR = 0,37; IC95%: 0,20-0,69) ↓ mortalidade em pacientes com pneumonia (OR = 0,29; IC95%: 0,13-0,68) ↓ mortalidade em lactentes com até 1 ano (OR = 0,12; IC95%: 0,03-0,51) ↓ mortalidade em lactentes com 1-2 anos (OR = 0,42; IC95%: 0,19-0,94) Sem efeito na mortalidade em crianças > 2 anos (OR = 0,63; IC95%: 0,24-1,64) ↓ mortalidade geral (OR = 0,72; IC95%: 0,66-0,79) com combinação de 8 estudos

(continua)

Tabela 1 (continuação)

Estudo	Ano	Desenho, população e estudos incluídos	Estratégias de suplementação avaliadas	Impacto observado
				<p>↓ mortalidade geral (OR = 0,74; IC95%: 0,67-0,81) com combinação de 7 estudos</p> <p>↓ mortalidade geral (OR = 0,76; IC95%: 0,68-0,84) com combinação de 6 estudos</p> <p>↓ mortalidade por diarreia (OR = 0,69; IC95%: 0,57-0,84)</p> <p>Sem efeito na mortalidade por pneumonia (OR = 0,96; IC95%: 0,65-1,42)</p> <p>Sem efeito na mortalidade por sarampo (OR = 0,61; IC95%: 0,32-1,15)</p>
Glasziou & Mackerras ²¹	1993	Metanálise; crianças e adolescentes (com até 13 anos); 12 estudos	<p>Estudos de base comunitária: 200.000UI de vitamina A semestralmente ou quadrimestralmente</p> <p>Dose única: 200.000UI de vitamina A</p> <p>8.333UI de vitamina A/semana</p> <p>Crianças com sarampo: Duas doses de 200.000UI de vitamina A</p> <p>Três doses de 360.000UI de vitamina A</p> <p>Recém-nascidos com muito baixo peso: 2.000UI a 4.000UI de vitamina A/2 dias</p>	<p>↓ mortalidade por todas as causas (OR = 0,70; IC95%: 0,62-0,79)</p> <p>↓ 39% das mortes por diarreia (IC95%: 24-50)</p> <p>↓ 34% das mortes por outras causas (IC95%: 15-49)</p> <p>↓ mortalidade por todas as causas (OR = 0,34; IC95%: 0,15-0,77)</p> <p>↓ 70% das mortes por causas respiratórias (IC95%: 15-90; p = 0,02)</p> <p>Não há consenso em relação à redução da displasia bronco-pulmonar e da ventilação mecânica</p>
Beaton et al. ²²	1994	Metanálise; crianças (6 meses a 5 anos); 10 estudos sobre mortalidade, 23 estudos sobre morbidade (incluindo os 10 sobre mortalidade)	Administração de altas doses, doses semanais e utilização de glutamato monossódico fortificado	<p>↓ em 23% na mortalidade por todas as causas em crianças com idade entre 6 meses e 5 anos (RR = 0,77; IC95%: 0,68-0,88)</p> <p>↓ mortalidade por diarreia (RR = 0,71; IC95%: 0,57-0,88; p = 0,002)</p> <p>↓ mortalidade por sarampo (RR = 0,46; IC95%: 0,22-0,98; p = 0,043)</p> <p>Sem impacto na mortalidade por doenças respiratórias (RR = 0,94; IC95%: 0,63-1,42; p = 0,777)</p> <p>A suplementação não afetou a frequência, duração e prevalência de diarreia e doenças respiratórias</p>
Vitamin A and Pneumonia Working Group ²⁴	1995	Metanálise; crianças de países em desenvolvimento; 12 estudos	Baixas doses semanais ou altas doses semestrais ou uma única administração	<p>Sem impacto na incidência de pneumonia (RR = 0,95; IC95%: 0,89-1,01)</p> <p>Sem impacto na incidência de pneumonia (RR = 0,99; IC95%: 0,96-1,06) com a exclusão de um estudo</p>

(continua)

Tabela 1 (continuação)

Estudo	Ano	Desenho, população e estudos incluídos	Estratégias de suplementação avaliadas	Impacto observado
				Sem impacto na mortalidade por pneumonia (RR = 0,98; IC95%: 0,75-1,28) Sem impacto na mortalidade por pneumonia segundo grupo etário Mortalidade por todas as causas em lactentes com até 1 ano: ↓ mortalidade no grupo de 6-11 meses (RR = 0,69; IC95%: 0,54-0,90) Sem impacto na mortalidade no grupo de 0-5 meses (RR = 0,97; IC95%: 0,73-1,29)
Grotto et al. ²⁶	2003	Metanálise; crianças sem doenças no <i>baseline</i> (6 meses a 7 anos); 9 estudos	Dose única: 200.000UI de vitamina A 2, 3, 4 ou 6 doses de 200.000UI de vitamina A 10.000UI de vitamina A/semana por 40 semanas	Sem impacto na incidência de diarreia (RR = 1,00; IC95%: 0,94-1,07) ↑ incidência de doença respiratória (RR = 1,08; IC95%: 1,05-1,11)
Brown & Roberts ²⁷	2004	Metanálise; crianças sem doenças (6 a 72 meses); 5 estudos	100.000, 200.000UI ou 400.000UI de vitamina A em dose única ou por 2 dias consecutivos	Sem efeito na mortalidade por infecção respiratória aguda (OR = 1,16; IC95%: 0,61-2,21) Sem impacto no tempo de normalização da febre, saturação de oxigênio, taxa respiratória e duração de internação
Huiming et al. ²³	2005	Revisão sistemática e metanálise; crianças e adolescentes com sarampo (até 15 anos); 7 estudos	200.000UI de vitamina A por 2 dias ou tratamento de rotina ou placebo 100.000UI de vitamina A 180.000UI de vitamina A (até 1 ano de idade) vs. placebo 360.000UI de vitamina A (> 1 ano de idade) vs. placebo 300 Carr and Price units ³⁶ de vitamina A/7 dias por 1 ano 100.000UI (6-12 meses de idade), 200.000UI (> 12 meses de idade) quadrimestralmente por 2 anos Dose única: 50.000UI (até 6 meses de idade), 100.000UI (6-12 meses de idade), 200.000UI (> 12 meses de idade)	Sem impacto da redução da mortalidade (RR = 0,70; IC95%: 0,42-1,15) Utilização de ao menos duas doses de 200.000UI de vitamina A: ↓ mortalidade (RR = 0,36; IC95%: 0,13-0,82) ↓ mortalidade no grupo com até 24 meses (RR = 0,17; IC95%: 0,03-0,61) ↓ mortalidade específica por pneumonia (RR = 0,33; IC95%: 0,08-0,92) Sem impacto na mortalidade em crianças ou adolescentes com mais de 2 anos (RR = 0,94; IC95%: 0,23-3,10) Suplemento em forma de emulsão: ↓ mortalidade (RR = 0,19; IC95%: 0,02-0,85)
Ni et al. ²⁵	2005	Revisão sistemática e metanálise; crianças e adolescentes sem sarampo (até 15 anos); 5 estudos	100.000UI de vitamina A (até 1 ano de idade) 200.000UI de vitamina A (> 1 ano de idade) 150.000UI de vitamina A (100.00 na admissão e 50.000UI no segundo dia de internação; até 1 ano de idade) 300.000UI de vitamina A (200.00 na admissão e 100.000UI no segundo dia de internação; até 1 ano de idade) 20.000UI/dia por 6 dias +1.500UI/dia por 20 dias vs. placebo	Sem impacto da redução da mortalidade associada à pneumonia (OR = 1,49; IC95%: 0,66-3,35) Sem impacto na duração da internação hospitalar (DMS = 0,08; IC95%: -0,43-0,59) ↓ na taxa de recorrência de broncopneumonia (OR = 0,12; IC95%: 0,03-0,46)

(continua)

Tabela 1 (continuação)

Estudo	Ano	Desenho, população e estudos incluídos	Estratégias de suplementação avaliadas	Impacto observado
Darlow & Graham ²⁸	2002	Revisão sistemática com metanálise; recém-nascidos (peso < 1.500g ou idade gestacional até 32 semanas); 7 estudos	Injeção intramuscular de solução aquosa de vitamina A: 3 doses de 4.000UI/semana, 2.000UI em dias alternados, 3 doses de 5.000UI/semana 5.000UI/kg/dia ou 1.300-3.000UI/kg/dia vs. placebo, outra ou nenhuma intervenção	Sem impacto na redução da mortalidade no 1º mês (RR = 0,86; IC95%: 0,66-1,11) Sem impacto no uso de oxigênio no 1º mês (RR = 0,93; IC95%: 0,86-1,01) ↓ mortalidade ou uso de oxigênio no 1º mês (RR = 0,93; IC95%: 0,88-0,99) ↓ no uso de oxigênio em recém-nascidos antes de 36 semanas de idade gestacional corrigida (RR = 0,87; IC95%: 0,77-0,99) Sem impacto na ocorrência de retinopatia da prematuridade (RR = 0,85; IC95%: 0,68-1,06) Sem impacto na sépsis (RR = 0,89; IC95%: 0,76-1,05)
Ramakrishnan et al. ²⁹	2004	Metanálise; crianças e adolescentes (idade < 18 anos); 14 estudos	Vitamina A vs. placebo Vitamina A + ferro vs. placebo Vitamina A + zinco vs. zinco Mingau de milho fortificado com vitamina A + zinco + cálcio vs. Mingau de milho fortificado com zinco + cálcio	Sem impacto no incremento de estatura (tamanho do efeito = 0,08; IC95%: 0,20-0,36) Sem impacto no incremento de peso (tamanho do efeito = -0,01; IC95%: -0,24-0,22)
Irlam et al. ³⁰	2005	Revisão sistemática e metanálise; crianças, gestantes, lactantes e adultos com infecção por HIV; 15 estudos	Adultos: 1.000UI de vitamina A/dia por 6 semanas vs. placebo 60mg de beta-caroteno 3 vezes/dia por 4 semanas vs. placebo 30mg de beta-caroteno 2 vezes/dia por 1 ano vs. placebo Dose única: 200.000 ou 300.000UI de vitamina A Crianças: 2 doses de 50.000UI de vitamina A (até 6 meses de idade), 4 doses de 100.000UI de vitamina A (até 15 meses de idade) vs. placebo 2 doses de 100.000UI de vitamina A (até 1 ano de idade) 2 doses de 200.000UI de vitamina A (1 a 5 anos de idade) 2 doses de 200.000UI por 2 dias	Sem efeito na morbi-mortalidade, carga viral, contagem de CD4 e CD8 ↓ 63% na mortalidade por todas as causas (RR = 0,37; IC95%: 0,17-0,84) ↓ 68% na mortalidade por causas relacionadas à AIDS (RR = 0,32; IC95%: 0,10-0,99) ↓ morbidade (OR = 0,69; IC95%: 0,48-0,99) ↓ 38% na morbidade por diarreia (OR = 0,62; IC95%: 0,39-0,98)
Wiysonge et al. ³¹	2005	Revisão sistemática e metanálise; gestantes com HIV; 4 estudos	5.000UI + 30mg de beta-caroteno vs. placebo/dia 10.000UI de vitamina A + 30mg de ferro vs. 30mg de ferro/dia 5.000UI + 30mg de beta-caroteno + multivitamínico vs. multivitamínico/dia	Sem impacto na transmissão vertical do HIV (OR = 1,14; IC95%: 0,93-1,38) ↑ peso ao nascer (DMS = 89,78g; IC95%: 84,73-94,83) Sem impacto na ocorrência de perda fetal

(continua)

Tabela 1 (continuação)

Estudo	Ano	Desenho, população e estudos incluídos	Estratégias de suplementação avaliadas	Impacto observado
			5.000UI + 3,5mg de beta-caroteno + RDA de 11 micronutrientes/dia vs. placebo	(OR = 0,99; IC95%: 0,67-1,46) Sem impacto na ocorrência de nascimentos pré-termo (OR = 0,89; IC95%: 0,71-1,11)
			10.000UI de vitamina A + 30mg de ferro + 400µg de ácido fólico/dia vs. 30mg de ferro + 400µg de ácido fólico	Sem impacto na mortalidade até o segundo ano de vida (OR = 1,11; IC95%: 0,88-1,40)
				Sem impacto nos níveis de CD4 (DMS = -4,0; IC95%: -51,06-43,06)
				Sem impacto na mortalidade materna (OR = 0,49; IC95%: 0,04-5,40)

RR: risco relativo; IC95%: intervalo de confiança de 95%; OR: *odds ratio*; DMS: diferença de médias sumária; RDA: *recommended dietary allowances*.

Nas metanálises subseqüentes conduzidas por Grotto et al.²⁶ e Brown & Roberts²⁷, foram excluídos os resultados de investigações com crianças que apresentaram alguma doença no início do estudo²⁶ e sinais de deficiência de vitamina A, desnutrição grave, doença grave ou sarampo²⁷. Os autores não descrevem efeito protetor na incidência de diarreia e de infecção respiratória²⁶, nem na mortalidade por doença respiratória aguda²⁷.

Em relação ao impacto da suplementação em recém-nascidos pré-termo (até 32 semanas), Darlow & Graham²⁸ não relatam redução na mortalidade, na duração do uso de oxigênio, na ocorrência de retinopatia ou de septicemia. Porém, há impacto da intervenção quando o uso de oxigênio e a ocorrência de morte são considerados conjuntamente na análise agregada. Houve também efeito protetor em relação ao uso de oxigênio em recém-nascidos antes de 36 semanas de idade gestacional corrigida.

Ramakrishnan et al.²⁹ não referem efeito benéfico da suplementação de vitamina A no crescimento e desenvolvimento físico de crianças e adolescentes. Irlam et al.³⁰ e Wiysonge et al.³¹, que revisaram o efeito da suplementação em crianças, adultos e gestantes com HIV, relatam efeito protetor somente no grupo infantil, com redução na mortalidade geral e por causas relacionadas à AIDS, redução na morbidade por diarreia e aumento de peso ao nascer.

Discussão

Tanto a deficiência de vitamina A quanto a morbidade e a mortalidade associadas carac-

terizam-se como um importante problema de saúde pública. Há evidências de que a suplementação de vitamina A em crianças de regiões endêmicas de deficiência dessa vitamina seja protetora em relação à mortalidade geral, tendo em vista os resultados semelhantes de três metanálises conduzidas por Fawzi et al.²⁰, Glasziou & Mackerras²¹ e Beaton et al.²², que descrevem redução de 23% a 30% no risco de morte. O efeito protetor em relação à mortalidade é evidente em crianças que apresentam quadro de diarreia e de sarampo^{20,21,23}; recentemente, estudos também têm apontado para um papel protetor da suplementação de vitamina A em relação à mortalidade em crianças com AIDS³⁰.

Apesar do evidente impacto da vitamina A na atenuação do quadro de diarreia e sarampo, metanálises que investigaram efeito protetor em relação à incidência de diarreia e de infecções respiratórias²⁶, à incidência de pneumonia e mortalidade por essa doença²⁴ e de doença respiratória aguda²⁷ não descrevem resultados positivos.

Segundo Ni et al.²⁵ e Brown & Roberts²⁷, a ausência de evidência significativa na redução da mortalidade, da morbidade e no curso clínico da doença em crianças com pneumonia ou com doença respiratória aguda pode ser explicada pelo limitado número de estudos incluídos na análise e conseqüente diminuição de poder estatístico para detectar diferenças significativas. Deve-se considerar também que outros fatores, como vieses de publicação, heterogeneidade entre os estudos incluídos nas metanálises (diferentes populações, diferenças metodológicas e outras), diferenças na fisiopatologia dessas doenças, podem estar relacionados com a ausência de impacto.

Grotto et al.²⁶ apontam que distribuição de altas doses de vitamina A a pré-escolares tem pouco valor na prevenção primária de doenças diarreicas ou infecções agudas do trato respiratório, podendo até causar uma elevação na incidência de infecções sintomáticas do trato respiratório. Por essa razão, os autores reforçam a recomendação da suplementação somente em áreas de deficiência de vitamina A.

Em relação às metanálises que investigaram o impacto, no sarampo, da utilização de vitamina A, recomendou-se, em uma primeira metanálise, a administração de altas doses dessa vitamina para crianças com a doença²⁰. Em metanálise mais recente²³, apóia-se a recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de que sejam administradas duas doses de 200.000UI de vitamina A em crianças abaixo de dois anos com quadro grave de sarampo, em adição ao tratamento convencional. A evidência dos estudos só pode ser generalizada aos países em desenvolvimento, pois, na realidade, dispõe-se de somente uma metanálise realizada em país desenvolvido (Japão), na qual se utilizou uma dose reduzida de vitamina A (100.000UI).

Para o desfecho mortalidade infantil, observa-se em extensa revisão²⁸ que a suplementação de vitamina A em recém-nascidos com muito baixo peso (peso < 1.500g) somente está associada a benefícios quando este fator é considerado conjuntamente com a mortalidade ou com as necessidades de oxigênio com um mês de vida. A maior parte dos estudos, porém, não avalia qual é a melhor via nem qual é a melhor dose para suplementação, embora aparentemente os recém-nascidos com concentração sérica de retinol abaixo de 0,70µmol/L (deficiência de vitamina A) respondam positivamente a megadose de vitamina A (100.000UI ou 200.000UI). O maior benefício resulta de dois estudos envolvendo recém-nascidos com extremo baixo peso ao nascimento (< 1.000g)^{32,33}.

Nas metanálises que avaliam o impacto exercido pela administração de vitamina A durante a gravidez e lactação sobre as alterações clínicas e laboratoriais maternas e dos recém-nascidos, observou-se em dois estudos, do Nepal¹¹ e da Indonésia¹⁴, um efeito benéfico. No entanto, os autores concluem que é necessária a condução de estudos subseqüentes para se afirmar que a suplementação de vitamina A realmente tenha influência na redução da mortalidade e da morbidade maternas, questionando-se, inclusive, o mecanismo pelo qual esta possa ocorrer⁹. No estudo do Nepal, as informações sobre o óbito materno foram obtidas por meio de entrevista com um familiar (autópsia verbal), que é metodologia útil em investigações em populações,

estando, porém, sujeita a imprecisão e erros de classificação. Outro ponto importante em relação à mortalidade foi o fato de haver descrição de impacto somente para a mortalidade geral (incluindo morte por doenças crônicas e causas externas); há ausência de efeito quando se consideraram somente as causas obstétricas.

Embora as intervenções com vitamina A ou ferro, isoladamente, produzam benefícios, como elevação nas concentrações de hemoglobina e redução da mortalidade, elas não mostram impacto importante no crescimento linear de crianças, ao contrário de intervenções que utilizam vários micronutrientes e/ou zinco, que apresentam excelente efeito²⁹. Sendo assim, a interação entre os micronutrientes deve ser considerada no planejamento de programas de saúde pública, pois, em geral, múltiplas deficiências nutricionais coexistem em populações de áreas menos desenvolvidas. Há, até mesmo, estudos que sugerem que a suplementação combinada de zinco e vitamina A seja mais efetiva na atenuação do quadro de diarreia do que a utilização de somente vitamina A³⁴.

No entanto, é importante lembrar que, em regiões mais carentes, a suplementação pode ser um sério problema em termos de implementação, optando-se pela fortificação da dieta, melhora da qualidade desta e educação, na tentativa de se obter melhor ingestão de micronutrientes por crianças²⁹.

Apesar de um dos estudos incluídos na presente revisão analisar o impacto da suplementação em crianças com extremo baixo peso ao nascer, não se diferenciam crianças pré-termo de crianças com restrição de crescimento intra-uterino. No entanto, estudo desenvolvido no Brasil, na década de 90³⁵, mostra que os níveis de vitamina A são maiores em recém-nascidos com peso adequado para a idade gestacional do que em recém-nascidos com restrição de crescimento intra-uterino, independentemente dos níveis maternos de vitamina A. Baseando-se nesse estudo inédito na literatura internacional, fazem-se necessários estudos que avaliem o impacto da suplementação em lactantes que geram recém-nascidos com peso adequado para a idade gestacional e recém-nascidos com restrição de crescimento intra-uterino.

Conclusões

Há evidências de que a suplementação de vitamina A em crianças esteja associada com redução em torno de 23% a 30% na mortalidade geral de crianças com idade entre seis meses a cinco anos. Sugere-se, também, que a intervenção ate-

nue a gravidade dos quadros de diarreia e sarampo, refletindo na redução do risco de morte associado a essas doenças.

Não há evidências de que a suplementação de vitamina A em crianças desempenhe papel protetor em relação à incidência de pneumonia não associada ao sarampo e mortalidade por essa causa.

Estudos mais recentes indicam que a vitamina A desempenha papel protetor em relação ao

peso ao nascer e à redução da mortalidade em crianças que vivem com AIDS.

Não há evidência de que a suplementação direcionada às gestantes e lactantes esteja associada à redução da morbidade e da mortalidade infantis. Há indicação de que essa intervenção seja protetora em relação à morbidade materna, mas há necessidade de estudos subsequentes que avaliem o impacto na mortalidade.

Resumo

O objetivo deste artigo é reunir os resultados de revisões sistemáticas e metanálises sobre o efeito da suplementação de vitamina A no crescimento, morbimortalidade infantil, materna e fetal. Foi realizada uma busca criteriosa nas bases de dados bibliográficos PubMed, Embase, LILACS, PAHO, Biblioteca Cochrane, Banco de Teses da CAPES, Biblioteca Digital de Teses da USP e acervo da Biblioteca Central da UNIFESP, localizando-se 14 trabalhos publicados entre 1993 e 2006. Há evidências de que a suplementação de vitamina A em crianças esteja associada à redução de 23% a 30% no risco de morte e atenuação da gravidade do quadro de sarampo e diarreia. Não há evidências de que a intervenção em crianças reduza a incidência de pneumonia não associada ao sarampo e mortalidade por essa causa. Em crianças e gestantes com HIV/AIDS, a suplementação apresenta impacto positivo na morbimortalidade infantil e no peso ao nascer. Não há evidências de que a suplementação em gestantes e lactantes esteja associada à redução da morbimortalidade infantil, mas há indicação de que essa intervenção seja protetora em relação à morbidade materna.

Vitamina A; Deficiência de Vitamina A; Saúde Materno-Infantil; Metanálise [Tipo de Publicação]

Colaboradores

J. M. Oliveira realizou a identificação dos estudos, extração dos resultados e redação do artigo. P. H. C. Rondó participou na redação do artigo.

Referências

- Tomkins A. Malnutrition, morbidity and mortality in children and their mothers. *Proc Nutr Soc* 2000; 59:135-46.
- West Jr. KP, Rice A, Sugimoto J. Tables on the global burden of vitamin A deficiency and xerophthalmia among preschool aged children and low vitamin A status, vitamin A deficiency and night blindness among pregnant women by WHO region. <http://www.jhsph.edu/CHN/GlobalVAD.pdf> (acessado em 25/Out/2006).
- Green HN, Mellamby E. Vitamin A as an anti-infective agent. *BMJ* 1928; 3:691-6.
- Elisson JB. Intensive vitamin therapy in measles. *BMJ* 1932; 2:708-11.
- Sommer A, Trawotjo I, Djunacdi E, West Jr. KP, Loeden AA, Tiden R, et al. Impact of vitamin A supplementation on childhood mortality. A randomized controlled trial. *Lancet* 1986; 1:1169-73.
- World Health Organization. Safe vitamin A dosage during pregnancy and lactation: recommendations and report of a consultation. Geneva: World Health Organization; 1998.
- World Health Organization. Vitamin A supplements: a guide to their use in treatment and prevention of vitamin A deficiency and xerophthalmia. 2nd Ed. Geneva: World Health Organization/United Nations Children's Fund/International Vitamin A Consultative Group Task Force; 1997.
- Joint United Nations Programme on AIDS. AIDS in Africa: three scenarios to 2025. Geneva: Joint United Nations Programme on AIDS; 2005.
- van den Broek N, Kulier R, Gulmezoglu AM, Villar J. Vitamin A supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4):CD001996.
- Oliveira JM. Suplementação de vitamina A em lactantes: revisão sistemática [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo; 2006.
- West Jr. KP, Katz J, Khattry SK, Leclercq SC, Pradhan EK, Shrestha SR, et al. Double blind, cluster randomised trial of low dose supplementation with vitamin A or beta carotene on mortality related to pregnancy in Nepal. *BMJ* 1999; 318:570-5.
- Christian P, West Jr. KP, Khattry SK, Katz J, Leclercq SC, Kimbrough-Pradhan E, et al. Vitamin A or beta-carotene supplementation reduces symptoms of illness in pregnant and lactating Nepali women. *J Nutr* 2000; 130:2675-82.
- Katz J, West Jr. KP, Khattry SK, Pradhan EK, Leclercq SC, Christian P, et al. Maternal low-dose vitamin A or beta-carotene supplementation has no effect on fetal loss and early infant mortality: a randomized cluster trial in Nepal. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:1570-6.
- Suharno D, West CE, Muhilal, Karyadi D, Hautvast JG. Supplementation with vitamin A and iron for nutritional anaemia in pregnant women in West Java, Indonesia. *Lancet* 1993; 342:1235-8.
- Semba RD, Kumwenda N, Taha TE, Mtimavalye L, Broadhead R, Garret E, et al. Impact of vitamin A supplementation on anaemia and plasma erythropoietin concentrations in pregnant women: a controlled clinical trial. *Eur J Haematol* 2001; 66:389-95.
- van den Broek NR, White SA, Flowers C, Cook JD, Letsky EA, Tanumihardjo SA, et al. Randomised trial of vitamin A supplementation in pregnant women in rural Malawi found to be anaemic on screening by HemoCue. *BJOG* 2006; 113:569-76.
- Randomised trial to assess benefits and safety of vitamin A supplementation linked to immunisation in early infancy. WHO/CHD Immunisation-Linked Vitamin A Supplementation Study Group. *Lancet* 1998; 352:1257-63.
- Malaba LC, Iliff PJ, Nathoo KJ, Marinda E, Moulton LH, Zijenah LS, et al. Effect of postpartum maternal or neonatal vitamin A supplementation on infant mortality among infants born to HIV-negative mothers in Zimbabwe. *Am J Clin Nutr* 2005; 81:454-60.
- Venkatarao T, Ramakrishnan R, Nair NG, Radhakrishnan S, Sundaramoorthy L, Koya PK, et al. Effect of vitamin A supplementation to mother and infant on morbidity in infancy. *Indian Pediatr* 1996; 33:279-86.
- Fawzi WW, Chalmers TC, Herrera MG, Mosteller F. Vitamin A supplementation and child mortality: a meta-analysis. *JAMA* 1993; 269:898-903.
- Glasziou PP, Mackerras DE. Vitamin A supplementation in infectious diseases: a meta-analysis. *BMJ* 1993; 306:366-70.
- Beaton GH, Martorell R, Aronson KA, Edmonston B, McCabe G, Ross AC, et al. La suplementación con vitamina A y la morbilidad y mortalidad infantil en los países en desarrollo. *Bol Oficina Sanit Panam* 1994; 117:506-18.
- Huiming Y, Chaomin W, Meng M. Vitamin A for treating measles in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4):CD001479.
- Potential interventions for the prevention of childhood pneumonia in developing countries: a meta-analysis of data from field trials to assess the impact of vitamin A supplementation on pneumonia morbidity and mortality. The Vitamin A and Pneumonia Working Group. *Bull World Health Organ* 1995; 73:609-19.
- Ni J, Wei J, Wu T. Vitamin A for non-measles pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3):CD003700.
- Grotto I, Mimouni M, Gdalevich M, Mimouni D. Vitamin A supplementation and childhood morbidity from diarrhea and respiratory infections: a meta-analysis. *J Pediatr* 2003; 142:297-304.
- Brown N, Roberts C. Vitamin A for acute respiratory infection in developing countries: a meta-analysis. *Acta Paediatr* 2004; 93:1437-42.
- Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4):CD000501.
- Ramakrishnan U, Aburto N, McCabe G, Martorell R. Multimicronutrient interventions but not vitamin a or iron interventions alone improve child growth: results of 3 meta-analyses. *J Nutr* 2004; 134:2592-602.

30. Irlam JH, Visser ME, Rollins N, Siegfried N. Micro-nutrient supplementation in children and adults with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4):CD003650.
31. Wiysonge CS, Shey MS, Sterne JA, Brocklehurst P. Vitamin A supplementation for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4):CD003648.
32. Tyson JE, Wright LL, Oh W, Kennedy KA, Mele L, Ehrenkranz RA, et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 1999; 340:1962-8.
33. 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 Ed* 2001; 84:F9-13.
34. Rahman MM, Vermund SH, Wahed MA, Fuchs GJ, Baqui AH, Alvarez JO. Simultaneous zinc and vitamin A supplementation in Bangladeshi children: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2001; 323:314-8.
35. Rondó PH, Abbott R, Tomkins AM. Vitamin A and intrauterine growth retardation. *J Pediatr (Rio de J)* 1997; 73:335-9.
36. Association of Official Analytical Chemists. Official methods of analysis. 14th Ed. Arlington: Association of Official Analytical Chemists; 1984.

Recebido em 13/Nov/2006

Versão final reapresentada em 07/Mai/2007

Aprovado em 16/Mai/2007