



Organização
Mundial da Saúde

Diretriz :

**Suplementação de
vitamina A em bebês
e crianças de 6-59
meses de vida**



Catálogo-na-fonte: Biblioteca da OMS:

Diretriz: Suplementação de vitamina A em bebês e crianças de 6-59 meses de vida

1.Vitamina A – administração e dosagem. 2.Deficiência de vitamina A – prevenção e controle. 3.Pré-escolar. 4.Nutrição do lactente. 5.Guia. I.Organização Mundial da Saúde.

ISBN 978 92 4 850176 0

(NLM classification: WD 110)

© **Organização Mundial da Saúde 2013**

Todos os direitos reservados. As publicações da Organização Mundial da Saúde estão disponíveis no site web da OMS (www.who.int) ou podem ser compradas a Publicações da OMS, Organização Mundial da Saúde, 20 Avenue Appia, 1211 Genebra 27, Suíça (Tel: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; e-mail: bookorders@who.int).

Os pedidos de autorização para reproduzir ou traduzir as publicações da OMS – seja para venda ou para distribuição sem fins comerciais - devem ser endereçados a Publicações da OMS através do site web da OMS (http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html).

As denominações utilizadas nesta publicação e a apresentação do material nela contido não significam, por parte da Organização Mundial da Saúde, nenhum julgamento sobre o estatuto jurídico ou as autoridades de qualquer país, território, cidade ou zona, nem tampouco sobre a demarcação das suas fronteiras ou limites. As linhas ponteadas nos mapas representam de modo aproximativo fronteiras sobre as quais pode não existir ainda acordo total.

A menção de determinadas companhias ou do nome comercial de certos produtos não implica que a Organização Mundial da Saúde os aprove ou recomende, dando-lhes preferência a outros análogos não mencionados. Salvo erros ou omissões, uma letra maiúscula inicial indica que se trata dum produto de marca registado.

A OMS tomou todas as precauções razoáveis para verificar a informação contida nesta publicação. No entanto, o material publicado é distribuído sem nenhum tipo de garantia, nem expressa nem implícita. A responsabilidade pela interpretação e utilização deste material recai sobre o leitor. Em nenhum caso se poderá responsabilizar a OMS por qualquer prejuízo resultante da sua utilização.

Projeto e layout: Alberto March

Citação sugerida

OMS. *Diretriz: Suplementação de vitamina A em bebês e crianças de 6-59 meses de vida*. Genebra, Organização Mundial da Saúde, 2013.

Índice	Agradecimentos	iv
	Suporte financeiro	iv
	Resumo	1
	Escopo e objetivo	2
	Histórico	2
	Resumo das evidências	3
	Recomendação	5
	Observações	6
	Disseminação, adaptação e implementação	7
	<i>Disseminação</i>	
	<i>Adaptação e implementação</i>	
	<i>Monitoramento e avaliação da implementação da diretriz</i>	
	Implicações para futuras pesquisas	8
	Processo de desenvolvimento da diretriz	8
	<i>Grupos de Aconselhamento</i>	
	<i>Escopo da diretriz, avaliação das evidências e tomada de decisões</i>	
	Gestão dos conflitos de interesses	10
	Planos para atualização da diretriz	11
	Referências	12
Anexo 1	Tabelas “Resumo das descobertas” GRADE	14
Anexo 2	Membros do Comitê Diretor para Desenvolvimento de Diretrizes sobre suplementação de vitamina A da OMS/UNICEF	16
Anexo 3	Membros do Grupo de Diretrizes sobre Suplementação de Vitamina A, Secretária e especialistas externos da OMS	17
Anexo 4	Membros do Painel de Especialistas e Colaboradores Externos	20
Anexo 5	Questões no formato População, Intervenção, Controle, Resultados (PICO)	23
Anexo 6	Resumo das considerações para determinar o impacto da recomendação	24



Agradecimentos

Esta diretriz foi coordenada pela Dra. Lisa Rogers sob a supervisão do Dr. Juan Pablo Peña-Rosas, com a participação técnica do Dr. Rajiv Bahl, Dra. Luz Maria de Regil, Sra. Tracey Goodman e Dr. Jose Martines. Sinceros agradecimentos à Dra. Regina Kulier e sua equipe junto à Secretaria do Comitê Revisor de Diretrizes pelo apoio ao longo de todo o processo. Estendemos também agradecimentos à Dra. Davina Gherzi pela orientação técnica e auxílio no preparo das consultas técnicas desta diretriz e ao Sr. Issa T. Matta e Sra. Chantal Streijffert Garon do Escritório de Aconselhamento Jurídico da Organização Mundial da Saúde (OMS) pelo apoio com os procedimentos de gestão dos conflitos de interesses. A Sra. Grace Rob e a Sra. Paule Pillard, da Unidade de Micronutrientes, Departamento de Nutrição em prol da Saúde e Desenvolvimento, contribuíram com suporte logístico.

A OMS agradece imensamente a colaboração técnica dos membros do Comitê Diretor do Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF)/ OMS ao Grupo da Diretriz de Suplementação de Vitamina A e ao Painel de Especialistas e Colaboradores Externos. A OMS também agradece à Cochrane Editorial Unit pelo suporte coordenando a atualização das revisões sistemáticas utilizadas para substanciar esta diretriz e o resumo das descobertas de evidências.

Agradecemos a atenção e o apoio técnico dispensados pela Unidade Técnica de Saúde Familiar da OPAS/Brasil pela revisão da tradução dos guias para o idioma em português.

Suporte financeiro

A OMS agradece ao Governo de Luxemburgo por fornecer suporte financeiro para este trabalho.

Resumo

A deficiência de vitamina A afeta cerca de 19 milhões de gestantes e 190 milhões de crianças em idade pré-escolar, a maior parte delas nas regiões da África e Sudeste da Ásia, segundo a divisão territorial da Organização Mundial da Saúde (OMS). Os bebês e crianças têm maior necessidade de vitamina A para compensar seu rápido crescimento e ajudá-los a combater infecções. Os Estados Membros solicitaram orientações da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre os efeitos e a segurança da suplementação de vitamina A em bebês e crianças de 6-59 meses de vida como estratégia de saúde pública em apoio ao seu esforço para atingir os Objetivos de Desenvolvimento do Milênio.

A OMS desenvolveu estas recomendações substanciadas com evidências utilizando os procedimentos apresentados no [guia OMS para desenvolvimento de diretrizes](#). Os passos deste processo incluem: (i) identificação de questões prioritárias e resultados; (ii) obtenção de evidências; (iii) avaliação e síntese das evidências; (iv) formulação de recomendações, incluindo prioridades de pesquisa; e (v) planejamento para disseminação, implantação, avaliação de impactos e atualização da diretriz. A metodologia de Análise, Desenvolvimento e Avaliação da Classificação de Recomendações (GRADE) foi utilizada para preparar perfis de evidências relacionados aos tópicos pré-selecionados, com base em revisões sistemáticas atualizadas. Um grupo de especialistas internacionais multidisciplinar participou de duas consultas técnicas da OMS, realizadas em Genebra, Suíça de 19-20 de outubro de 2009 e de 16-18 de março de 2011, para revisar e discutir as evidências e a minuta de recomendação e votar sobre o impacto da recomendação, levando em consideração: (i) efeitos desejados e indesejados desta intervenção; (ii) qualidade da evidência disponível; (iii) valores e preferências relacionadas à intervenção, em diferentes cenários; e (iv) o custo das opções disponíveis de funcionários da área de saúde em diferentes cenários. Todos os membros do grupo da diretriz preencheram um Formulário de Declaração de Interesses antes de cada reunião. Um Painel de Especialistas e Colaboradores Externos participou de todo o processo.

Em locais onde a deficiência de vitamina A é um problema de saúde pública, a suplementação de vitamina A é recomendada para bebês e crianças de 6-59 meses de vida como intervenção de saúde pública para reduzir a morbidade e mortalidade infantil (forte recomendação). A qualidade das evidências para mortalidade por causas generalizadas foi considerada alta, enquanto que para todos os demais resultados críticos foi considerada de moderada a muito baixa. A qualidade das evidências disponíveis para resultados em crianças soropositivas para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) foi considerada moderada para mortalidade por causas generalizadas.

¹ Esta publicação é uma diretriz da OMS. Uma diretriz da OMS é um documento, independente de seu título, que contém recomendações da OMS sobre intervenções de saúde, sejam elas intervenções clínicas, de saúde pública ou de políticas. Uma recomendação traz informações sobre aquilo que deverá ser feito pelos desenvolvedores de políticas, fornecedores de serviços de saúde ou pacientes. Ela traz uma escolha entre diferentes intervenções que tenham um impacto sobre a saúde e que tenham ramificações para o uso de recursos. Todas as publicações que contêm recomendações da OMS são aprovadas pelo Comitê Revisor de Diretrizes da OMS.



Escopo e objetivo

Esta diretriz traz recomendações globais e baseadas em evidências para com o uso de suplementos de vitamina A em bebês e crianças de 6-59 meses de vida para reduzir a morbidade e a mortalidade.

A diretriz irá auxiliar os Estados Membros e seus parceiros em suas ações para tomada de decisões informadas sobre as ações nutricionais adequadas para alcançar os Objetivos de Desenvolvimento do Milênio, em especial a redução da mortalidade infantil (MDG 4). A diretriz é voltada para um vasto público, inclusive desenvolvedores de políticas, seus conselheiros especializados, e equipe técnica e de programação em empresas participantes do projeto, implantação e aprimoramento das ações nutricionais para saúde pública.


Este documento apresenta a recomendação principal e um resumo das evidências de suporte. Outros detalhes sobre a base comprobatória estão apresentados no Anexo 1 e nos demais documentos relacionados nas referências.

Histórico

A deficiência de vitamina A é um sério problema de saúde pública que afeta aproximadamente 190 milhões de crianças em idade pré-escolar, a maioria delas das regiões da África e Sudeste da Ásia (1), segundo a divisão territorial da Organização Mundial da Saúde (OMS). Bebês e crianças em idades tenras têm maior necessidade de vitamina A para compensar o rápido crescimento e ajudar a combater infecções. A ingestão inadequada de vitamina A nesta idade pode levar à deficiência de vitamina A que, quando severa, pode causar dano visual (cegueira noturna), ou aumentar o risco de doenças e morte resultantes de infecções na infância, como sarampo e outras causadoras de diarreia (2).

A combinação de baixo peso na infância, deficiências de micronutrientes (ferro, vitamina A e zinco) e amamentação abaixo do ideal responde por 7% das mortes e 10% do volume total de doenças (3). A deficiência de vitamina A isoladamente é responsável por quase 6% das mortes de crianças menores que 5 anos na África e 8% no Sudeste da Ásia (3). A suplementação de vitamina A em crianças de 6-59 meses de vida, que vivem em países em desenvolvimento está associada à redução no risco de mortalidade por causas generalizadas e menor incidência de diarreia (4). Os mecanismos pelos quais a vitamina A contribui para reduzir a mortalidade ainda não são totalmente conhecidos, e não está claro se sua ação é intermediada pela correção de deficiências subjacentes ou por efeitos terapêuticos adjuvantes. A suplementação de vitamina A pode melhorar a integridade intestinal e dessa forma reduzir a gravidade de alguns episódios de diarreia (5). A função da vitamina A na imunidade inata e adaptativa pode também incluir a redução na susceptibilidade a e/ou severidade de outras infecções (6, 7).

Diversos países contam com estratégias integradas de fornecimento de suplementos de vitamina A para bebês e crianças em suas políticas nacionais de saúde (8, 9). O fornecimento da vitamina A foi integrado nos serviços usuais de assistência à saúde, por exemplo pela criação de “dias especiais” semestrais, quando a suplementação de vitamina A é combinada com as outras intervenções de sobrevivência infantil tais como vermifugação ou educação nutricional. Os suplementos de vitamina A também são comumente distribuídos como parte do Programa Expandido de Imunização



(especialmente aos 9 meses, em conjunto com a vacina contra o sarampo). Em 2009, cerca de 77% das crianças em idade pré-escolar em mais de 103 países prioritários receberam duas doses de suplementos de vitamina A (10).

A administração de altas doses de vitamina A a cada 6 meses até os 5 anos de idade se baseou no princípio de que uma dose única e intensa de vitamina A é bem absorvida e armazenada no fígado, e depois mobilizada, conforme as necessidades, durante um longo período (11). Uma dose de 100 000 Unidades Internacionais (UI) em bebês de 6-11 meses de vida e 200 000 UI em crianças de 12-59 meses de vida é considerada como uma meio de administrar proteção adequada de 4-6 meses, com o intervalo exato dependendo do teor de vitamina A da dieta e a taxa de utilização do corpo (8, 12).


Na maioria das crianças de 6-59 meses de vida, uma dose de 100 000-200 000 UI de vitamina A é bem tolerada, embora tenham sido relatados efeitos colaterais como dor de cabeça, náusea ou vômitos e diarreia em 3-7% dessas crianças (13). Entretanto, esses sintomas são temporários, e a grande maioria se inicia e desaparece no período de 24 horas após a administração. Não há conhecimento de mortes atribuídas exclusivamente à toxicidade por vitamina A em função de overdose de vitamina A (13).

Pela base individual por criança, a suplementação de vitamina A é considerada uma intervenção de baixo custo. A maior parte da vitamina A utilizada durante as campanhas de suplementação é fornecida em cápsulas de gelatina que custam cerca de US\$ 0,02 cada (14), com custo estimado de US\$ 1-2 por fornecimento, por criança, por ano (15). O custo total da suplementação por morte evitada é estimado como sendo US\$ 200-250 (16, 17).

Resumo das evidências

Duas revisões sistemáticas Cochrane que avaliaram os efeitos e segurança da suplementação de vitamina A em crianças de 6-59 meses de idade foram atualizadas para esta diretriz (4, 18). Uma revisão avaliou a eficácia de suplementos de vitamina A na prevenção da morbidade e mortalidade em crianças de 6-59 meses de idade (4). Essa revisão demonstrou que a administração de suplementos de vitamina A para crianças reduz as taxas de mortalidade e de algumas doenças. Uma meta-análise de 17 estudos clínicos (11 na Ásia, 5 na África e 1 na América Latina) para mortalidade por causas generalizadas indicou que a vitamina A reduz o risco geral de morte em 24% (taxa de risco relativo (RR) 0,76; 95% intervalo de segurança (IS) 0,69-0,83). Ao considerar um estudo clínico randomizado por cluster não publicado que envolveu um milhão de crianças no norte da Índia (o estudo DEVTA), a suplementação de vitamina A reduziu a dimensão do efeito de mortalidade por causas generalizadas de 24% para 12% (RR 0,88; 95% IS 0,84-0,94). Em função da disponibilidade limitada de informações sobre o estudo DEVTA, não foi possível avaliar a qualidade deste estudo.

Sete estudos clínicos indicaram que a suplementação de vitamina A reduz significativamente a mortalidade relacionada à diarreia (RR 0,72; 95% IS 0,57-0,91), embora a mortalidade relacionada especificamente ao sarampo (cinco estudos clínicos: RR 0,80; 95% IS 0,51-1,24) ou doença respiratória (sete estudos clínicos: RR 0,78; 95% IS 0,54-1,14) não tenha sido reduzida. A ocorrência de novos episódios de diarreia diminuiu (13 estudos clínicos: RR 0,85; 95% IS 0,82-0,87). Não houve efeito



significativo sobre a incidência de doenças respiratórias (nove estudos clínicos: RR 1,14; 95% IS 0,95-1,37), ou hospitalizações em função de diarreia ou pneumonia.

Houve importante aumento no risco de vômitos nas primeiras 48 horas após a suplementação com 100 000-200 000 UI de vitamina A (três estudos clínicos: RR 2,75; 95% IS 1,81-4,19). Somente um estudo relatou dados sobre moleiras protuberantes, pois a maioria dos estudos incluiu crianças acima de 1 ano de idade e com isso não avaliaram este efeito colateral. Não houve efeito significativo da suplementação de vitamina A quando os dados foram estratificados pelas taxas nacionais de mortalidade infantil (dados de países com taxas baixas versus altas de mortalidade infantil) (4). Não foi possível realizar análises de subgrupo para dose e frequência de suplementação, pois as análises foram insuficientes e qualquer efeito teria sido atribuído ao acaso.

A avaliação da segunda revisão considerou a segurança e eficácia dos suplementos de micronutrientes, incluindo a vitamina A, para reduzir a morbidade e mortalidade em adultos e crianças com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (18). Foram incluídos cinco estudos clínicos sobre suplementação de vitamina A em crianças, totalizando 1120 participantes; somente três estudos clínicos (262 participantes, todos da África) incluíram dados de mortalidade por causas generalizadas. Os dados sugerem que a vitamina A reduz o risco geral de morte (RR 0,55; 95% IS 0,37-0,82).

A qualidade geral das evidências para a mortalidade por causas generalizadas foi considerada alta, todavia foi considerada de moderada a muito baixa para os demais resultados críticos (Anexo 1). A qualidade das evidências disponíveis para resultados em crianças HIV-positivas foi considerada moderada para mortalidade por causas generalizadas.

O efeito da suplementação de vitamina A sobre a resposta de anticorpos à vacinação contra o sarampo foi avaliada recentemente em uma revisão adicional (19). Uma meta-análise de sete estudos clínicos indicou que a suplementação de vitamina A aos 6 ou 9 meses de vida não afetou a resposta à vacina contra o sarampo (taxas de seroconversão). Nenhum estudo realizou avaliação prospectiva do impacto da coadministração de vitamina A e vacina contra o sarampo para com a mortalidade infantil.

Recomendação

A suplementação de alta dose de vitamina A é recomendada para bebês e crianças de 6-59 meses de vida em locais onde a deficiência de vitamina A é um problema de saúde pública² (*forte recomendação*³).

A tabela 1 apresenta uma sugestão de esquema para suplementação de vitamina A em bebês e crianças de 6-59 meses de vida.

Tabela 1

Esquema sugerido para suplementação intermitente de vitamina A em bebês e crianças de 6-59 meses de vida

Grupo alvo	Bebês de 6-11 meses de vida (inclusive HIV +)	Crianças de 12-59 meses de vida (inclusive HIV +)
Dose	100 000 UI (30 mg RE) vitamina A	200 000 UI (60 mg RE) vitamina A
Frequência	Uma vez	A cada 4-6 meses
Via de administração	Preparação com base de óleo, líquida oral, de palmitato de retinila ou acetato de retinila ^a	
Cenários	Populações onde a prevalência de cegueira noturna é de 1% ou mais em crianças de 24-59 meses de vida ou onde a prevalência de deficiência de vitamina A (retinol no sangue 0,70 µmol/l ou menos) é de 20% ou mais em bebês e crianças de 6-59 meses de vida	

UI, unidades internacionais; RE, equivalente de retinol.

^a Uma solução de vitamina A com base de óleo pode ser administrada utilizando-se cápsulas gelatinosas maleáveis, como dispensador de dose única ou uma colher graduada (20). Os fabricantes concordam que o uso decodificação consistente de cores para as diferentes doses em cápsulas de gelatina maleáveis, a saber vermelho para as cápsulas de 200 000 UI e azul para as cápsulas de 100 000 UI, contribuiu com grande eficiência de treinamento e operacionais no campo.

² A determinação da deficiência de vitamina A como sendo um problema de saúde pública envolve a análise da prevalência dessa deficiência em uma população utilizando indicadores bioquímicos e clínicos específicos do nível de vitamina A. A classificação dos países com base nas estimativas mais recentes está disponível na referência (1).

³ Uma forte recomendação é aquela que o grupo de desenvolvimento da diretriz acredita que os efeitos desejados da aderência superam os efeitos indesejados. Ela pode ser tanto a favor como contra a intervenção. As implicações de uma forte recomendação para pacientes são de que a maioria das pessoas nessas condições desejariam o procedimento recomendado e somente uma pequena porção não desejaria. As implicações para os médicos são que a maioria dos pacientes deveria receber o procedimento recomendado e que a aderência a esta recomendação é uma medida razoável de assistência de boa qualidade. Com relação aos desenvolvedores de políticas, uma forte recomendação significa que ela pode ser adaptada como uma política na maioria dos casos.



Observações

- Esta diretriz substitui as recomendações anteriores sobre suplementação de vitamina A para prevenir a deficiência de vitamina A, xerofthalmia e cegueira noturna em bebês e crianças de 6-59 meses de vida (8).
- A recomendação acima também pode ser aplicada em populações nas quais os bebês e crianças possam estar infectados com o HIV.
- A grandeza do efeito pode divergir entre os cenários e populações, possivelmente em função da extensão da deficiência de vitamina A ou disponibilidade de outros nutrientes (por exemplo, a ingestão de vitamina A na alimentação será diferente de um lugar para outro e os efeitos da suplementação podem ser mais amenos em locais com maior acesso a alimentos ricos em vitamina A ou com o consumo regular de alimentos fortificados com vitamina A).
- Esta intervenção deve ser utilizada em conjunto com outras estratégias para melhorar a ingestão de vitamina A, como diversificação alimentar (21) e fortificação de alimentos (22).
- Efeitos adversos em até 48 horas após receber suplementos que contêm 100 000-200 000 UI de vitamina A geralmente são leves e temporários, sem consequências no longo prazo. Os efeitos adversos podem incluir protuberância ou abertura de moleira em bebês mais novos, e náusea e/ou vômitos e dor de cabeça em crianças mais velhas com moleiras fechadas.
- Os suplementos de vitamina A devem ser administrados a crianças de 6-59 meses de vida duas vezes ao ano, durante as visitas aos centros de saúde. Essa suplementação deverá ser anotada na carteira de saúde da criança, ou integrada a outros programas de saúde pública voltados para aprimorar a sobrevivência infantil, como os dias nacionais de imunização contra a pólio ou sarampo, ou dias de saúde da criança semestrais que incluem pacotes de intervenções como vermifugação, distribuição de redes contra mosquitos tratadas com inseticidas e imunizações.
- É importante criar um processo de garantia de qualidade para assegurar que os suplementos sejam fabricados, embalados e armazenados em um ambiente controlado e não contaminado (23).
- Ao determinar a condição de vitamina A de uma população, deverão ser consultadas as diretrizes ou indicações de avaliação da deficiência de vitamina A (24, 25).
- As recomendações para o tratamento de xerofthalmia e uso de suplementos de vitamina A durante episódios de sarampo não foram tratadas nesta diretriz. Nesses casos, recomenda-se consultar as diretrizes existentes sobre o tratamento de xerofthalmia em bebês e crianças de 6-59 meses de vida (8, 26).

Disseminação, adaptação e implementação

Disseminação

A diretriz atualizada será disseminada por meios eletrônicos, como por exemplo, apresentações de slides, CD-ROMs e a World Wide Web, seja por meio de listas de correspondência da área de Micronutrientes da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do Comitê Permanente de Nutrição das Nações Unidas (SCN) ou pelo [website de nutrição da OMS](#). O Departamento de Nutrição em prol da Saúde e Desenvolvimento está desenvolvendo a e-Biblioteca de Evidências para Ações em Nutrição (eLENA) da OMS. Esta biblioteca visa compilar e exibir as diretrizes da OMS relacionadas à nutrição, juntamente com documentos complementares tais como revisões sistemáticas e demais evidências que substanciam as diretrizes, fundamentos biológicos e comportamentais, e recursos adicionais produzidos pelos Estados Membros e parceiros mundiais.

Adaptação e implementação

Como se trata de uma diretriz mundial, ela deverá ser adaptada ao contexto de cada Estado Membro. Antes de cada implementação, o programa de suplementação de vitamina A deverá ter seus objetivos bem definidos que levem em consideração os recursos disponíveis, políticas já existentes, plataformas de fornecimento adequadas e fornecedores, canais de comunicação e potenciais colaboradores. Idealmente, as intervenções devem ser implementadas como parte de uma estratégia integrada que inclua o controle de deficiências nutricionais. O programa de suplementação deve começar com um piloto e ser aprimorado com o aumento da experiência e evidência.

Para garantir que as diretrizes globais da OMS e demais recomendações substanciadas em evidências para intervenções de micronutrientes sejam mais bem implementadas em países de baixa e média renda, o Departamento de Nutrição em prol da Saúde e Desenvolvimento trabalha com o programa da Rede de Política Substanciada em Evidências (EVIPNet) da OMS. A EVIPNet promove parcerias no nível do país entre os desenvolvedores de políticas, pesquisadores e sociedade civil para facilitar o desenvolvimento e implantação de políticas pelo uso das melhores evidências disponíveis.

Monitoramento e avaliação da implementação da diretriz

Aconselhamos ter um plano de monitoramento e avaliação com indicadores adequados em todos os estágios. O impacto desta diretriz pode ser avaliado dentro dos países (ou seja, monitoramento e avaliação dos programas implantados em escala nacional ou regional) e entre países (ou seja, adoção e adaptação da diretriz mundialmente). O Departamento de Nutrição em prol da Saúde e Desenvolvimento da OMS, Unidade de Micronutrientes, em conjunto com os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos, programa de Prevenção e Controle Internacional de Má-nutrição de Micronutrientes (IMMPaCt) e com a participação de parceiros internacionais, desenvolveu um modelo lógico genérico para intervenções de micronutrientes na saúde pública, a fim de retratar as relações plausíveis entre as participações e MDGs esperados, aplicando a teoria de avaliação do programa de micronutrientes (27). Os Estados Membros podem ajustar o modelo e usá-lo em combinação com indicadores adequados, para projetar, implementar, monitorar e avaliar o aumento adequado das ações nutricionais.



Para avaliação no nível mundial, o Departamento de Nutrição em prol da Saúde e Desenvolvimento da OMS está desenvolvendo uma plataforma centralizada de compartilhamento de informações sobre ações nutricionais em práticas de saúde públicas implantadas em todo o mundo. Ao compartilhar detalhes programáticos, adaptações específicas de países e lições aprendidas, esta plataforma fornecerá exemplos sobre como as diretrizes estão sendo traduzidas em ações nutricionais.

Para ter sucesso, a plataforma precisará de um trabalho colaborativo, pelo qual o trabalho de toda a comunidade internacional possa ser compartilhado, de forma que os países de todo o mundo possam se beneficiar em suas tentativas de implementar ações nutricionais.

Implicações para futuras pesquisas

O diálogo com membros do grupo da diretriz e com o Painel de Especialistas e Colaboradores Externos enfatizou as evidências limitadas em algumas áreas, merecendo mais pesquisas sobre a suplementação de vitamina A em bebês e crianças de 6-59 meses de vida, em especial nas seguintes áreas:


- efeito de diferentes doses de vitamina A sobre os resultados críticos de morbidade e mortalidade, e estratificação dos dados por sexo, duração do acompanhamento, condição de vacinação e suplementação subsequente de vitamina A;
- a função da suplementação de vitamina A em países com altas taxas de imunização contra o sarampo, e o efeito sobre a mortalidade relacionada ao sarampo;
- análise comparativa de diferentes mecanismos de fornecimento de vitamina A (cápsulas versus gotas para administração de vitamina A suplementar, fortificantes de alimentos);
- identificação de indicadores clínicos e bioquímicos, adequados ao campo, do nível de vitamina A e das reservas de vitamina A;
- Cointervenções que podem interagir com a vitamina A, por exemplo outros nutrientes (como a vitamina D) e vacinas (como vacina contra difteria, tétano, pólio).

Processo de desenvolvimento da diretriz

Esta diretriz foi desenvolvida de acordo com os procedimentos de desenvolvimento de diretrizes baseadas em evidências da OMS, da forma estabelecida no [manual de desenvolvimento de diretrizes da OMS](#) (28).

Grupos de Aconselhamento

O Comitê Diretor para Desenvolvimento de Diretrizes sobre Suplementação de Vitamina A da OMS e do Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) foi criado em 2009 com representantes dos seguintes departamentos da OMS: Saúde e Desenvolvimento de Crianças e Adolescentes; Imunizações, Vacinas e Biológicos; Aumentando a Segurança da Gestação; Nutrição para Saúde e Desenvolvimento; Saúde e Pesquisas em Reprodução; e Seção de Nutrição da UNICEF (Anexo 2). O Comitê



Diretor liderou o desenvolvimento desta diretriz e forneceu supervisão geral para o processo de desenvolvimento da diretriz. Foram formados dois outros grupos: um grupo de aconselhamento para a diretriz e um Painel de Especialistas e Colaboradores Externos.

O Grupo da Diretriz sobre Suplementação de Vitamina A incluiu especialistas de diversos painéis de aconselhamento especializado da OMS e daqueles identificados por meio de convocações abertas de especialistas, levando em consideração uma mistura equilibrada de gêneros, diversas áreas de especialização disciplinar e representação de todas as regiões da OMS (Anexo 3). Buscou-se incluir especialistas em conteúdos, metodologistas, representantes de colaboradores potenciais (como gerentes ou outros profissionais de saúde envolvidos no processo de assistência à saúde) e consumidores. Os representantes de organizações comerciais não poderão ser membros de grupos de diretrizes da OMS. A função do grupo da diretriz foi a de aconselhar a OMS sobre a escolha de resultados importantes para a tomada de decisões e interpretação das evidências.

O Painel de Especialistas e Colaboradores Externos foi consultado sobre o escopo da diretriz, perguntas feitas, e a escolha de resultados importantes para a tomada de decisões, bem como com relação à revisão de uma minuta de diretriz completa (Anexo 4). Isso foi feito por meio das listas correspondências de Micronutrientes da OMS e da [SCN](#), que, juntas, incluem mais de 5 500 assinantes, e por meio do [website de nutrição da OMS](#).


Escopo da diretriz, avaliação das evidências e tomada de decisões

Um conjunto de questões iniciais (e os componentes das questões) a ser tratado por esta diretriz foi o ponto crítico inicial para formular a recomendação, as perguntas foram preparadas pelo corpo técnico na Unidade de Micronutrientes, Departamento de Nutrição em prol da Saúde e Desenvolvimento, em colaboração com o Setor de Nutrição da UNICEF, com base nas necessidades de orientação sobre políticas e programas dos Estados Membros e seus parceiros. Foi utilizado o formato de população, intervenção, controle, resultados (PICO) (Anexo 5). As perguntas foram discutidas e revisadas pelo Comitê Diretor e foi obtido feedback de 45 colaboradores.

A primeira reunião do grupo da diretriz aconteceu de 19-20 de outubro de 2009 em Genebra, Suíça, para finalizar o escopo das questões, e classificar os resultados críticos e população alvo. Os membros do grupo da diretriz discutiram a relevância das perguntas e realizaram as modificações necessárias. Eles classificaram a importância relativa de cada resultado de 1 a 9 (onde 7-9 indicava que o resultado era essencial para uma decisão, 4-6 indicava que era importante e 1-3 indicava que não era importante). A pergunta chave final sobre a suplementação de vitamina A para bebês e crianças de 6-59 meses de vida, juntamente com os resultados que foram identificados como sendo críticos e importantes para a tomada de decisões estão apresentados no formato PICO no Anexo 5.

A [Cochrane Collaboration](#) ficou encarregada de buscar, revisar e gerar revisões sistemáticas, perfis de evidências e a tabela “Resumo das Descobertas”³ (Anexo 1). Duas revisões Cochrane já existentes sobre a suplementação de vitamina A para crianças foram

³ Como parte do processo editorial pré-publicação da Cochrane, recomenda-se obter revisões de colegas externos (um editor e dois juízes externos à equipe editorial) e do conselheiro estatístico do grupo (<http://www.cochrane.org/cochrane-reviews>). O *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* descreve detalhadamente o processo de preparo e manutenção de revisões sistemáticas da Cochrane sobre os efeitos de intervenções na área de saúde.



atualizadas e os arquivos atualizados do Review Manager Software (RevMan), obtidos da Cochrane Editorial Unit, foram customizados a fim de refletir os resultados essenciais previamente identificados (os resultados que não foram relevantes para esta diretriz foram excluídos). Os arquivos RevMan foram exportados para o software formador de perfis GRADE para preparar os resumos das evidências de acordo com a abordagem de Análise, Desenvolvimento e Avaliação da Classificação de Recomendações (GRADE) para avaliar a qualidade geral das evidências (29) (Anexo 1). A GRADE leva em consideração: o projeto do estudo; as limitações do estudo em termos de sua condução e análise; a consistência dos resultados entre os estudos disponíveis; a objetividade (ou aplicabilidade e validade externa) da evidência com relação às populações, intervenções e cenários em que a intervenção proposta poderá ser utilizada; e a precisão da estimativa resumida do efeito.


Tanto as revisões sistemáticas como os perfis de evidência GRADE para cada um dos resultados críticos foram utilizados no preparo desta diretriz. Uma segunda reunião do grupo foi realizada de 16-18 de março de 2011 em Genebra, Suíça, para revisar as evidências, discutir a minuta da recomendação e determinar da recomendação levando em consideração: (i) efeitos desejados e indesejados desta intervenção; (ii) qualidade da evidência disponível; (iii) valores e preferências relacionadas à intervenção, em diferentes cenários; e (iv) o custo das opções disponíveis de funcionários da área de saúde em diferentes cenários (Anexo 6). Os participantes chegaram a um consenso pela maioria simples dos membros do grupo da diretriz. A equipe da OMS presente na reunião, bem como outros especialistas técnicos externos envolvidos na coleta e classificação das evidências não tiveram direito ao voto. Não houve grandes divergências entre os membros do grupo da diretriz.

Novamente, o Painel de Especialistas e Colaboradores Externos foi consultado sobre a minuta da diretriz. Foi recebido feedback de 12 colaboradores. A equipe da OMS pôde então finalizar a diretriz e submetê-la para liberação da OMS antes de sua publicação.

Gestão dos conflitos de interesses

De acordo com as regras estabelecidas nos [Documentos básicos](#) da OMS (30), todos os especialistas que participam de reuniões da OMS devem declarar todos os interesses relevantes à reunião antes de sua participação. As declarações de conflitos de interesse de todos os membros do grupo da diretriz foram revisadas pelo administrador técnico responsável e pelos departamentos relevantes antes de finalizar a formação do grupo e do convite para participar de uma reunião de grupo da diretriz. Todos os membros do grupo da diretriz e participantes das reuniões de desenvolvimento da diretriz submeteram um Formulário de Declaração de Interesses juntamente com seu curriculum vitae antes de cada reunião. Além disso, declararam verbalmente potenciais conflitos de interesses no início de cada reunião. Os procedimentos para gestão dos conflitos de interesse seguiram criteriosamente as Diretrizes da OMS para declaração de interesses (especialistas da OMS) (31). Os potenciais conflitos de interesses declarados pelos membros do grupo da diretriz estão resumidos abaixo.

- O Professor Michael Clarke declarou ser Diretor do UK Cochrane Centre e membro da The Cochrane Collaboration. O Professor Clarke não foi envolvido pessoalmente no preparo ou gestão das revisões sistemáticas da suplementação de vitamina A utilizadas para esta diretriz, embora alguns de seus colegas tenham sido.

- 
- A Dra. Jean Humphrey declarou que sua unidade de pesquisa recebeu doações de 1996 a 2009 para o Projeto de Vitamina A para Mães e Bebês do Zimbábue (ZVITAMBO) de diversas organizações, incluindo a Nestlé Foundation, BASF e da Pediatric AIDS Foundation, que recebe seus principais recursos de diversas organizações, incluindo a Johnson & Johnson e o Abbott Fund. Sub-estudos também foram apoiados por Support for Analysis and Research in Africa (SARA) e Linkages Projects, ambos gerenciados pela Academy for Educational Development (AED). No nosso entender, exceto pela BASF, nenhuma dessas empresas e tampouco seus patrocinadores comerciais produzem direta ou indiretamente suplementos de vitamina A.
 - O Dr. Charles Stephensen declarou que recebeu fundos de pesquisa da OMS para realizar um estudo humano sobre a eficácia de suplementação de vitamina A em recém-nascidos para melhorar a função imune e do United States National Institutes of Health para realizar estudos sobre a vitamina A e função imune em camundongos.
 - A Dra. Sherry Tanumihardjo declarou que recebeu remuneração como consultora técnica da International Atomic Energy Agency (IAEA) e como membro honorário da HarvestPlus. Também recebeu apoio para pesquisa de: HarvestPlus para um estudo sobre a eficácia da vitamina A em crianças da Zâmbia alimentadas com milho laranja e para um estudo da banana em gerbils (ratos do deserto) para determinar o valor de vitamina A de carotenoides de provitamina A; United States National Institutes of Health para desenvolver um teste de diluição de isótopos de retinol 13C; United States Department of Agriculture (USDA) para o uso de a-retinol como um marcador de quilomícrons em ratos e porcos; e OMS para estudos mecanicistas para entender a suplementação neonatal de vitamina A utilizando o modelo da díade porca-leitão. Ademais, ela recebeu reembolso de despesas de viagem de IAEA, HarvestPlus e OMS pela participação em reuniões. No nosso entender, nem HarvestPlus e tampouco seus patrocinadores comerciais produzem direta ou indiretamente suplementos de vitamina A.


Profissionais externos foram convidados a participar das reuniões como observadores e a fornecer informações técnicas, mas não participaram do processo de tomada de decisões.

Planos para atualização da diretriz

A recomendação contida nesta diretriz será revisada em 2016. Caso novas informações sejam disponibilizadas até essa ocasião, será formado um grupo de revisão de diretrizes para avaliar as novas evidências e revisar a recomendação, se necessário. O Departamento de Nutrição em prol da Saúde e Desenvolvimento na sede da OMS em Genebra, com seus parceiros internos, ficará responsável por coordenar a atualização da diretriz seguindo o [\(guia de procedimentos para desenvolvimento de diretrizes formal da OMS\)](#) (28). A OMS está aberta para receber sugestões sobre outras questões para avaliar a diretriz, quando esta estiver pronta para revisão.

Referências

1. *Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995-2005*. WHO Global Database on Vitamin A Deficiency. Geneva, World Health Organization, 2009 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598019_enq.pdf, acessado em 21 de maio de 2011).
2. Sommer A, West KP Jr. *Vitamin A deficiency: health, survival, and vision*. New York, Oxford University Press, 1996.
3. *Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks*. Geneva, World Health Organization, 2009 (http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf, acessado em 20 de maio de 2011).
4. Imdad A et al. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in children from 6 months to 5 years of age. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, (12):CD008524 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008524>, acessado em 20 de maio de 2011).
5. Villamor E, Fawzi WW. Effects of Vitamin A supplementation on immune responses and correlation with clinical outcomes. *Clinical Microbiology Reviews*, 2005, 3: 446-464.
6. Stephensen CB. Vitamin A, infection, and immune function. *Annual Review of Nutrition*, 2001, 21:167-192.
7. Ross AC. Vitamin A supplementation and retinoic acid treatment in the regulation of antibody responses in vivo. *Vitamins and Hormones*, 2007, 75:197-222.
8. WHO, UNICEF, IVACG Task Force. *Vitamin A supplements: a guide to their use in the treatment and prevention of vitamin A deficiency and xerophthalmia*, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (<http://whqlibdoc.who.int/publications/1997/9241545062.pdf>, acessado em 20 de maio de 2011).
9. WHO, UNICEF. *Integration of vitamin A supplementation with immunization: policy and programme implications*. Geneva, World Health Organization, 1998 (http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO_EPI_GEN_98.07.pdf, acessado em 20 de maio de 2011).
10. *The state of the world's children 2011*. New York, United Nations Children's Fund, 2011.
11. West KP Jr, Sommer A. *Delivery of oral doses of vitamin A to prevent vitamin A deficiency and nutritional blindness. A state-of-the-art review*. Nutrition Policy Discussion Paper No 2. Rome, United Nations Administrative Committee on Coordination, Subcommittee on Nutrition, 1987.
12. Swaminathan MC, Susheela TP, Thimmayamma VS. Field prophylactic trial with a single annual oral massive dose of vitamin A. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1970, 23:119-122.
13. Bauernfeind JC. *The safe use of vitamin A*. Washington, DC, International Vitamin A Consultative Group, 1980.
14. Micronutrient Initiative. *Vitamin A: the scope of the problem*. Ottawa, Micronutrient Initiative, 2011 (<http://www.micronutrient.org/English/View.aspx?x=577&id=440>, acessado em 31 de janeiro de 2011).
15. West KP Jr, Klemm RDW, Sommer A. Vitamin A saves lives. Sound science, sound policy [commentary]. *World Nutrition*, 2010, 1:211-229.
16. Ching P et al. Childhood mortality impact and costs of integrating vitamin A supplementation into immunization campaigns. *American Journal of Public Health*, 2000, 90:1526-1529.
17. MOST, USAID. *Cost analysis of the national vitamin A supplementation programs in Ghana, Nepal, and Zambia: a synthesis of three studies*. Arlington, VA, USAID, 2004 (<http://www.mostproject.org/IVACG/GhanaNepalZambiaSythesis.pdf>, acessado em 20 de maio de 2011).
18. Irlam JH et al. Micronutrient supplementation in children and adults with HIV infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, (12):CD003650 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003650>, acessado em 20 de maio de 2011).
19. Savy M et al. Landscape analysis of interactions between nutrition and vaccine responses in children. *Journal of Nutrition*, 2009, 139:2154S-2218S.

- 
20. WHO model list of essential medicines - 16th list (updated). Geneva, World Health Organization, 2010 (http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/Updated_sixteenth_adult_list_en.pdf, acessado em 20 de maio de 2011).
 21. WHO, FAO. *Vitamin and mineral requirements in human nutrition*, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2004 (<http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241546123.pdf>, acessado em 20 de maio de 2011).
 22. Allen L et al., eds. *Guidelines on food fortification with micronutrients*. Geneva, World Health Organization, 2006 (<http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/9241594012/en/index.html>, acessado em 20 de maio de 2011).
 23. *Quality assurance of pharmaceuticals: meeting a major public health challenge. the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations*. Geneva, World Health Organization, 2007 (http://www.who.int/medicines/publications/brochure_pharma.pdf, acessado em 20 de maio de 2011).
 24. *Indicators for assessing vitamin A deficiency and their application in monitoring and evaluating intervention programmes*. Geneva, World Health Organization, 1996 (WHO/NUT/96.10; http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/vitamin_a_deficiency/WHONUT96.10.pdf, acessado em 20 de maio de 2011).
 25. *Serum retinol concentrations for determining the prevalence of vitamin A deficiency in populations*. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.3; <http://www.who.int/vmnis/indicators/retinol.pdf>, acessado em 18 de abril de 2011).
 26. *Treating measles in children*. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/EPI/TRAM/97.02 (updated 2004); http://www.who.int/immunization_delivery/interventions/TreatingMeaslesENG300.pdf, acessado em 20 de maio de 2011).
 27. WHO/CDC. Logic model for micronutrient interventions in public health. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.5; http://www.who.int/vmnis/toolkit/WHO-CDC_Logic_Model.pdf, acessado em 20 de maio de 2011).
 28. *WHO handbook for guideline development*. Guidelines Review Committee. Draft March 2010. Geneva, World Health Organization, 2010.
 29. Atkins D et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal*, 2004, 328:1490.
 30. *Basic documents*, 47th ed. Geneva, World Health Organization, 2009 (<http://apps.who.int/gb/bd/>, acessado em 19 de maio de 2011).
 31. *Guidelines for declaration of interests (WHO experts)*. Geneva, World Health Organization, 2010.

Anexo 1 Tabelas “Resumo das descobertas” GRADE

Suplementação de vitamina A para bebês e crianças de 6-59 meses de vida

Pacientes ou população: bebês e crianças de 6-59 meses de vida

Cenários: Países de baixa e média renda

Intervenção: Suplementação de Vitamina A

Resultados	Efeito relativo (95% IS)	Número de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)*	Comentários
Mortalidade por causas generalizadas Acompanhamento: 12-96 semanas	RR 0,76 (0,69-0,83)	194 798 (17 estudos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	A inclusão do estudo DEVTA reduziu a dimensão do efeito. RR 0,76 (95% IS 0,69-0,83) para RR 0,88 (95% IS 0,84-0,94)
Mortalidade por todas as causas (HIV+ crianças) Prontuários hospitalares ou formulários de autópsia verbal Acompanhamento: 6-24 meses	RR 0,55 (0,37-0,82)	262 (3 estudos)	⊕⊕⊕⊖ moderada ¹	
Mortalidade relacionada à diarreia Acompanhamento: 48-104 semanas	RR 0,72 (0,57-0,91)	90 951 (7 estudos)	⊕⊕⊕⊖ moderada ²	O número total de participantes reflete o número randomizado para os estudos. A análise combinou o risco acumulado e o risco por /1000 anos de acompanhamento
Mortalidade relacionada ao sarampo Acompanhamento: 52-104 semanas	RR 0,80 (0,51-1,24)	88 261 (5 estudos)	⊕⊕⊕⊖ moderada ³	O número total de participantes reflete o número randomizado para os estudos. A análise combinou o risco acumulado e o risco por /1000 anos de acompanhamento
Mortalidade relacionada a infecção no trato respiratório inferior Acompanhamento: 48-104 semanas	RR 0,78 (0,54-1,14)	90 951 (7 estudos)	⊕⊕⊖⊖ baixa ^{2,3}	O número total de participantes reflete o número randomizado para os estudos. A análise combinou o risco acumulado e o risco

IS, intervalo de segurança; RR, taxa de risco relativo; HIV, vírus da imunodeficiência humana.

*Classificações das evidências do Grupo de Trabalho GRADE:

Alta qualidade: Estamos certos de que o efeito real está próximo do efeito estimado.

Qualidade moderada: Temos confiança moderada no efeito estimado. O efeito real provavelmente está próximo do efeito estimado, mas existe possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Qualidade baixa: Nossa confiança no efeito estimado é limitada. O efeito real pode ser substancialmente diferente do efeito estimado.

Qualidade muito baixa: Temos pouca confiança no efeito estimado. O efeito real provavelmente é substancialmente diferente do efeito estimado.

¹ Imprecisão devido a poucas mortes e pequenos grupos de HIV+ nos três estudos incluídos na meta-análise.

² O risco de avaliações com viés determinou que Daulaire (1992) e Herrera (1992) apresentavam risco de viés de seleção. O viés de detecção posicionou os resultados de Daulaire (1992) em alto risco de viés. O viés de atrito foi considerado como colocando em alto risco de viés os resultados de Chowdhury (2002). Foi observado desequilíbrio na linha de base para Agarwal (1995).

³ Os amplos intervalos de segurança para com a estimativa do efeito combinado incluíram tanto redução como aumento do risco de mortalidade com a vitamina A.

Para obter detalhes sobre os estudos incluídos na revisão, consulte a referência (4).

Suplementação de vitamina A para bebês e crianças de 6-59 meses de vida**Pacientes ou população:** bebês e crianças de 6-59 meses de vida**Cenários:** Países de baixa e média renda**Intervenção:** Suplementação de Vitamina A

Resultados	Efeito relativo (95% IS)	Número de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)*	Comentários
Hospitalização relacionada à diarreia (HIV+ crianças) Retorno materno Acompanhamento: 6-18 meses	RR 0,25 (0,05-1,15)	194 (1 estudo)	⊕⊕⊕⊖ moderada ¹	Este resultado foi relatado por apenas um estudo
Incidência de diarreia Proporção das taxas de episódios por criança Acompanhamento: 24-60 semanas	RR 0,85 (95% IS 0,82- 0,87)	69 972 (13 estudos)	⊕⊕⊖⊖ baixa ^{2,3}	
Hospitalização relacionada a infecção respiratória aguda (HIV+ crianças) Retorno materno Acompanhamento: 6-18 meses	RR 0,6 (0,15-2,44)	194 (1 estudo)	⊕⊕⊕⊖ moderada ¹	Este resultado foi relatado por apenas um estudo
Morbidade-incidência relacionada a infecção do trato respiratório inferior Média de episódios/criança por ano Acompanhamento: média de 52 semanas	RR 1,14 (95% IS 0,95-1,37)	19 566 (9 estudos)	⊕⊕⊕⊖ muito baixa ^{4,6}	Este resultado foi relatado por apenas um estudo
Vômitos Acompanhamento: 0,14-52 semanas	RR 2,75 (1,81-4,19)	2994 (3 estudos)	⊕⊕⊖⊖ baixa ^{7,8}	

IS, intervalo de segurança; RR, taxa de risco relativo; HIV, vírus da imunodeficiência humana.

*Classificações das evidências do Grupo de Trabalho GRADE:

Alta qualidade: Estamos certos de que o efeito real está próximo do efeito estimado.**Qualidade moderada:** Temos confiança moderada no efeito estimado. O efeito real provavelmente está próximo do efeito estimado, mas existe possibilidade de que seja substancialmente diferente.**Qualidade baixa:** Nossa confiança no efeito estimado é limitada. O efeito real pode ser substancialmente diferente do efeito estimado.**Qualidade muito baixa:** Temos pouca confiança no efeito estimado. O efeito real provavelmente é substancialmente diferente do efeito estimado.¹ Imprecisão devido a amplas variações nos intervalos de segurança, o que se traduz em ampla variação no efeito absoluto.² O risco de avaliações com viés determinou que quatro estudos que contribuíram com peso pouco acima de 25% do efeito estimado apresentavam risco de viés de seleção ou de atrito.³ O I2 foi 95%, e os resultados de Cheng (1993), Chowdhury (2002) e Herrera (2002) demonstraram claras evidências de benefícios e discordaram dos resultados dos demais estudos.⁴ O risco de avaliação com viés determinou que Cheng (1993), Chowdhury (2002) e Kartasasmita (1995) apresentavam alto risco de viés de atrito.⁵ Os procedimentos de diagnóstico não foram consistentes entre os estudos.⁶ Os intervalos de segurança sobre o efeito combinado incluíram pouco benefício e aumento significativo no risco de infecções do trato respiratório.⁷ O acompanhamento foi diversificado entre 1 dia e 52 semanas.⁸ Houve certas evidências de sub-reporte de eventos adversos em alguns dos estudos e o baixo número de estudos clínicos que contribuíram com dados com relação ao grande número de estudos incluído no geral significa que não é possível excluir este reporte seletivo de eventos adversos.

Para obter detalhes sobre os estudos incluídos na revisão, consulte a referência (4).



Anexo 2 **Membros do Comitê Diretor para Desenvolvimento de Diretrizes sobre suplementação de vitamina A da OMS/UNICEF**

OMS

Dr Rajiv Bahl

Diretor Médico
Newborn and Child Health and Development
Unit
Department of Child and Adolescent Health
and Development

Sra. Tracey Goodman

Diretora Técnica
Expanded Programme on Immunization Plus
Unit
Department of Immunization, Vaccines and
Biologicals

Dr. Matthews Mathai

Diretor Médico
Norms and Country Support
Cooperation Unit
Department of Making Pregnancy Safer

Dr. Mario Merialdi

Coordenador
Improving Maternal and Perinatal Health Unit
Department of Reproductive Health
and Research

Dr. Juan Pablo Peña-Rosas

Coordenador
Micronutrients Unit
Department of Nutrition for Health and
Development

Dra. Lisa Rogers

Diretora Técnica
Micronutrients Unit
Department of Nutrition for Health and
Development

UNICEF

Sr. Arnold Timmer

Conselheiro Sênior
Micronutrients Unit
UNICEF Nutrition Section

Anexo 3 **Membros do Grupo de Diretrizes sobre Suplementação de Vitamina A, Secretaria e especialistas externos da OMS**

A. Membros do Grupo da Diretriz sobre Suplementação de Vitamina A

(Observação: as áreas de especialidade de cada membro do grupo da diretriz aparecem em itálico)

Professor Hany Abdel-Aleem

Assiut University Hospital
Assiut, Egypt
Ginecologia e obstetrícia

Professor Michael Clarke

University of Oxford
Oxford, England
Métodos

Dra. Anna Coutsoudis

University of KwaZulu-Natal
Durban, South Africa
Vitamina A, doenças infecciosas

Dr. M. Monir Hossain

Bangladesh Institute of Child Health and Dhaka
Shishu (Children) Hospital
Sher-e-Bangla Nagar
Dhaka, Bangladesh
Neonatologia

Dr. Jean Humphrey

Zimbabwe Vitamina A for Mothers and Babies
Project (ZVITAMBO)
Harare, Zimbabwe
Vitamina A, vírus da imunodeficiência humana (HIV)

Dra. Yustina Anie Indriastuti

Indonesian Medical Doctor Nutrition Society
Jakarta, Indonesia
Gerente de Programa

Dra. Marzia Lazzerini

Institute for Maternal and Child Health
Trieste, Italy
Métodos, pediatria

Dr. Pavitra Mohan

UNICEF India Country Office
New Delhi, India
Pediatria

Dr. Rintaro Mori

University of Tokyo
Tokyo, Japan
Pediatria

Dra. A. Catherine Ross

Pennsylvania State University
University Park, United States of America
Vitamina A, imunologia

Dra. Isabella Sagoe-Moses

Ghana Health Service - Ministry of Health
Accra, Ghana
Gerente de Programa

Dra. Claudia Saunders

Instituto de Nutrição Josué de Castro
Universidade Federal do Rio de Janeiro
Rio de Janeiro, Brasil
Programas de pesquisa em Vitamina A

Dr. Prak Sophonneary

National Maternal and Child Health Center
Ministry of Health
Phnom Penh, Cambodia
Gerente de Programa

Dr. Charles Stephensen

USDA Western Human Nutrition Research
Center
Davis, United States of America
Vitamina A, imunologia

Dr. Sherry Tanumihardjo

University of Wisconsin
Madison, United States of America
Vitamina A, metabolism

Dr. Khalid Yunis

American University of Beirut
Beirut, Lebanon
Neonatologia, perinatologia

B. OMS

Mr. Joseph Ashong

Residente (relator)
Micronutrients Unit
Department of Nutrition for Health and Development

Dr. Francesco Branca

Diretor
Department of Nutrition for Health and Development

Sra. Emily Cercone

Residente (relatora)
Micronutrients Unit
Department of Nutrition for Health and Development

Dra. Luz Maria de Regil

Epidemiologista
Micronutrients Unit
Department of Nutrition for Health and Development

Dr. Chris Duncombe

Diretor Médico
Anti-retroviral Treatment and HIV Care Unit
Department of HIV/AIDS

Dra. Davina Ghersi

Líder de Equipe
International Clinical Trials Registry Platform
Department of Research Policy and Cooperation

Dr. Ahmet Metin Gulmezoglu

Diretor Médico
Technical Cooperation with Countries for Sexual and Reproductive Health Department of Reproductive Health and Research

Dra. Regina Kulier

Cientista
Guideline Review Committee Secretariat
Department of Research Policy and Cooperation

Dr. José Martines

Coordenador
Newborn and Child Health and Development Unit
Department of Child and Adolescent Health and Development

Sra. Sueko Matsumura

Residente (relatora)
Micronutrients Unit
Department of Nutrition for Health and Development

Dr. Sant-Rayn Pasricha

Residente (relator)
Micronutrients Unit
Department of Nutrition for Health and Development

C. Escritórios Regionais da OMS

Dr. Abel Dushimimana

Diretor Médico
WHO Regional Office for Africa
Brazzaville, Congo

Dr. Kunal Bagchi

Conselheiro Regional
Nutrition and Food Safety
WHO Regional Office for South-East Asia
New Delhi, India

Dr. Chessa Lutter

Conselheiro Regional
Unit on Child and Adolescent Health
WHO Regional Office for the Americas/ Pan American Health Organization
Washington, United States of America

Dr. Ayoub Al-Jawaldeh

Conselheiro Regional
Nutrition
WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean
Cairo, Egypt



Dr. Joao Breda

Cientista
WHO Regional Office for Europe
Copenhagen, Denmark

Dr. Tommaso Cavalli-Sforza

Conselheiro Regional
Nutrition
WHO Regional Office for the Western Pacific
Manila, Philippines

D. Especialistas Externos

Dra. Denise Coitinho Delmue

United Nations System Standing Committee
on Nutrition (SCN) Geneva, Switzerland

Dr. Rafael Flores-Ayala

Centers for Disease Control and Prevention
(CDC)
Atlanta, United States of America

Sra. Alison Greig

Micronutrient Initiative
Ottawa, Canada

Sr. Toby Lasserson

Cochrane Editorial Unit
London, England
Dra. Lynnette Neufeld
Micronutrient Initiative
Ottawa, Canada

Dra. Mathilde Savy

Institut de Recherche pour le Développement
(IRD) Montpellier, France

Dr. David Tovey

Cochrane Editorial Unit
London, England

Anexo 4 **Membros do Painel de Especialistas e Colaboradores Externos**

A. Membros que comentaram sobre as questões prioritárias sobre a suplementação de vitamina A (outubro de 2009)

Engenheiro Alaa I. Abu Rub

Ministry of Health
Palestinian National Authority
Ramallah, West Bank and Gaza Strip

Dr. Clayton Ajello

Vitamin Angels
Santa Barbara, United States of America

Dr. Mohamed Ag Ayoya

UNICEF, India Country Office
New Delhi, India

Professor Hassan Aguentaou

Ibn Tofail University
Kénitra, Morocco

Sra. Deena Alasfoor

Ministry of Health
Muscat, Oman

Sra. Maria Theresa Alvarez

Academy for Educational Development
(AED) - A2Z Project
Manila, Philippines

Sr. Ravi Raj Atrey

SOS Children's Villages of India
New Delhi, India

Sr. Shawn Baker

Helen Keller International
Dakar-Yoff, Senegal

Dra. Christine Stabell Benn

Bandim Health Project
Statens Serum Institut
Copenhagen, Denmark

Dr. Djibril Cissé

Helen Keller International
Dakar-Yoff, Senegal

Professor Pradeep Deshmukh

Dr Sushila Nayar School of Public Health
Mahatma Gandhi Institute of Medical
Sciences
Sewagram, India

Dr Amol Dongre

Mahatma Gandhi Institute of Medical
Sciences
Sewagram, India

Dr. Masako Fujita

Michigan State University
East Lansing, United States of America

Dr. Bishan Garg

Dr Sushila Nayar School of Public Health
Mahatma Gandhi Institute of Medical
Sciences
Sewagram, India

Dr. Ajay Gaur

GR Medical College
Gwalior, India

Sra. Alison Greig

Micronutrient Initiative
Ottawa, Canada

Dr. Laurence M. Grummer-Strawn


Centers for Disease Control and Prevention
(CDC)
Atlanta, United States of America

Dra. Maria Claret C.M. Hadler

Universidade Federal de Goiás
Goiânia, Brasil

Dra. Samia Halileh

Institute of Community and Public Health
Birzeit University
Birzeit, West Bank and Gaza Strip



Sra. Nancy J. Haselow
Helen Keller International
Phnom Penh, Cambodia

Dra. Jocelyn A. Juguan
Food and Nutrition Research Institute
Department of Science and Technology
Manila, Philippines

Dr. Umesh Kapil
All India Institute of Medical Sciences
New Delhi, India

Dr. Chen Ke
Maternal and Children's Health Care Hospital
Chengdu, China

Dr. Klaus Kraemer
Sight and Life
Basel, Switzerland

Sr. Hou Kroen
Helen Keller International
Phnom Penh, Cambodia

Dr. Anand Lakshman
Micronutrient Initiative
New Delhi, India

Sra. Ada Lauren
Vitamin Angels
Santa Barbara, United States of America

Dr. Tingyu Li
Children's Hospital of Chongqing Medical
University
Chongqing, China

Dr. Georg Lietz
Newcastle University
Newcastle upon Tyne, England

Dr. Kurt Long
University of Queensland
Brisbane, Australia

Dr. Zeba Mahmud
Micronutrient Initiative
Dhaka, Bangladesh

Dr. Najat Mokhtar
Ibn Tofail University
Kenitra, Morocco

Dr. Siti Muslimatun
Southeast Asian Ministers of Education
Organization
Tropical
Medicine and Public Health Network
(SEAMEO TROPMED)
Jakarta, Indonesia

Sr. Banda Ndiaye
Micronutrient Initiative
Dakar, Senegal

Dr. Lakshmi Rahmathullah
Family Health and Development Research
Service Foundation Madurai, India

Professor H.P.S. Sachdev
Maulana Azad Medical College
New Delhi, India

Dra. Tina Sanghvi
Academy for Educational Development
Washington, United States of America

Sra. Dimple Save
JICA-MP Reproductive Health Project
Bhopal, India

Dr. Al Sommer
Johns Hopkins Bloomberg School of Public
Health
Baltimore, United States of America

Dra. Lize van Stuijvenberg
Medical Research Council
Cape Town, South Africa

Dr. Hans Verhoef
London School of Hygiene and Tropical
Medicine
London, England

Dra. Sheila Vir
Public Health Nutrition and Development
Centre
New Delhi, India



Dr. Tobias Vogt

St Thomas Home and German Doctors
Committee
Frankfurt, Germany

Dr. Jian Zhang Yang

Columbia University
New York, United States of America

Dr. David L. Yeung

H.J. Heinz Company Foundation
Toronto, Canada

Dr. Xiaoying Zheng

Institute of Population Research, Peking
University
Beijing, China

B. Membros que comentaram sobre a minuta da diretriz sobre a suplementação de vitamina A (março de 2011)

Dra. Christine Stabell Benn

Bandim Health Project
Statens Serum Institut
Copenhagen, Denmark

Professor Hans K. Biesalski

Department of Biological Chemistry and
Nutrition
Hohenheim University
Stuttgart, Germany

Sra. Nita Dalmiya

UNICEF Nutrition Section
New York, United States of America

Sra. Alison Greig

Micronutrient Initiative
Ottawa, Canada

Dr. Roland Kupka

UNICEF Regional Office for West and Central
Africa
Dakar-Yoff, Senegal

Sra. Ada Lauren

Vitamin Angels Alliance
Santa Barbara, United States of America

Dra. Teresa Murguia Peniche

National Center for Child and Adolescent
Health
Mexico City, Mexico

Sra. Anna Roesler

Menzies School of Health Research
Casuarina, Australia

Dr. Amal Saeed

University of Khartoum
Khartoum, Sudan

Dra. Martha Elizabeth van Stuijvenberg

South African Medical Research Council
Cape Town, South Africa

Dra. Sheila Vir Chander

Public Health Nutrition and Development
Centre
New Delhi, India

Dr. Frank Wieringa

Institut de Recherche pour le Développement
Marseilles, France

Anexo 5 Questões no formato População, Intervenção, Controle, Resultados (PICO)

Efeitos e segurança da suplementação de vitamina A em bebês e crianças de 6-59 meses de vida

- a. Deve-se administrar suplementos de vitamina A a bebês e crianças de 6-59 meses de vida?
- b. Caso afirmativo, qual a dosagem e em que momento após o nascimento?

População:

- Bebês e crianças de 6-59 meses de vida residentes em países onde a deficiência de vitamina A pode ser um problema de saúde pública
- Subpopulações:
 - Por taxas de mortalidade infantil (abaixo de 5): países com taxas baixas versus altas
 - Por interação com imunização: crianças que recebiam vitamina A próximo do momento de vacina contra sarampo versus outros momentos
 - Por condição de HIV da criança: HIV-positiva versus HIV-negativa versus misto/desconhecido
 - Por exposição adicional à vitamina A: crianças que também receberam suplemento de vitamina A durante os primeiros 28 dias de vida e/ou 1-5 meses de vida versus aqueles que não haviam recebido vitamina A anteriormente

Intervenção:

- Qualquer suplemento oral de vitamina A
- Análise do subgrupo:
 - Por dose: dose padrão (100 000 UI para crianças de 6-11 meses de vida e 200 000 UI para crianças de 12-59 meses de vida) versus outras doses
 - Por frequência: a cada 4-6 meses versus outras
 - Pelo momento: recebimento da primeira dose aos 6 meses versus contato com sarampo aos 9 meses versus outros

Controle:

Placebo ou ausência de tratamento

Resultados:

Críticos

- Mortalidade durante o período de acompanhamento:
 - Qualquer causa
 - Infecções respiratórias agudas
 - Diarreia
 - Sarampo
- Hospitalização/ consultas clínicas (número e duração) durante o período de acompanhamento:
 - Qualquer causa
 - Infecções respiratórias agudas
 - Diarreia
 - Efeitos adversos em até 72 horas após receber o suplemento:
 - Vômitos
 - Outros

Cenário:

Todos os países



Anexo 6 Resumo das considerações para determinar o impacto da recomendação

- | | |
|---|--|
| Qualidade da evidência: | <ul style="list-style-type: none">• Qualidade de evidência moderada para a maioria dos resultados críticos• Baixa qualidade das evidências para o efeito colateral de vômitos |
| Valores e preferências: | <ul style="list-style-type: none">• Esta intervenção já está implantada há anos e é aceitável para a maioria, mas não para todos• Outras opções (ou seja, fortificação) podem ser preferenciais para alcançar maior proporção da população alvo |
| Comparação entre danos e benefícios: | <ul style="list-style-type: none">• Há benefício de redução de mortalidade com poucos efeitos colaterais• Todavia, não há como negar que em alguns cenários pode não haver benefícios• Existe a dúvida de que aqueles que mais precisam desta intervenção eventualmente não sejam alcançados por ela |
| Custos e viabilidade: | <ul style="list-style-type: none">• As cápsulas estão disponíveis a um custo mínimo• Há custo moderado para fornecimento da intervenção• Nos países menos desenvolvidos, a cobertura da suplementação de vitamina A é a maior, portanto há evidências de que essas crianças podem ser alcançadas• Os dias da saúde da criança são um dos mecanismos que podem ser utilizados pelos países para fornecer um conjunto de intervenções para grande parte da população (juntamente com vermifugação, véus mosquiteiros).• Os programas que fornecem vitamina A isoladamente (sem outras intervenções) podem ser mais caros• É necessário ter um local e horário definidos para a distribuição desta e de outras intervenções de saúde• Pode ser necessário contar com intervenções de prazo mais longo |

Para outras informações, entre em contato com:

Departamento de Nutrição para Saúde e Desenvolvimento

Organização Mundial da Saúde

Avenue Appia 20, CH-1211 Ginebra 27 (Suíça)

Fax: +41 22 791 4156

E-mail: nutrition@who.int

www.who.int/nutrition



ISBN 978 92 4 850176 0

