



Saúde em Debate

ISSN: 0103-1104

ISSN: 2358-2898

Centro Brasileiro de Estudos de Saúde

Santos, Leonor Maria Pacheco; Martins, Maisa Cruz; Almeida, Aléssio
Tony Cavalcante de; Diniz, Alcides da Silva; Barreto, Mauricio Lima
Pesquisa Translacional em vitamina A: do ensaio randomizado à intervenção e à avaliação do impacto
Saúde em Debate, vol. 43, núm. 2, Esp., 2019, pp. 19-34
Centro Brasileiro de Estudos de Saúde

DOI: <https://doi.org/10.1590/0103-11042019S202>

Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=406369189003>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais informações do artigo
- Site da revista em redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Informação Científica Redalyc
Rede de Revistas Científicas da América Latina e do Caribe, Espanha e Portugal
Sem fins lucrativos acadêmica projeto, desenvolvido no âmbito da iniciativa
acesso aberto

Pesquisa Translacional em vitamina A: do ensaio randomizado à intervenção e à avaliação do impacto

Translational Research on vitamin A: from randomized trial to intervention and impact assessment

Leonor Maria Pacheco Santos¹, Maisa Cruz Martins², Aléssio Tony Cavalcante de Almeida³
Alcides da Silva Diniz⁴, Mauricio Lima Barreto⁵

DOI: 10.1590/0103-11042019S202

RESUMO A Pesquisa Translacional é interdisciplinar e está apoiada em três pilares: pesquisa de bancada (básica), leito (aplicações clínicas) e comunidade (aplicações nos sistemas de saúde). O estudo, baseado nos cinco estágios da Pesquisa Translacional, resgatou o histórico da deficiência de vitamina A e da cegueira nutricional no Brasil (T0); o caminho da descoberta científica à escolha da intervenção – suplementação vitamínica (T1); a avaliação da eficácia da intervenção candidata por ensaio randomizado e controlado (T2); a avaliação da implementação e da cobertura na prática (T3); e a avaliação do impacto da intervenção (T4). Para verificar o impacto, aplicou-se a estatística superior de Wald, visando identificar quebras estruturais ao longo da série histórica da mortalidade geral de crianças entre 6 e 59 meses de idade. Para a região Nordeste, que apresentou a maior cobertura programática, o modelo sinalizou três quebras – agosto/1984, junho/1994 e maio/2006 –, nas quais foram estimadas reduções de 10%, 17% e 23%, respectivamente, na ocorrência mensal de óbitos infantis. O processo para a construção do conhecimento sobre a deficiência desta vitamina, a escolha da intervenção, a aplicação deste conhecimento no estabelecimento do Programa Nacional de Suplementação de Vitamina A e a avaliação do seu impacto configuram um exemplo de Pesquisa Translacional em saúde coletiva.

PALAVRAS-CHAVE Pesquisa médica translacional. Deficiência de vitamina A. Avaliação do impacto na saúde.

ABSTRACT *Translational Research is interdisciplinary and supported by three pillars: bench (basic investigation), bedside (clinical applications) and community (applications in healthcare systems). The study, based on the five stages of translational research, reviewed the history of vitamin A deficiency and nutritional blindness in Brazil (T0); the pathway from scientific discovery to intervention choice – vitamin supplementation (T1); an assessment of the candidate intervention efficacy via randomized controlled trial (T2); the assessment of implementation and coverage in practice (T3) and the intervention impact assessment (T4). To estimate the impact, we applied Wald superior statistics to identify structural breaks along the time series of general mortality of children between 6 and 59 months of age. In the Northeast, region that presents the largest program*

¹Universidade de Brasília (UnB) – Brasília (DF), Brasil.
leopac.unb@gmail.com

²Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³Universidade Federal da Paraíba (UFPB) – João Pessoa (PB), Brasil.

⁴Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) – Recife (PE), Brasil.

⁵Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) – Salvador (BA), Brasil.



coverage, the model pointed to three breaks: August/1984, June/1994 and May/2006, in which we estimated reductions of 10%, 17% and 23%, respectively, in the monthly incidence of children's death. The process to construct knowledge about vitamin A deficiency, the choice of the intervention, the knowledge translation to establish the National Vitamin A Supplementation Program and the evaluation of its impact, constitute an example of translational research in collective health.

KEYWORDS *Translational medical research. Vitamin A deficiency. Health impact assessment.*

Introdução

A Pesquisa Translacional (PT) é um ramo interdisciplinar de investigação biomédica apoiado em três pilares: pesquisa de bancada (básica), leito (aplicações clínicas) e comunidade (aplicações nos sistemas de saúde), cujo objetivo é coalescer disciplinas, recursos, conhecimentos e técnicas para promover avanços na prevenção, no diagnóstico e nas terapias, com o intuito de melhorar o sistema global de saúde¹. À primeira vista, o conceito parece tão óbvio que se pode indagar por que a PT só agora chamou a atenção de gestores de políticas de saúde².

Alguns pesquisadores propõem cinco estágios para a PT (de T0 a T4), e destacam o papel da epidemiologia translacional na tradução das descobertas científicas em relação aos impactos sobre a saúde da população³. Ao quantificar e integrar o conhecimento entre disciplinas, além de fornecer métodos e ferramentas, a epidemiologia tem aplicações em todos os estágios da PT. A epidemiologia é útil na descrição de padrões de saúde por espaço, tempo e pessoa, e identifica determinantes de saúde em estudos transversais, caso-controle e coorte (T0). O estágio seguinte envolve a descoberta científica e o desenvolvimento de aplicações em saúde, utilizando estudos clínicos e populacionais (T1). Em seguida, a epidemiologia contribui para avaliar a eficácia de intervenções candidatas, empregando

ensaios controlados randomizados (T2). No estágio posterior, a epidemiologia analisa os facilitadores e as barreiras na implementação da intervenção candidata (T3). E, por fim, a epidemiologia pode avaliar o impacto das intervenções sobre os indicadores de saúde, valendo-se de métodos observacionais, ou quase-experimentais (T4). Ressalta-se ainda o papel fundamental da epidemiologia nas sínteses de evidências, especialmente empregando métodos quantitativos, a exemplo das revisões sistemáticas e metanálises³, essenciais na tomada de decisão informada por evidências.

A Deficiência de Vitamina A (DVA), ou hipovitaminose A, constitui um problema nutricional com ampla distribuição geográfica, sobretudo nos países em desenvolvimento, e corresponde às condições de deficiência subclínica dessa vitamina. O termo 'xerofthalmia' é a designação do espectro de sinais e sintomas atribuídos a essa deficiência, que inclui manchas de Bitot na conjuntiva e cegueira noturna (reversíveis)⁴ e a cegueira permanente, quando estruturas oculares são destruídas^{5,6}. A descrição detalhada das lesões de córnea que acarretam cegueira irreversível e sua origem nutricional foram registradas pela primeira vez na literatura científica pelo médico brasileiro Manoel da Gama Lobo, em 1864, em crianças escravas no Rio de Janeiro. Cinquenta anos antes da descoberta das vitaminas, Lobo⁵ prenunciou: "[...] o organismo, pobre de princípios vitais, não pode fornecer os princípios necessários para a nutrição da córnea". Foi somente em

1913 que McCollum e Davis caracterizaram o nutriente essencial 'fator lipossolúvel A', depois denominado vitamina A⁷.

Pesquisas direcionadas à descrição e ao controle da DVA e da cegueira nutricional, realizadas no Brasil ao longo das últimas décadas, tiveram a participação de autores deste artigo (LMPS, ASD, MCM, MLB). Este estudo tem como objetivo descrever a PT em vitamina A de forma ordenada, segundo estágios da PT, incluindo a prevalência da DVA, o caminho desde a descoberta científica até a escolha da intervenção, as sínteses de evidências, a avaliação da eficácia da intervenção candidata, a avaliação da implementação e da cobertura da intervenção na prática e a avaliação do impacto desta intervenção na saúde. Trata-se do registro de uma PT em saúde coletiva, protagonizada por autores deste estudo, antes mesmo que a PT fosse definida como tal na literatura científica.

Métodos

O estudo, de natureza quali-quantitativa, teve desenho descritivo e analítico. Empregou-se pesquisa documental na busca por artigos científicos e publicações sobre a DVA no Brasil e as estratégias para seu controle, que foram analisados, organizados e apresentados segundo os estágios de T0 até T3 da PT.

No estágio T4, realizou-se estudo analítico, quantitativo, para avaliar o impacto da intervenção por meio de análises econométricas. Para caracterizar a exposição à intervenção, foram empregados dados secundários sobre o quantitativo de doses e a cobertura da suplementação com vitamina A de 1983 a 2018, em todas as Unidades da Federação, obtidos de relatórios oficiais do Ministério da Saúde (MS).

A avaliação de impacto sobre indicadores de saúde fez uso da estratégia publicada por Piehl⁸, que busca detectar mudanças estruturais relacionadas a políticas públicas. Aplicou-se a estatística superior de Wald^{9,10} para a identificação de quebras estruturais ao longo

da série de tempo do indicador de desfecho, que foi a mortalidade geral de crianças de 6 a 59 meses de idade. No entanto a existência de uma quebra estrutural dos parâmetros não é prova de que o impacto tenha sido causado pela intervenção, sendo necessário realizar análises adicionais. Por esta razão, em decorrência da natureza de contagem dos dados de óbitos, fez-se uso do modelo de regressão de Poisson para mensurar os efeitos¹¹.

Como não se pode determinar o momento exato de qualquer efeito do programa, o método condiciona os testes superiores de Wald a uma janela de datas entre o início da intervenção e a maturação dos resultados⁸. No caso da suplementação com vitamina A, o programa possui diferentes fases de implementação, permitindo identificar diferentes janelas de datas para avaliar possíveis descontinuidades nos dados.

As informações sobre mortalidade utilizadas seguem periodicidade mensal, cobrindo o período de janeiro de 1979 a dezembro de 2017. Os dados sobre a mortalidade geral de crianças entre 6 e 59 meses de idade são disponibilizados pelo Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM/Datasus). Enquanto variáveis de controle para o modelo de regressão de Poisson, foram utilizados: renda *per capita*, indicador binário de crise econômica (para períodos cuja variação real do Produto Interno Bruto – PIB foi negativa) e taxa de população pobre (variáveis oriundas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE). Além dos fatores socioeconômicos, foram utilizados também a quantidade de médicos por mil habitantes (Relação Anual de Informações Sociais – Rais) e o número de óbitos de crianças com menos de um mês de vida (SIM/Datasus), como *proxy* para as condições de cuidados e assistência à saúde no período em análise (atuando como cenário contrafactual alternativo da tendência de óbitos). O estudo empregou dados secundários públicos e, portanto, dispensou análise por Comitê de Ética.

Resultados e discussões

O *quadro 1* reúne publicações históricas relacionadas à DVA e à cegueira nutricional^{4-7,12-17}. A citação mais antiga sobre cegueira noturna está no Papyrus de Ebers, que indica o fígado de boi (reconhecido hoje como alimento rico em vitamina A) para curar a cegueira noturna

causada pela DVA⁴. Após os achados iniciais de Gama Lobo no Brasil, em 1864^{5,6}, seguem--se os relatos de hipovitaminose A e xeroftalmia, tais como a ocorrência no Rio de Janeiro, em 1883¹², no Nordeste, em 1902¹³, 1934¹⁴, 1946¹⁵, 1958¹⁶, e em Florianópolis, em 1966¹⁷. Apresentam-se, a seguir, publicações mais recentes relativas aos estágios de T0 até T4 da PT.

Quadro 1. Apresentação da linha do tempo dos principais artigos e publicações sobre a Deficiência de Vitamina A (DVA) e cegueira nutricional segundo os estágios da Pesquisa Translacional. Brasil, 1865 a 2019

Estágio da Pesquisa Translacional	Data dos estudos	Descrição do artigo ou da publicação (data da publicação)	Referência
Publicações históricas sobre vitamina A e cegueira nutricional	1600 AC	Papyrus de Ebers: indica o fígado de boi para curar a cegueira noturna, um sintoma inicial da DVA - apud Wolf (1978)	04
	1865	Gama Lobo: descreve a ' <i>ophthalmia brasiliana</i> ' em crianças escravas no RJ e atribui a nova oftalmia à má nutrição (1865/6)	05 / 06
	1883	Hilário de Gouvêa: reafirma a origem nutricional da ' <i>ophthalmia brasiliana</i> ' (1883)	12
	1902	Euclides da Cunha: descreve a ocorrência da cegueira noturna durante as secas no Nordeste em 'Os Sertões' (1902)	13
	1913	McCollum: descobre e caracteriza a Vitamina A como nutriente essencial e fator preventivo da cegueira nutricional (1967)	07
	1934	Robalinho Cavalcanti: cegueira em crianças nos serviços de oftalmologia no Ceará (1934)	14
	1946	Josué de Castro: 'Geografia da Fome' (1946)	15
	1958	Leão: descreve a desnutrição e a deficiência de vitamina A entre escolares em Fortaleza, Ceará (1958)	16
	1966	Pereira, Freusberg: cegueira nutricional em 66 crianças que consumiam leite desnatado do Unicef em Florianópolis, SC (1966)	17
T0 Descrição e estudos observacionais	1981-2	Santos et al.: inquérito epidemiológico com 7.862 crianças nas 3 mesorregiões da Paraíba; prevalência de manchas de Bitot (1983)	18
	1981-4	D'Ans et al.: inquérito epidemiológico com 5.426 crianças nas 11 microrregiões da Paraíba; prevalência de manchas de Bitot (1988)	19
	1982-4	Araújo et al.: vigilância no Hospital Universitário de João Pessoa, Paraíba: cegueira nutricional em crianças de 0-2 anos (1984)	20
	1984	Flores & Araújo: baixas concentrações hepáticas de retinol em autopsias de crianças em Pernambuco (1984)	22
	1984	Flores et al.: baixos níveis séricos de retinol em crianças pré-escolares em Pernambuco (1984)	23
	1986	Mariath et al.: inquérito com 6.291 crianças no Sertão do Rio Grande Norte; casos clínicos e manchas de Bitot (1989)	21
	1989	Santos et al.: inquérito com 754 crianças no Sertão da Bahia: consumo inadequado e baixos níveis séricos de retinol (1996)	24
T1 Da descoberta à aplicação e escolha intervenção	1982-1984	Sommer et al.: primeiro ensaio controlado com vitamina A; indicou redução de 34% na mortalidade em crianças na Indonésia (1986)	26
	1994	Brasil/ Inan: Portaria nº 2160; 23/12/1994, Programa Nacional controle da deficiência de Vitamina A (1994) (extinto em 1997)	32
	2005	Brasil/ MS: Portaria nº 729; 13/05/2005, reinstitui Programa Nacional Suplementação de Vitamina A (PNSVA) (2005 até hoje)	33

Quadro 1. (cont.)

T2 Da aplicação à síntese de evidências Da aplicação à avaliação da eficácia	1986-1992	Fawzi et al.: metanálise de 12 ensaios controlados; estimou a redução de 30% na mortalidade em crianças (1993)	34
	1986-1992	Glauziou, Makerras: metanálise de 20 ensaios controlados; estimou a redução de 30% na mortalidade em crianças (1993)	35
	1986-1992	Tonascia: metanálise de seis ensaios controlados; estimou a redução de 34% na mortalidade em crianças (1993)	36
	1986-1993	Beaton et al.: metanálise de oito ensaios controlados; estimou a redução de 23% na mortalidade em crianças (1994)	37
	1991	Barreto et al.: estudo randomizado e controlado em criança de 24 a 36 meses no Sertão da Bahia, indicou reduções de 6% na incidência de casos de diarreia, de 9% na incidência de diarreia moderada e de 20% na incidência de diarreia severa (1994)	38
T3 Da recomendação à avaliação da implementação e da cobertura	1983-2003	Martins et al.: descreve a trajetória da implantação das ações de controle da deficiência de vitamina A no Brasil (2007)	25
	1995-2002	Martins et al.: avalia a implementação do Programa Nacional de combate às deficiências da vitamina A na Bahia (2007)	39
	2017	Brasil/ MS/ NT 175/ 2018: Divulgação da cobertura do Programa Nacional de Suplementação de Vitamina A em 2017 (2018)	40
	2008	Almeida et al.: baixo percentual de conhecimento sobre o programa e sobre a vitamina A, Cabedelo, Paraíba (2010)	42
	2012	Marques et al.: práticas e representações sociais de mães sobre DVA, município Vale do Jequitinhonha, Minas Gerais (2017)	43
	2014	Lima et al.: pouco conhecimento sobre o programa e sobre a vitamina A, em amostra de base populacional, Alagoas (2018)	44
	2007	Paiva et al.: analisa a visão do Programa de suplementação com vitamina A pela equipe de saúde da família, Paraíba (2011)	45
	2010	Brito et al.: percepção de profissionais de saúde sobre Programa de suplementação de vitamina A, Campina Gde, Paraíba (2016)	46
T4 Da prática à avaliação do impacto	1984-2017	Santos et al.: 'Pesquisa Translacional em Vitamina A: do ensaio randomizado à intervenção e avaliação do impacto': indicou 'quebras estruturais' com reduções de 10% em 1984, 17% em 1994 e 23% em 2006 na mortalidade em crianças no Nordeste (2019)	Presente estudo

Fonte: Elaboração própria.

T0 - Descrição e estudos observacionais

Os estudos observacionais sobre a prevalência da DVA e cegueira nutricional no Nordeste realizados de 1980 até 1994 compõem o estágio inicial desta PT (T0) (1994 é o ano limite, por ser a data da escolha e implantação oficial da intervenção pelo MS). Proporção considerável desses artigos foi fruto de trabalho de campo de autores deste artigo, que à época atuavam na Universidade Federal da Paraíba (LMPS, ASD). Citam-se o estudo clínico- nutricional de Santos et al.¹⁸ envolvendo 7.862 crianças nas

três mesorregiões bio-climáticas da Paraíba, que registrou prevalência de manchas de Bitot indicativa de DVA como problema de saúde pública no sertão em 1981-1982. O mesmo grupo de pesquisa documentou manifestações clínicas da xeroftalmia moderada, bem como sequelas cicatriciais em 5.426 crianças, na Paraíba, entre 1981 e 1984¹⁹. A partir de 1982, o oftalmologista do grupo (ASD) estabeleceu um sistema de vigilância para xeroftalmia no serviço de pediatria do Hospital Universitário de João Pessoa e vários casos de lesões oculares agudas, com destruição corneal e cegueira nutricional, foram diagnosticados e

fotografados²⁰. Em 1986, o mesmo grupo de pesquisadores observou evidências clínicas da xeroftalmia moderada (Manchas de Bitot) no sertão do Rio Grande do Norte²¹. No Estado de Pernambuco, a partir da década de 80, alguns pesquisadores documentaram evidências bioquímicas da DVA, observadas tanto pelas baixas concentrações das reservas hepáticas²² quanto pelos baixos níveis séricos de retinol em crianças em idade pré-escolar²³. Em 1989, um grupo de autores deste artigo, desta feita atuando na Universidade Federal da Bahia (LMPS, MLB, MCM), realizou pesquisa de campo em sete municípios do semi-árido baiano, e relatou elevada prevalência de níveis séricos de retinol inadequados, e de baixo consumo de alimentos fonte de vitamina A²⁴.

Os estudos observacionais realizados na década de 80 (*quadro 1*, T0) forneceram as evidências mais robustas para a tomada de decisão, pelo MS, de reconhecer a DVA como importante problema de saúde pública na região semiárida do Brasil (Norte de Minas Gerais e região Nordeste), e iniciar a suplementação com vitamina A, com o objetivo de prevenir a cegueira nutricional²⁵.

T1 - Da descoberta científica à aplicação e à escolha da intervenção em saúde

A descoberta científica mais relevante foi o efeito da suplementação com vitamina A sobre a mortalidade na infância²⁶. Até a década de 80, no âmbito das pesquisas sobre a carência desta vitamina, as atenções focalizavam as manifestações oculares decorrentes do quadro de deficiência, ignorando quase completamente os possíveis benefícios sistêmicos. Destaca-se o estudo seminal de Alfred Sommer e col., o primeiro ensaio controlado, suplementando com vitamina A, a cada seis meses, 25.939 crianças em idade pré-escolar na Indonésia. Os resultados indicaram decréscimo de 34% na mortalidade entre as crianças do grupo intervenção (vitamina A) comparadas com o controle²⁶. Desde então foram realizadas

investigações com a finalidade de avaliar o papel da deficiência de vitamina A na prevenção da morbimortalidade na infância. Entre 1982 e 1994, estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados e controlados realizados na Indonésia, na Índia e no Sudão relataram que a suplementação com vitamina A reduzia significativamente o risco de morte em crianças, efeito que chegava a 54% (RR=0,46)²⁶⁻²⁹. No entanto, outro estudo no Sudão observou que a suplementação com vitamina A falhou na diminuição do risco de mortalidade^{30,31}.

Muito embora o Instituto Nacional de Alimentação (Inan), autarquia vinculada ao MS, tenha iniciado a suplementação com vitamina A em 1983, com o objetivo de prevenir a cegueira nutricional nos estados do Nordeste, o Programa Nacional só foi criado de fato em 1994. Consultas a especialistas internacionais e nacionais, entre os quais uma autora deste artigo (LMPS), e as evidências existentes à época consolidaram a decisão do Inan de publicar a Portaria nº 2.160, de 23 de dezembro de 1994, criando o Programa Nacional de Controle das Deficiências de Vitamina A³². Entre as estratégias do Programa figuravam a distribuição massiva de megadoses de vitamina A para crianças de 6 a 59 meses de idade nas áreas endêmicas, em colaboração com o Programa Nacional de Imunização (PNI), além do mapeamento da DVA no Brasil e de estudos sobre a viabilidade da fortificação de alimentos de consumo de massa com vitamina A (*quadro 1*, T1).

No entanto, a extinção do Inan, em julho de 1997, implicou na revogação automática da Portaria nº 2.160. Somente oito anos depois foi assinada a Portaria nº 729, de 13 de maio de 2005, reinstituindo o Programa Nacional de Suplementação de Vitamina A (PNSVA), vigente até hoje³³. Dentre as atribuições definidas para o MS estão: (I) aquisição e envio do suplemento de vitamina A; (II) acompanhamento e monitoramento da situação dos estados e municípios quanto ao nível de implantação/implementação e

operacionalização do Programa e à cobertura populacional; (III) avaliação do desempenho e do impacto do Programa em nível nacional, e apoio das ações da mesma natureza nos estados e municípios (*quadro 1*, T1).

T2 – Da aplicação às sínteses de evidências e avaliação da eficácia da intervenção

Como citado acima, ensaios randomizados e controlados realizados entre 1982 e 1994 na Indonésia, na Índia e no Sudão indicaram que a suplementação com vitamina A reduzia significativamente o risco de morte em crianças²⁶⁻²⁹. No entanto, um estudo no Sudão^{30,31} observou resultados diversos. Em virtude da controvérsia, e levando em consideração a relevância do tema, quatro meta-análises foram desenvolvidas, cujas conclusões apontaram para um efeito protetor da vitamina A. Os resultados de duas metanálises indicaram redução de 30% na mortalidade infantil^{34,35} e 34%, respectivamente³⁶. O quarto estudo indicou que a suplementação com vitamina A reduziu a mortalidade em 23%³⁷; neste último, o efeito sobre a redução das taxas de mortalidade infantil foi observado mesmo em localidades em que a prevalência de xerofthalmia era baixa. No entanto, não foi possível derivar conclusões para crianças na faixa etária abaixo de seis meses, e em locais onde foi constatada a hipovitaminose A por meio de análise bioquímica, mas sem manifestação clínica. Os pesquisadores alertaram para a possibilidade de o efeito não se manifestar em populações com baixas taxas de mortalidade³⁷ (*quadro 1*, T2).

Neste estágio foi avaliada também a eficácia da intervenção candidata no Brasil. No início dos anos 90, autores deste artigo (MLB, LMPS, MCM) conduziram um estudo randomizado, duplo cego e controlado com placebo, realizado no semiárido da Bahia. Objetivou avaliar a eficácia da suplementação com vitamina A em relação à morbidade

na infância, sobretudo por diarreia e infecção respiratória aguda³⁸. Os resultados mostraram uma pequena, mas significativa, redução de 6% na incidência de diarreia (RR=0,94 IC95% 0,90-0,98). Contudo, quando o desfecho analisado foi a diarreia grave, avaliada pela frequência de dejeções líquidas ou semilíquidas em 24 horas, a suplementação ocasionou uma redução de 9% na incidência dos episódios de diarreia moderada (RR=0,91, IC95% 0,85-0,98) e de 20% nos casos de diarreia severa (RR=0,80 IC95% 0,65-0,98)³⁸. Este estudo mostrou ainda uma redução da prevalência média diária de diarreia, *pari passu* ao número de episódios mais severos, com quatro, cinco e seis ou mais dejeções em 24 horas. As razões de prevalência entre crianças suplementadas e placebo foram de 0,90, 0,80 e 0,77, respectivamente³⁸ (*quadro 1*, T2).

T3 – Avaliação da implementação da intervenção

De maneira geral, são escassas as ações sistemáticas de avaliação da implementação como instrumento de apoio à gestão visando a melhoria do processo decisório na saúde coletiva. Estudos sobre a implementação da intervenção na prática foram realizados por autoras deste artigo (MCM, LMPS)^{25,39}. A logística de aquisição de cápsulas de vitamina A é centralizada pelo MS. Até o ano 2000, o Brasil era dependente de doações das cápsulas por organismos internacionais, acarretando problemas logísticos de distribuição aos municípios²⁵. A partir de 2001, o MS passou a adquirir cápsulas de vitamina A diretamente do Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos/Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz), para tentar garantir a estabilidade no processo de aquisição²⁵. De acordo com Nota Técnica do MS, mesmo com a aquisição direta das cápsulas, permanecem as irregularidades de fornecimento de cápsulas para os municípios⁴⁰.

O gerenciamento da cadeia de distribuição

das cápsulas é responsabilidade das três esferas de gestão – federal, estadual e municipal. Assim sendo, entraves em qualquer das esferas acarretarão prejuízos no processo de distribuição do suplemento para o público-alvo. O Brasil foi pioneiro na estratégia de distribuição de vitamina A integrada ao PNI, sendo essa a estratégia principal durante vários anos, especialmente na região Nordeste, constituindo componente importante para ajudar a alcançar os Objetivos de Desenvolvimento do Milênio em saúde infantil²⁵.

Atualmente, o MS recomenda que a suplementação de vitamina A seja realizada prioritariamente na rotina dos serviços de saúde, e que, se necessário, sejam adotadas estratégias complementares⁴¹. Durante o período de 2010-2018, os serviços de saúde de rotina contribuíram com aproximadamente 90% da distribuição anual de cápsulas de vitamina A para crianças de 6 a 59 meses de idade.

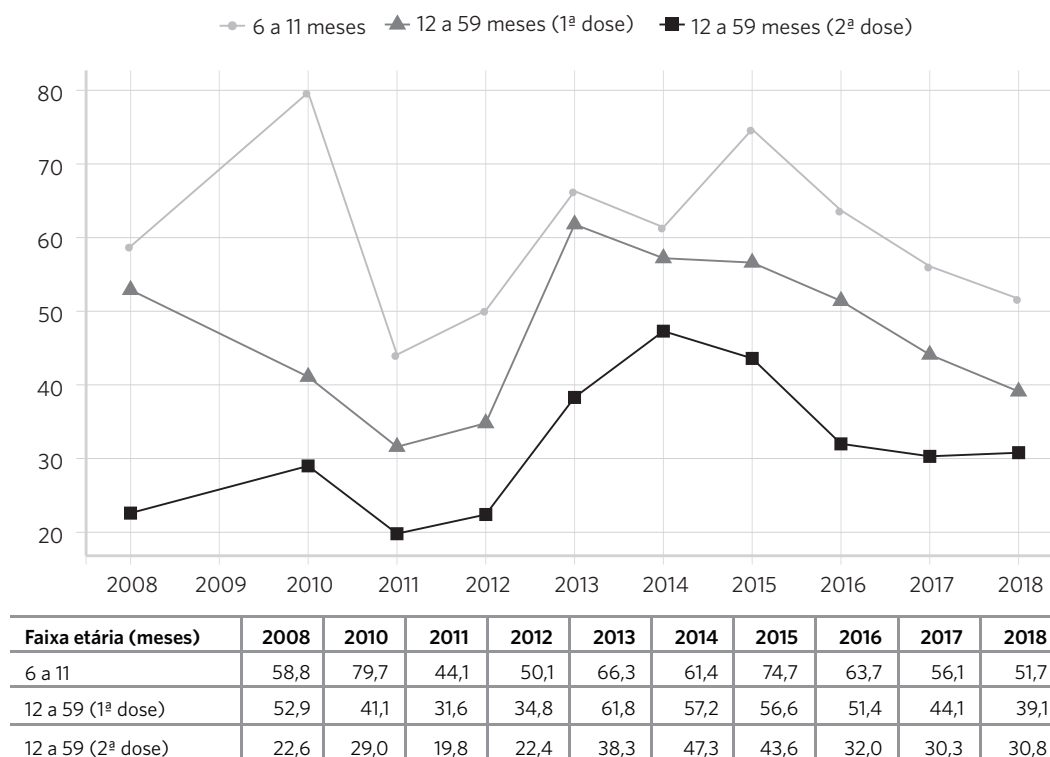
O estímulo à suplementação de vitamina A nos serviços de rotina viabiliza a interação da família da criança com a equipe de saúde local, permitindo que os profissionais deem orientação sobre a deficiência dessa vitamina e estimulem a prática de alimentação saudável, além de verificar a regularidade das suplementações⁴¹. Apesar de os serviços de saúde serem a principal forma de distribuição do suplemento de vitamina A, o conhecimento sobre o programa não foi detectado pelos estudos que avaliaram o

grau de informação dos beneficiários sobre o Programa e sobre essa vitamina^{39,42-44}, e sobre o nível de capacitação dos profissionais que atuam no PNSVA^{43,45,46}.

O percentual médio da cobertura para crianças de 6 a 59 meses de idade de 1994-2000, período durante o qual o país era dependente de doações internacionais das cápsulas de vitamina A, foi de aproximadamente 40%²⁵. A cobertura continuou muito baixa (44%) em 2001, ano de transição do processo de aquisição das cápsulas. Contudo, nos anos de 2002 e 2003 os percentuais de cobertura foram de 72% e 68%, respectivamente²⁵. Dados internos do MS (não divulgados) demonstram que a cobertura durante os anos de 2005, 2006 e 2007 para crianças de 6 a 11 meses e de 12 a 59 meses de idade foram respectivamente: 77,4% e 50,2%; 73,0% e 43,3%; 79,1% e 39,4%.

A média de cobertura nos últimos dez anos (2008-2018 – dados não disponíveis em 2009) foi de 60,7%, 47,1% e 31,6% para crianças de 6 a 11 meses de idade, primeira e segunda doses, para crianças de 12 a 59 meses de idade, respectivamente (*gráfico 1*). Considerando a cobertura das crianças de 6 a 11 meses e da primeira dose das crianças de 12 a 59 meses, houve um aumento de cobertura em relação à média do período 1994-2000. Porém, nota-se que a cobertura total continua pouco expressiva, especialmente no que tange à cobertura da segunda dose para as crianças de 12 a 59 meses de idade.

Gráfico 1. Cobertura (%) da distribuição de cápsulas de vitamina A para crianças de 6 a 59 meses durante o período de 2008-2018



Fonte: 2009 dados não disponíveis; 2008 e 2010 dados internos Ministério da Saúde; 2011-2018 dados disponíveis no sistema do Ministério da Saúde <http://dab.saude.gov.br/portaldab/ape_vitamina_a.php> [acesso em 2019 fev 23].

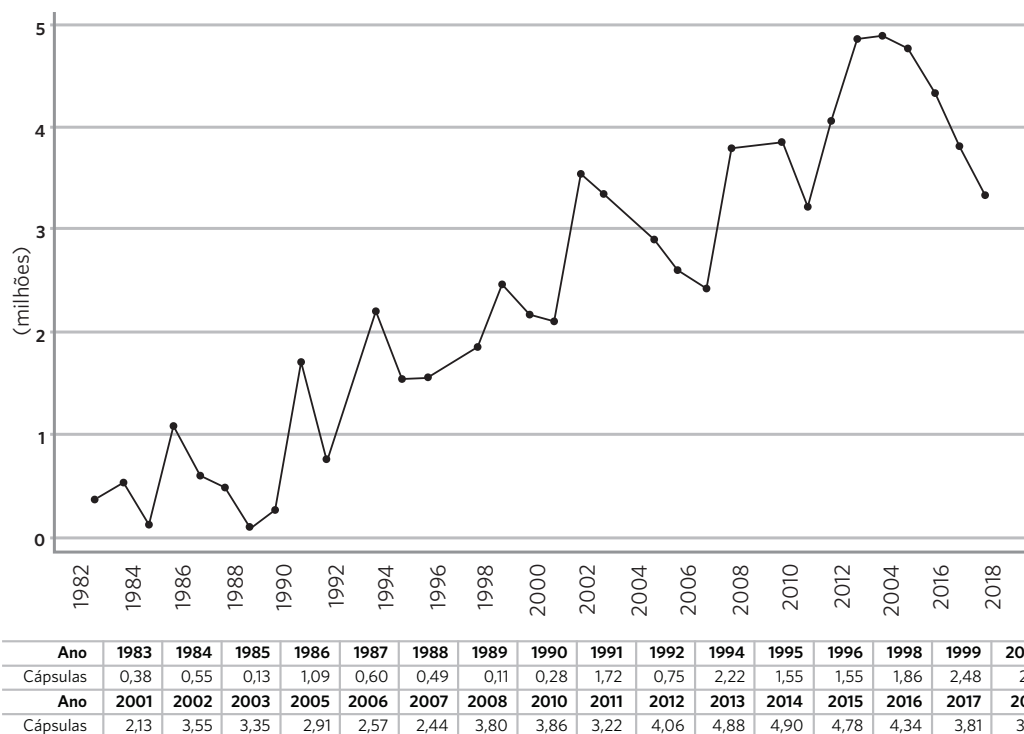
Observa-se a manutenção do padrão de cobertura mais elevado, mas não adequado, em crianças de 6 a 11 meses de idade, em comparação com o padrão de cobertura das crianças maiores, como relatado por Martins²⁵. Esse aspecto é interessante, pois fornece proteção da vitamina A precisamente para um dos grupos biologicamente mais vulneráveis à morbimortalidade devido a infecções. Provavelmente, essa cobertura mais elevada deve-se aos contatos rotineiros com os serviços primários de atenção à saúde, como imunização e acompanhamento do crescimento/desenvolvimento das crianças nessa faixa etária²⁵.

Importante destacar que, em 2010, o Programa foi ampliado para os municípios que compõem a Amazônia Legal, e para

Distritos Sanitários Especiais Indígenas; e, em 2012, o Programa teve a cobertura ampliada para atender à nova demanda da Ação Brasil Carinhoso, constante no Plano Brasil Sem Miséria. Consequentemente, houve aumento do quantitativo de cápsulas de vitamina A distribuídas no País (*gráfico 2*), especialmente no período de 2013-2015. Por outro lado, é possível observar uma tendência de declínio na quantidade de suplemento distribuído a partir de 2016 (*gráfico 2*), bem como da cobertura do Programa (*gráfico 1*).

Resumindo, observa-se que as ações de controle da DVA foram expandidas e fortalecidas no Brasil. Contudo, as evidências apontam para a necessidade de estratégias urgentes para aperfeiçoar a qualidade da implementação, a prestação de serviços e a cobertura do PNSVA.

Gráfico 2. Quantitativo de cápsulas de vitamina A (em milhões) administradas para crianças de 6 a 59 meses durante o período de 1983 a 2018.



Fonte: 1983 a 2003 Brasil³⁹; 2005-2008, 2010 dados internos Ministério da Saúde; 2011 a 2018 dados disponíveis em: <http://dab.saude.gov.br/portaldab/ape_vitamina_a.php> [acesso em 2019 fev 23]; 1993, 1997, 2004 e 2009 dados não disponíveis.

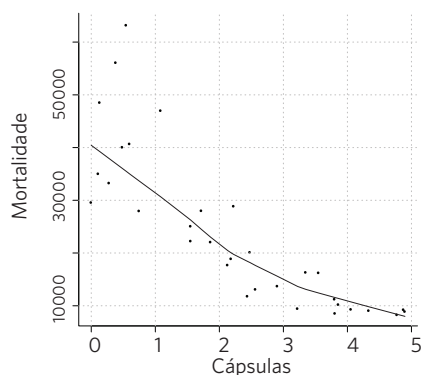
T4 – Da prática à avaliação de impacto na saúde

Este estágio objetivou avaliar o impacto da utilização da intervenção sobre a saúde da população. A intervenção sob análise traz desafios particulares para sua avaliação, uma vez que o controle de deficiência de vitamina A teve início em 1983 em áreas situadas nos estados de Paraíba, Pernambuco e Minas Gerais, passando por expressivas alterações ao longo do tempo, até a criação do PNSVA, em 2005. Destaca-se que essa intervenção, apenas no seu primeiro ano, já havia distribuído 384.420 megadoses de vitamina A em áreas de alta vulnerabilidade socioeconômica²⁵, e, portanto, já poderia ter repercutido nos indicadores de saúde.

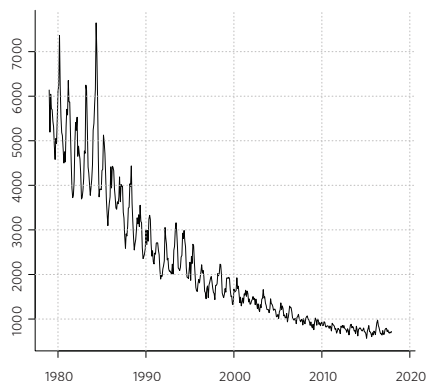
A *figura 1* faz uma descrição geral dos dados de mortalidade de crianças em idade pré-escolar, com destaque no primeiro painel para a associação entre a distribuição de cápsulas de vitamina A e o nível de mortalidade, enquanto os demais painéis exibem a série temporal da mortalidade para o Brasil e para a região Nordeste. A *figura 1a* mostra uma forte correlação negativa (coeficiente de Pearson de -84, com p-valor=0,00) entre a distribuição de cápsulas de vitamina A e a mortalidade de crianças na faixa etária de 6 a 59 meses no período de 1983 a 2017. Ademais, as *figuras 1b* e *1c* evidenciam uma tendência de queda da mortalidade na faixa etária em estudo ao longo das quatro décadas, muito embora nos últimos anos ela venha-se estabilizando.

Figura 1. Mortalidade geral de crianças entre 6 e 59 meses de idade no Brasil e na região Nordeste de 1979 a 2017

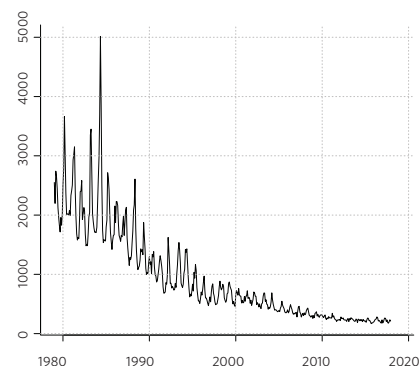
(a) Brasil: Vitamina A (em milhões de cápsulas) versus Mortalidade, 1983-2017



(b) Brasil: Mortalidade na série de tempo mensal 1979-2017



(c) Nordeste: Mortalidade na série de tempo mensal 1979-2017



Coefficiente de correlação de Pearson: -0,84 (p-valor=0,00).
Linha de tendência ajustada por uma regressão polinomial local.

Fonte: Dados de suplementação com vitamina A de 1983 a 2003 Martins³⁸; 2004 a 2017 dados do Ministério da Saúde disponíveis <http://dab.saude.gov.br/portaldab/aqe_vitamina_a.php> [acesso em 2019 fev 23]; dados de mortalidade oriundos dos microdados do SIM/Datasus.

Um ponto central desta avaliação é identificar quanto da redução observada nos óbitos poderia ser atribuído à suplementação com vitamina A. Dessa maneira, este estágio da pesquisa fez testes de quebras estruturais na série temporal de óbitos de 6 a 59 meses de idade a partir da estatística superior de Wald⁹, em conjunto com janelas de datas e variáveis de controle⁸, para identificar descontinuidades e os efeitos da distribuição de vitamina A a partir do modelo de regressão de Poisson. Para tanto, foram definidos três intervalos para aplicação da estatística de Wald: 1983 (implementação inicial), 1994 (reestruturação) e 2005 (criação do PNSVA), com uma janela de até 36 meses em cada caso (dada a periodicidade na distribuição das megadoses nas crianças a cada seis

meses). Como a região Nordeste, dada à sua vulnerabilidade social e econômica, foi desde o princípio do programa um alvo central da ação, foram realizadas estimativas específicas para essa abrangência regional.

A *tabela 1* reporta os resultados da busca pela quebra estrutural máxima (estatística superior de Wald) em cada um dos três intervalos supramencionados, em que a estatística de Wald excede os valores críticos assintóticos no nível de significância de 1%. Dessa forma, no modelo para o Brasil foram identificadas duas quebras estruturais (ocorridas em agosto de 1984 e abril de 1995), ao passo que no modelo para o Nordeste foram observadas três quebras (agosto de 1984, junho de 1994 e maio de 2006).

Tabela 1. Resultados do modelo de avaliação do impacto da vitamina A sobre a mortalidade geral entre crianças de 6 e 59 meses de idade, 1979 a 2017

Abrangência	Quebras Identificadas	Estatística Superior de Wald	Efeito	Limite Inferior	Limite Superior
Brasil	Agosto, 1984	48,9	-6,7%*	-7,6%	-5,6%
	Abril, 1995	47,1	-27,6%*	-27,7%	-27,5%
Nordeste	Agosto, 1984	45,3	-10,2%*	-10,9%	-9,6%
	Junho, 1994	33,8	-17,0%*	-17,2%	-16,8%
	Maio, 2006	18,2	-23,2%*	-23,6%	-22,8%

Fonte: Elaboração própria.

*p-valor<1%.

Notas: Número de observações = 468 meses, de janeiro de 1979 a dezembro de 2017. Limites inferior e superior com 95% de confiança. Em todos os modelos, foram usadas variáveis de controle para renda per capita, crise econômica, pobreza, densidade de médicos e contrafactual alternativo da tendência de óbitos de menores de 1 mês de vida.

Os efeitos identificados sobre a mortalidade dependem da janela de datas referentes ao estágio de implementação do programa, ressaltando que, em todos os cenários apresentados, os parâmetros são estatisticamente significativos a 1%. Em agosto de 1984, após um ano do início da suplementação, estima-se uma redução de -6,7% no nível mensal de óbitos entre 6 e 59 meses de idade no Brasil, bem como uma redução para o Nordeste, região mais beneficiada pelo programa no período, superior a -10%. No segundo ciclo de implementação, com a expansão da cobertura do programa, a descontinuidade relacionada à suplementação em abril de 1995 resulta em um efeito de -27,6% no nível para o Brasil, enquanto para o Nordeste a estimativa foi de -17%. Por fim, a terceira quebra associada ao programa mostrou-se estatisticamente significativa apenas para a amostra de crianças da região Nordeste, com um efeito próximo a -23% na mortalidade, após um ano da instauração do PNSVA. Todas as estimativas associadas aos efeitos do programa no Brasil seguem a mesma direção dos impactos observados sobre a mortalidade infantil por outros estudos^{26-29,34-37}. Considerando que as políticas públicas e os programas em saúde desenvolvidos no âmbito do SUS não são realizadas de forma experimental, e tampouco possuem, em muitos

casos, informações detalhadas sobre variáveis de controle, indicadores de impacto e evolução da cobertura da intervenção sobre os indivíduos e territórios atendidos, as possibilidades metodológicas para avaliação de impacto ficam bastante restritas.

Nesse cenário, um dos pontos fortes do modelo proposto por Piehl et al.⁸, sobretudo no caso da análise de programas em saúde, é que o mesmo requer um conjunto de dados com menor teor informacional, permitindo que os gestores e a própria sociedade conheçam a efetividade dos recursos públicos empregados na área. Dessa forma, a citada abordagem poderia ser utilizada para identificar efeitos causais ou potencialmente relacionados a qualquer intervenção na área de saúde, desde que existam séries temporais, especialmente com alta frequência no tempo, acerca de indicadores de impacto, fatores de confusão e definições sobre os períodos da intervenção.

Adverte-se que, tal como ocorre com outras técnicas de avaliação de intervenções não experimentais, a estimativa de impacto do programa deve ser vista com cautela, pois podem existir fatores omitidos no modelo que não são passíveis de controle. Daí a recomendação do uso de cenário contrafactual alternativo para mitigar possíveis vieses nas estimativas. Nesta pesquisa, o citado cenário foi desenvolvido

com a mortalidade de crianças com menos de um mês de vida.

A suplementação periódica com vitamina A em crianças de 6 a 59 meses de idade tem sido uma estratégia recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para a prevenção e o controle da hipovitaminose A em populações em meio às quais a deficiência de vitamina A constitui um problema de saúde pública⁴⁷. Essa estratégia foi implementada em mais de cem países, e mostrou impacto significativo sobre a redução (12% a 30%) da mortalidade infantil⁴⁸. No entanto, o efeito da suplementação vem sendo reavaliado a partir de evidências substanciadas em análises de ensaios clínicos, randomizados e controlados realizados mais recentemente. É provável que um efeito significativo sobre a redução da mortalidade e da morbidade estivesse condicionado a algumas peculiaridades do contexto de cada localidade em que a intervenção é implementada, o que modularia esse impacto. Nesse sentido, o potencial efeito benéfico da suplementação com vitamina A para a redução da mortalidade ocorreria em áreas onde a prevalência de hipovitaminose A materna constitui um problema de saúde pública moderado ou severo, e com níveis elevados de mortalidade infantil⁴⁹.

A vitamina A é fundamental na manutenção da integridade dos epitélios, como aqueles que revestem a córnea e os tratos gastrointestinal e respiratório. Ainda não há uma indicação clara dos mecanismos biológicos mediante os quais a vitamina A afetaria a mortalidade. Um dos elos plausíveis para explicar esse efeito seria decorrente da ação anti-inflamatória e antioxidante da vitamina A, preservando as defesas do trato intestinal contra infecções⁵⁰⁻⁵². Soma-se ainda o registro de uma quantidade substancial de achados conflitantes em estudos individuais conduzidos em contextos com potenciais variações nos níveis de deficiência de vitamina A materna e mortalidade infantil⁴⁹, além da ausência de estudos de seguimento para monitorar, no longo prazo, o abaulamento da fontanela pós-suplementação. Pesquisas adicionais são salutaras para reestruturar as

políticas em curso, avaliando diferentes doses e mecanismos de dispensação de suplementos. Entretanto, deve-se ressaltar que a busca por mais evidências empíricas, que poderiam clarificar o papel da vitamina na mortalidade infantil, apresenta limitações importantes, considerando que, com base nas evidências atualmente disponíveis, seria antiético o desenvolvimento de ensaios controlados com placebo em meio a populações comprovadamente deficientes em vitamina A⁴⁸. Portanto, nessas circunstâncias, torna-se importante discutir a utilização de métodos observacionais ou quase-experimentais que não apresentam as limitações dos estudos experimentais.

Conclusões

A PT propõe-se a promover a incorporação de resultados de pesquisas para obter avanços na prevenção, no diagnóstico e nas terapias, e melhorar a saúde – uma meta perseguida pelos gestores de políticas de saúde². Uma das razões para o distanciamento entre a pesquisa básica e suas aplicações pode estar na crescente compartimentalização da ciência. A pesquisa básica, que busca descobrir os princípios subjacentes ao mundo natural, é fundamentalmente distinta da pesquisa aplicada, que busca descobrir formas de influenciar ou controlar o mundo. Pesquisadores básicos e aplicados diferem não só em relação ao seu treinamento e às ferramentas que trazem para resolver os problemas de pesquisa, mas também quanto à maneira como planejam o processo de pesquisa em saúde.

A distribuição de cápsulas de vitamina A no Brasil ocorre desde 1983, e, no entanto, estudos ainda detectam prevalência da DVA em alguns estados brasileiros. Tal fato reforça a necessidade e a importância de avaliar as potencialidades e fragilidades da implementação do PNSVA, considerando que são escassas as pesquisas avaliativas sobre o programa. O estudo ora apresentado constitui a primeira tentativa de avaliar o impacto populacional

do PNSVA nos indicadores de mortalidade da população de 6 a 59 meses de idade.

Colaboradores

Santos LMP (0000-0002-6739-6260)*, Martins MC (0000-0002-4372-3810)*, Almeida ATC (0000-0003-0436-359X)* e

Diniz AS (0000-0002-8574-5970)* contribuíram para concepção e planejamento do estudo, para análise e interpretação dos dados, para elaboração das primeiras versões e para revisão crítica do conteúdo. Barreto ML (0000-0002-0215-4930)* contribuiu para concepção e planejamento do estudo e revisão crítica do conteúdo. Todos os autores revisaram e aprovaram a versão final do manuscrito. ■

Referências

1. Cohrs RJ, Martin T, Ghahramani P, et al. Translational Medicine definition by the European Society for Translational Medicine. *EJMCM*. 2014; 2(3):86-88.
2. Boynton BR, Elster E. Translational research: a historical overview and contemporary reflections on the transformative nature of research. *JRA*. 2012; 43(2):15-29.
3. Khoury MJ, Gwinn M, Ioannidis JPA. The Emergence of Translational Epidemiology: From Scientific Discovery to Population Health Impact. *Am. j. epidemiol.* 2010; 172(5):517-524.
4. Wolf G. A historical note on the mode of administration of vitamin A for the cure of night blindness. *Am J Clin Nutr.* 1978; 31(2):290-292.
5. Gama LM. Da ophthalmia braziliana. *Gaz Méd Lisboa*. 1865; 28(16):430-434.
6. Gama LM. Brasilianische Augenentzündung. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 1866; 65-75. [acesso em 2019 nov 13]. Disponível em: https://reader.digitale-sammlungen.de/de/fs1/object/display/bsb10391595_00079.html.
7. McCollum EV. The paths to the discovery of vitamins A and D. *Nutr Rev.* 1967; 91(2supl-1):11-16.
8. Piehl AM, Cooper SJ, Braga AA, et al. Testing for Structural Breaks in the Evaluation of Programs. *Rev. Econ. Stat.* 2003; 85(3):550-558.
9. Hansen BE. Approximate Asymptotic P Values for Structural Change Tests. *JBES*. 1997; 15(1):60-67.
10. Aue A, Horváth L. Structural breaks in time series. *JTSADL*. 2013; 34(1):1-16.
11. Wooldridge JM. *Econometric analysis of cross section and panel data*. 2. ed. Massachusetts: MIT press; 2010.
12. Gouvêa H. Beiträge zur Kenntniss der Hemeralopie und Xerophthalmie aus Ernährungsstörungen. *Albrecht von Græfes Archiv für Ophthalm.* 1883; 29(1):167-200.
13. Cunha E. *Os sertões*. Rio de Janeiro: Laemmert & C; 1902.
14. Cavalcanti R. Hemeralopia, manifestação da avitaminose A observada entre os flagelados da seca do Nordeste. *Arq Bras Neuro Psiquiatr.* 1934; 17(supl3):311-322.
15. Castro J. *Geografia da fome: o dilema brasileiro - pão ou aço*. Rio de Janeiro: O Cruzeiro; 1946.

*Orcid (Open Researcher and Contributor ID).

16. Leão JV. A desnutrição no meio escolar de Fortaleza. *Bol Inst Pueric Univ Brasil*. 1958; 15:172-177.
17. Pereira N, Abreu LV, Freusberg O. Observações clínicas em 64 crianças portadoras de hipovitaminose A. *Arq Catarin Med* 1966; 1:16-26.
18. Santos L, Dricot JM, Asciutti LS, et al. Xerophthalmia in the state of Paraíba, northeast of Brazil: clinical findings. *Am J Clin Nutr* 1983; 38(1):139-44.
19. D'Ans CD, Dricot J, Silva DA, et al. Geographic distribution of xerophthalmia in the state of Paraíba, Northeast Brazil. *Ecol Food Nutr* 1988; 22(2):131-138.
20. Araújo RL, Diniz AS, Santos LMP. Diagnóstico e evolução de casos de ceratomalácia e xeroftalmia. *J Pediatr Rio J*. 1984; 57:419-424.
21. Mariath JGR, Lima MC, Santos LMP. Vitamin A activity of buriti (*Mauritia vinifera* Mart) and its effectiveness in the treatment and prevention of xerophthalmia. *Am J Clin Nutr*. 1989; 49(5):849-853.
22. Flores H, Araujo C. Liver levels of retinol in unselected necropsy specimens: a prevalence survey of vitamin A deficiency in Recife, Brazil. *Am J Clin Nutr*. 1984; 40(1):146-152.
23. Flores H, Campos F, Araujo CR, et al. Assessment of marginal vitamin A deficiency in Brazilian children using the relative dose response procedure. *Am J Clin Nutr*. 1984; 40(6):1281-1289.
24. Santos LMP, Assis AMO, Martins MC, et al. Situação nutricional e alimentar de pré-escolares no semi-árido da Bahia (Brasil): II Hipovitaminose A. *Rev. Saúde Pública*. 1996; 30(1):67-74.
25. Martins MC, Oliveira YP, Coitinho DC, et al. Panorama das ações de controle da deficiência de vitamina A no Brasil. *Rev. Nutr. (Online)*. 2007; 20(1):5-18.
26. Sommer A, Djunaedi E, Loeden A, et al. Impact of vitamin A supplementation on childhood mortality: a randomised controlled community trial. *The Lancet*. 1986; 327(8491):1169-1173.
27. Permeisih D, Idjradinata Y, Karyadi D. Vitamin A-fortified monosodium glutamate and health, growth, and survival of children: a controlled field trial. *Am J Clin Nutr*. 1988; 48(5):1271-1276.
28. Rahmathullah L, Underwood BA, Thulasiraj RD, et al. Reduced mortality among children in southern India receiving a small weekly dose of vitamin A. *N. Engl. j. med*. 1990; 323(14):929-935.
29. Fawzi WW, Herrera MG, Willett WC, et al. Dietary vitamin A intake and the risk of mortality among children. *Am J Clin Nutr*. 1994; 59(2):401-408.
30. Herrera MG, Nestel P, Weld L, et al. Vitamin A supplementation and child survival. *The Lancet*. 1992; 340(8814):267-271.
31. Nestel P, Herrera M, El Amin A, et al. Risk factors associated with xerophthalmia in northern Sudan. *J. Nutr*. 1993; 123(12):2115-2121.
32. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.160, de 29 de dezembro de 1994. Cria, no Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição, o Programa Nacional de Controle das Deficiências de Vitamina A e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 30 Dez 1994.
33. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 729, de 13 de maio de 2005. Institui o Programa Nacional de Suplementação de Vitamina A e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 14 Maio 2005.
34. Fawzi WW, Chalmers TC, Herrera MG, et al. Vitamin A supplementation and child mortality: a meta-analysis. *Jama*. 1993; 269(7):898-903.
35. Glasziou P, Mackerras D. Vitamin A supplementation in infectious diseases: a meta-analysis. *Bmj*. 1993; 306(6874):366-370.
36. Tonascia JA. Meta-analysis of published community trials: impact of vitamin A on mortality. In: Helen Keller International. *Bellagio meeting on vitamin A Deficiency in childhood*. New York: Helen Keller International; 1993. p. 51-55. [acesso em 2019 nov 13]. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/6986/cf87fe>

dd6c27dd46e469985aeceb0d660893.pdf.

37. Beaton GH, Martorell R, Aronson KA, et al. Vitamin A Supplementation and Child Morbidity and Mortality in Developing Countries. *FNB*. 1994; 15(4):1-9.
38. Barreto ML, Santos LMP, Assis AMO, et al. Effect of vitamin A supplementation on diarrhoea and acute lower-respiratory-tract infections in young children in Brazil. *The Lancet*. 1994; 344(8917):228-231.
39. Martins MC, Santos LMP, Santos SMC, et al. Avaliação de políticas públicas de segurança alimentar e combate à fome no período 1995-2002. 3 - O Programa Nacional de Controle da Deficiência de Vitamina A. *Cad. Saúde Pública*. 2007; 23(9):2081-2093.
40. Brasil. Ministério da Saúde. Nota Técnica 175/2018 - CGAN/DAB/SAS/MS: Divulgação dos resultados do Programa Nacional de Suplementação de Vitamina A em 2017. [internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2018. [acesso em 2019 nov 13]. Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/documentos/nt_PNSVA_2017.pdf.
41. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Manual de Condutas Gerais do Programa Nacional de Suplementação de Vitamina A. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2013. 34 p.
42. Almeida ER, Carvalho AT, Nilson EAF, et al. Avaliação participativa do Programa Nacional de Suplementação de Vitamina A em um município da Região Nordeste do Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2010; 26(5):949-960.
43. Marques ECS, Teixeira RA, Paes SR. Programa Nacional de Suplementação de Vitamina A: práticas e representações sociais de mães em um município do Vale do Jequitinhonha. *DEMETRA*. 2017; 12(4):1165-1183.
44. Lima RBM, Ferreira HS, Cavalcante AL, et al. Coverage and educational actions related to the national vitamin A supplementation program: a study in children from the state of Alagoas. *J. Pediatr*. 2018; (729):1-9.
45. Paiva AA, Cagliari MPP, Queiroz D, et al. Programa Nacional de Suplementação de Vitamina A no Estado da Paraíba: uma análise a partir do relato de profissionais da Equipe de Saúde da Família. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2011; 20(3):373-383.
46. Brito VRS, Vasconcelos MG, Diniz AS, et al. Percepção de profissionais de saúde sobre o programa de combate à deficiência de vitamina A. *Rev Bras Promoc Saúde*. 2016; 29(1):93-99.
47. World Health Organization. Serum retinol concentrations for determining the prevalence of vitamin A deficiency in populations. Geneva: World Health Organization; 2011.
48. Imdad A, Mayo-Wilson E, Herzer K, et al. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in children from six months to five years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; (3):1-145.
49. Neonatal Vitamin A Supplementation Evidence Group. Early neonatal vitamin A supplementation and infant mortality: an individual participant data meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child*. 2019; 104(3):217-26.
50. Reifen R, Nur T, Ghebermeskel K, et al. Vitamin A Deficiency Exacerbates Inflammation in a Rat Model of Colitis through Activation of Nuclear Factor- κ B and Collagen Formation. *J. Nutr*. 2002; 132(9):2743-2747.
51. Nur T, Peijnenburg AACM, Noteborn HPJM, et al. DNA Microarray Technology Reveals Similar Gene Expression Patterns in Rats with Vitamin A Deficiency and Chemically Induced Colitis. *J. Nutr*. 2002; 132(8):2131-2136.
52. Long KZ, Santos JI, Estrada Garcia T, et al. Vitamin A Supplementation Reduces the Monocyte Chemoattractant Protein-1 Intestinal Immune Response of Mexican Children. *J. Nutr*. 2006; 136(10):2600-2605.

Recebido em 13/04/2019

Aprovado em 10/09/2019

Conflito de interesses: inexistente

Suporte financeiro: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)