

Vitamina "A" na Gestação e Lactação

Recomendações e relatório de uma consultoria

Organização Mundial de Saúde
Iniciativa sobre Micronutrientes
Centro Colaborador de Alimentação e Nutrição do Nordeste I
Recife, 2001

Organização Mundial de Saúde, 1998

Este documento não é uma publicação oficial da Organização Mundial de Saúde (OMS) e todos os direitos e contribuições são reservados pela Organização.

O documento pode ser comentado, resumido ou citado sem nenhuma restrição, não podendo, entretanto, ser reproduzido ou traduzido, em parte ou na sua totalidade, para venda ou fins comerciais.

As opiniões expressas no documento são de inteira responsabilidade dos autores aqui citados nominalmente.

Sumário

Sumário	
Quadros	i
Anexos	ii
Abreviaturas	iii
Apresentação	iv
Agradecimentos	v
Introdução	1
Suplementação com vitamina A durante a gravidez e nos seis primeiros meses do pós-parto	3
1. Suplementação materna durante a gestação	3
2. Suplementação da mãe durante os seis primeiros meses do pós-parto	4
3. Suplementação direta do lactente antes dos seis meses de idade	4
4. Suplementação simultânea da mãe durante o período de infecundidade de pós-parto e do lactente antes dos seis meses de idade	4
Relatório da consultoria sobre os limites de segurança em vitamina A durante a gestação e a lactação	5
Objetivos da consultoria	5
Objetivo geral	5
Objetivos específicos	5
Status de vitamina A durante a gestação e a lactação	5
Necessidades de vitamina A da mãe e do feto ou do lactente durante a gestação e a lactação (Dr. Kathleen Rasmussen)	6
As relações entre o status vitamínico A da mãe e outros parâmetros	7
Composição do leite materno	7
Anemia ferropriva	7
Infecção pelo HIV-1	8
Experiências de alguns países	9
Bangladesh	9
Índia	9
Gâmbia	10
Marrocos	10

Cont. Sumário

Países nos quais os aportes em vitamina A são geralmente superiores aos recomendados	10
Resumo das discussões	11
Efeitos teratogênicos da vitamina A no homem	12
Efeitos tóxicos da vitamina A sobre o desenvolvimento do embrião (Dr. Edward Lammer)	12
Mecanismo da ação teratogênica	15
Níveis limítrofes para uma atividade teratogênica	15
Registros regionais das más-formações congênicas	17
Resumo das discussões	18
Determinantes do retorno da fecundidade	18
Determinantes fisiológicos do retorno da fecundidade após o parto e duração da infecundidade ligada à lactação nos países em desenvolvimento (Dr. Kathy I. Kennedy e Dr. Alan S. McNeilly)	18
Estudo multicêntrico apoiado pelo Programa Especial de Pesquisa e Treinamento em Reprodução Humana – PEPTRH	21
Dados do programa de pesquisas de demografia e saúde sobre o risco de concepção	21
Estudo dos dados da experiência num país	22
Resumo das discussões	22
Repercussões para as políticas e os programas	23
Recomendações quanto à posologia e à frequência da administração	23
1. Suplementação materna durante a gravidez	23
2. Suplementação materna durante os seis primeiros meses do pós-parto	24
Em nível de população	24
Para casos individuais	24
3. Suplementação direta do lactente antes dos seis meses de idade	25
4. Suplementação simultânea da mãe durante o período de infecundidade do pós-parto e do lactente antes dos seis meses de idade	25
Necessidade no campo de pesquisa	25
Pontos de contato com os serviços de saúde	26
Cenários genéricos para populações que necessitam de uma suplementação	27
Referências.....	29

Quadros

Quadro 1	Influência do regime alimentar da mãe sobre o teor em nutrientes do leite materno	7
Quadro 2	Faixas de porcentagens de mulheres que ainda amamentam, não tem regras, praticam abstinência ou não estão suscetíveis de engravidar, por regiões e por período do pós parto	20
Quadro 3	Duração média de aleitamento, amenorréia, abstinência e ausência de risco de gravidez, por região	21
Quadro 4	Estimativa mundial da porcentagem de partos precedidos de consultas pré-natais, local do parto e nível de formação das parteiras	27
Quadro 5	Estimativa dos contatos com os serviços de saúde desde o nascimento até a nona semana do pós-parto, em 27 países, por região	27
Quadro 6	Sugestões para determinar o programa de suplementação com vitamina A adaptado a determinado país	28

Anexos

Anexo 1	Lista dos participantes	31
----------------	-------------------------------	----

Abreviaturas

SNC	Sistema nervoso central
DHS	Pesquisas de demografia e saúde
ENTIS	Rede Européia de Serviços de Informação sobre Teratologia
GRH	Hormônio de liberação da gonadotropina
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
UI	Unidades internacionais
PEPTRH	Programa Especial de Pesquisa, e Treinamento em Reprodução Humana
MAL	Método de amenorréia da lactação
HL	Hormônio luteínico
REP-R	Nota do editor
RDA	Recomendações dietéticas diárias
ER	Equivalentes de retino]
PNUD	Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento
FNUAP	Fundo das Nações Unidas para a População
UNICEF	Fundo Internacional das Nações Unidas para a Infância
CVA	Carência em Vitamina A
OMS	Organização Mundial de Saúde

Apresentação

Embora conhecida há muito tempo, a vitamina A e seus precursores estão sendo redescobertos, tais os novos papéis que podem representar em termo de saúde populacional, entre os quais a redução em 25% da mortalidade por diarreia em crianças e, surpreendentemente, seus efeitos no ciclo gravidez/puerpério, no qual se destaca experimento comunitário do Nepal (redução de 44% do coeficiente de mortalidade materna) e os estudos de Semba, sinalizando o possível e importante efeito protetor da vitamina A na transmissão vertical (mãe/feto) da AIDS, com um risco relativo quatro vezes maior nas mães com baixo nível de retinol sérico.

Estas indicações resultaram em rápida difusão do interesse e das medidas correlatas no sentido de se chegar ao controle da deficiência de vitamina A, como problema de saúde coletiva, o que, por sinal, já deveria ter acontecido no encerramento do ano 2000, segundo os compromissos das Nações Unidas (Nova York, 2000).

Para uma rápida reversão do quadro epidemiológico a aplicação de doses elevadas e o enriquecimento de alimentos de consumo popular muito generalizado nas camadas sociais e econômicas mais pobres são estratégias mundialmente aceitas e recomendadas. No caso de mulheres no período reprodutivo e, notadamente, gestantes e nutrizas, o uso de megadoses deve ser bem avaliado, pelos riscos potenciais que podem representar, principalmente para o conceito. É este o espírito desta publicação, traduzida e adaptada de um relatório de trabalho promovido pela Organização Mundial de Saúde e Iniciativa de Micronutrientes do Canadá, esclarecendo, detalhadamente, e às vezes até com repetições, os aspectos conflitivos da intervenção.

O Centro Colaborador Nordeste I agradece, de forma muito particular, o trabalho de tradução e adaptação da Dra. Yedda Paschoal de Oliveira, bem como o cuidadoso esforço de revisão e acompanhamento da editoração das professoras Sylvia de Azevedo Mello Romani e Cristiane de Albuquerque Silva Ratis, do Dept. de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco.

Recife, março de 2001

Malaquias Batista Filho

Agradecimentos

A Organização Mundial de Saúde manifesta seu reconhecimento à Agência Canadense de Desenvolvimento Internacional, através da Iniciativa Micronutrientes, pelo apoio financeiro que lhe possibilitou, em junho de 1996, convocar uma consultoria sobre dosagens seguras de vitamina A durante a gestação e nos 6 primeiros meses do pós-parto e, ainda, publicar seu relatório sobre o evento.

A Iniciativa Micronutrientes foi criada, em 1992, por seus principais patrocinadores — a Agência Canadense de Desenvolvimento Internacional, o Centro Internacional de Pesquisas para o Desenvolvimento, o Banco Mundial, o Fundo Internacional das Nações Unidas para a Infância e o Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento — com o objetivo de contribuir para o controle e eliminação da má nutrição por carência de micronutrientes.

Agradece também ao pessoal do Programa de Nutrição da OMS e, particularmente, à Dra. Barbara Underwood que organizou a consultoria e participou da elaboração do relatório; Sra. Eileen Brown, pelo apoio de secretária; Sr. James Akre que apoiou a organização da consultoria, bem como a editoração do relatório; Dr. Bruno de Benoist pela revisão do manuscrito.

Introdução

A vitamina A é essencial à preservação e ao funcionamento normal dos tecidos, assim como, ao crescimento e ao desenvolvimento. Do mesmo modo, durante a gestação, quando o feto utiliza as reservas de vitamina A da mãe e, após o parto, quando o recém-nascido cresce rapidamente e deverá dispor de quantidades suficientes de vitamina no leite materno, desde que seja amamentado ao seio, como ocorre em muitas culturas. Embora durante a gestação o aumento das necessidades seja muito pequeno, em numerosos países onde a carência de vitamina A é endêmica, as mulheres apresentam freqüentemente sintomas de deficiência, tais como casos de cegueira noturna que persiste durante o período inicial do aleitamento. É provável que o leite materno das mães carentes não contenha vitamina A suficiente para constituir ou preservar as reservas dessa vitamina nas crianças alimentadas ao seio. O reconhecimento de que a vitamina A está relacionada a uma maior mortalidade infantil, mais ou menos aos seis meses, é um forte argumento para melhorar o status da vitamina A da mãe como uma estratégia de sobrevivência infantil. Pode também existir um benefício direto para a saúde materna, fato que ainda não está suficientemente demonstrado.

Nos animais, tanto a carência severa quanto o excesso de vitamina A têm efeitos teratogênicos e são associados a resultados desfavoráveis na gestação. Se ainda não está demonstrado que carências possam ter efeitos análogos na mulher, é preciso admitir a possibilidade deste risco. Uma alimentação que assegure um aporte adequado de vitamina A (nem demasiado, nem muito pouco) é a maneira de responder às necessidades durante a gravidez e o período da amamentação. Todavia, isto pode se tornar difícil em situações de pobreza e nas regiões onde os alimentos com alto teor de vitamina A são raros e caros. Nestes casos, recomenda-se fornecer suplementação de vitamina A durante a gestação, respeitando uma posologia e uma freqüência de administração que permitam cobrir as necessidades dos tecidos no decorrer da gestação e do crescimento do feto, além de constituir eventualmente reservas no corpo da mãe que pretende amamentar, sem o risco dos efeitos teratogênicos. A administração de doses elevadas de vitamina A para constituir as reservas da mãe durante a gravidez pode causar problemas em virtude da teratogenicidade potencial da vitamina nos primeiros meses de gestação. Se o risco de efeitos teratogênicos ligados a um consumo excessivo de vitamina A no início da gravidez é bem conhecido, é possível que doses excessivas administradas nos estágios seguintes da gestação possam ter conseqüências não teratogênicas para a criança, no plano comportamental e neuropsicológico. Os efeitos tóxicos não teratogênicos da hipovitaminose A sobre o desenvolvimento ainda não estão demonstrados. Para prevenir este risco pode-se administrar à mãe doses elevadas, não durante a gravidez mas durante os primeiros meses do pós-parto, partindo do princípio que os dois métodos permitirão melhorar a taxa de vitamina A no leite materno e reduzir a mortalidade durante o primeiro ano de vida dos bebês alimentados ao seio.

O temor de um risco potencial de teratogenicidade surgiu da publicação, nos Estados Unidos, de um estudo retrospectivo recente da administração de vitamina A a mulheres, no qual foram obtidas informações, por telefone, de mulheres com um diagnóstico pré-natal e que posteriormente, deram à luz crianças com má-formações atribuíveis a anomalias no desenvolvimento da crista neural (tecidos sobre os quais o ácido 13-cis-retinóico tem um efeito teratogênico). De acordo com as conclusões deste estudo, um aporte alimentar total superior a 15.000 U.I. ou a 10.000 U.I., se se trata apenas de uma suplementação, aumentaria o risco de má-formações deste gênero. Os aportes desta ordem não são raros em populações dos países ricos, cuja alimentação habitual contém quantidades de vitamina A superiores aos aportes recomendados e que consomem, freqüentemente, suplementos vitamínicos e/ou alimentos ricos em vitamina A pré-formada, tais como fígado. Este mesmo estudo põe em dúvida a inocuidade de suplementação com vitamina A em mulheres em idade fértil cujos hábitos alimentares lhes asseguram um aporte suficiente ou insuficiente (desta vitamina).

A OMS solicitou, por seus Estados Membros, ao UNICEF e a Organizações Não Governamentais, elaborar orientações programáticas sobre as maneiras de suplementar com vitamina A mulheres em idade fértil sem as expor a riscos. Segundo as recomendações atuais da Organização, as necessidades ligeiramente aumentadas em vitamina A durante a gestação podem ser satisfeitas pela alimentação ou por uma suplementação que não exceda 10.000 UI por dia durante a gravidez. Em virtude das dificuldades logísticas associadas à suplementação diária, alguns preconizam uma suplementação semanal ou mensal. Convém, todavia, examinar os riscos e as vantagens para a gestante e para o feto ao administrar suplementos de vitamina A, em função da posologia e da frequência da administração, bem como, avaliar repercussões dessas estratégias sobre os programas, não esquecendo as vantagens, a longo prazo, que pode ter uma suplementação ou seja, favorecer uma redução da mortalidade da criança ao nascer.

Em vista disso, a OMS, UNICEF e o Grupo Consultivo Internacional sobre Vitamina A continuam recomendando que nas regiões onde a carência em vitamina A é endêmica, sejam dadas doses maciças de vitamina A (200.000 UI), em suplementação, às mulheres lactantes durante o período infértil do pós-parto considerado, até recentemente, de uma duração de quatro a seis semanas. Está suficientemente demonstrado que a duração do período de infecundidade que se segue ao parto é influenciado pelo fato de a mulher estar ou não amamentando. Dispõe-se de novos dados graças a um estudo multicêntrico efetuado pelo "Programa Especial de Pesquisa, e Treinamento em Reprodução Humana", patrocinado pelo PNUD, FUNUAPE, OMS e Banco Mundial, às Pesquisas de Demografia e Saúde no que se refere à influência do reaparecimento das regras e do aleitamento ao seio, e do número de contatos com o sistema de saúde que varia, consideravelmente, entre os diversos países. Convém examinar estes dados, assim como todas as informações disponíveis, porque podem ser úteis para o programa, permitindo identificar ocasiões para administrar doses maciças de vitamina A, no pós-parto, sem risco de efeitos teratogênicos.

Com base nestas considerações, a OMS organizou uma consultoria a fim de tentar determinar a dosagem de vitamina A que pode ser administrada sem risco, no curso da gestação e dos 6 primeiros meses do pós-parto, e examinar a política a executar e suas repercussões para o programa. Encontram-se neste documento as recomendações formuladas por "experts" em nutrição, em teratologia, em fisiologia da reprodução e em estudos demográficos, outros técnicos e os que tem experiência em pesquisa fundamental e nas suas aplicações em saúde pública.

Às recomendações dos consultores, seguem-se considerações científicas e programáticas sobre as bases em que elas foram fundamentadas.

Suplementação com vitamina A durante a gravidez e nos seis primeiros meses do pós-parto

Os participantes definiram 4 estratégias possíveis para a administração de uma suplementação com vitamina A por meio dos programas de saúde pública. São ações estratégicas que devem ser examinadas quanto à posologia e à frequência da administração adequadas, a fim de evitar possíveis riscos:

1. Suplementação materna durante a gestação;
2. Suplementação da mãe durante os 6 primeiros meses do pós-parto;
3. Suplementação direta ao recém-nascido antes dos 6 meses;
4. Suplementação simultânea da mãe, durante o período de infecundidade do pós-parto, e do recém-nascido antes dos 6 meses.

1. Suplementação materna durante a gestação

(Seja durante os 60 dias que se seguem à concepção, quando existe um risco de teratogenicidade, seja depois de um período de 60 dias após a concepção para as mulheres que consomem habitualmente doses de vitamina A superiores ou inferiores aos aportes recomendados)

Para as gestantes, independentemente de seu status vitamínico A, a dose diária máxima recomendada na suplementação, durante toda a duração da gestação, é de 10.000 UI (3000 IU de ER).

Quando a carência em vitamina A é endêmica nas crianças em idade pré-escolar e a alimentação da mãe é pobre em vitamina A, pode ser benéfico para a saúde da mãe e do feto em desenvolvimento, com pequeno risco de efeitos indesejáveis para os dois, administrar:

- um **suplemento diário** de 10.000 UI de vitamina A, no máximo (3000 IU de ER), qualquer que seja o estágio da gravidez;
- uma **suplementação semanal** de, no máximo, 25.000 UI de vitamina A (8500 IU de ER). Assim, teremos:
- uma dose única superior a 25.000 UI não é recomendada, notadamente entre o 15º e o 60º dia seguintes à concepção (dia 0);
- a partir do 60º dia que se segue à concepção, contesta-se a administração de uma dose única superior a 25.000 UI. Todo risco de toxicidade não teratogênica para o desenvolvimento do embrião deveria normalmente diminuir à medida que a gestação progride. No caso de uma gestante que provavelmente só se consulta uma vez durante a gestação, o agente de saúde deve avaliar as possíveis vantagens da melhoria do status de vitamina A e o risco potencial das consequências nefastas de uma suplementação (em função do avanço da gestação).

Quando o aporte habitual de vitamina A é pelo menos 3 vezes superior aos aportes recomendados (em torno de 8.000 UI ou 2.400 IU de ER) não está comprovada a vantagem de uma suplementação. Ao contrário, o risco potencial de efeitos secundários aumenta com doses mais elevadas (a partir de 10.000 UI) no caso de tomada regular de uma suplementação.

2. Suplementação da mãe durante os seis primeiros meses do pós-parto

(Suplementação sob a forma de dose única superior a 25.000 UI, e geralmente da ordem de 200.000 UI, durante o período de infecundidade do pós-parto para mães que vivem em regiões onde a carência de vitamina A é endêmica)

Para as mães que não amamentam seu filho

Recomenda-se a administração de um suplemento em doses maciças durante os 28 primeiros dias (4 semanas ou 1 mês) do pós-parto, não havendo nenhum risco. Embora o risco de concepção neste estágio seja mal conhecido, o retorno da fecundidade não se produz geralmente antes de 5 a 10 semanas. Depois de 6 semanas, conseqüentemente, as mães que não amamentam não deveriam receber mais de 10.000 UI por dia. O método mais seguro recomendado para responder às necessidades em vitamina A da criança que não é alimentada ao seio, antes dos seis meses de idade, e não recebe substitutos do leite materno enriquecidos, é a suplementação de 50 000 UI (15 000 µg de ER) em dose única.

Para as mães que amamentam seus filhos

Deverão receber uma suplementação com doses maciças durante os 60 primeiros dias (18 semanas ou 2 meses) do pós-parto, assim como as crianças por elas amamentadas, as quais encontrarão uma quantidade maior de vitamina A no leite materno. O risco de gravidez está ligado ao retorno do ciclo da mãe lactante e desde o retorno da menstruação, ela será considerada como fecunda. Se as menstruações não aparecerem, o risco de gravidez aumenta após 60 dias e pode, em certos casos, atingir 1 a 2% depois do sexto mês do pós-parto. Em certas regiões de risco muito alto (por exemplo, quando a prevalência de sintomas clínicos de carência de vitamina A nas mães é elevada), onde é alta a porcentagem de contatos com os serviços de saúde, entre a 8^a e a 12^a semanas, o risco inerente a um prolongamento da suplementação maciça da 8^a até a 12^a semanas (onde a taxa estimada de concepção se situa em torno de 2,8%) pode ser compensado pelas importantes vantagens que isto apresenta para a mãe (supressão dos sintomas) e para a criança alimentada ao seio (aportes acrescidos de vitamina A pelo leite materno e, por conseqüência, aumento da probabilidade de diminuição do risco de mortalidade). (1)*

Nos casos individuais de mães que não amamentam seu filho, deve ser feita uma suplementação nos 28 dias que se seguem ao parto, podendo-se também suplementar diretamente o lactente.

Nos casos individuais de mães que amamentam seu filho

- se elas utilizam um método de contracepção confiável, a suplementação pode ser administrada a qualquer momento;
- se elas praticam a abstinência durante o pós-parto, administrar uma suplementação a qualquer momento;
- se as regras não reaparecerem, administrar uma suplementação durante os seis primeiros meses do pós-parto;
- se o ciclo se restabeleceu, fazer uma suplementação à criança ou à mãe no momento da próxima menstruação (que indica que não houve concepção).

(1)* No Nordeste do Brasil, onde mais de 95% dos partos são atendidos em hospitais gerais ou especializados, pode ser recomendada a rotina de administração de 200.000 UI de vitamina A no dia da alta hospitalar.

3. Suplementação direta do lactente antes dos seis meses de idade

(Nas regiões onde a carência de vitamina é endêmica)

Não existem provas suficientes das vantagens de uma suplementação direta aos **bebês alimentados ao seio** antes dos 6 meses. Alguns estudos tentaram comparar as vantagens e os riscos da administração de uma dose única de 50.000 UI (15.000 µg de ER) no nascimento ou logo depois, ou várias doses de 25.000 UI (7.500 µg de ER).

4. Suplementação simultânea da mãe durante o período de infertilidade de pós-parto e do lactente antes dos seis meses de idade

Até o momento, não há informações suficientes no sentido de formular recomendações definitivas para os programas acerca dos inconvenientes e das vantagens deste modo de suplementação para os lactentes. Três países estão realizando um estudo apoiado pela OMS para tentar esclarecer esta questão.

Relatório da consultoria sobre os limites de segurança em vitamina A durante a gestação e a lactação

Genebra, Organização Mundial de Saúde, 19-21 junho 1996

Objetivos da Consultoria

Objetivo Geral

Revisar as informações disponíveis e chegar a um consenso sobre a posologia adequada e sobre que suplementos de vitamina A podem ser administrados sem risco durante a gestação e o período de aleitamento.

Objetivos Específicos

1. Revisar os sinais de carência de vitamina A observados nas gestantes e lactantes nos países onde, segundo a OMS, existe um problema de saúde pública entre as crianças em idade pré-escolar e sintetizar as informações recolhidas nos programas atuais dirigidos às gestantes e/ou às lactantes.
2. Examinar os dados disponíveis sobre a duração do período de infecundidade do pós-parto e sobre a influência das práticas atuais e tradicionais de aleitamento ao seio, assim como, de outros fatores voltados à mãe ou ao recém-nascido, com este objetivo.
3. Examinar os dados disponíveis sobre o risco de efeitos teratogênicos no homem, pelo consumo insuficiente ou excessivo de vitamina A.
4. Examinar as vantagens demonstradas na melhora no status vitamínico A da mãe durante a gravidez e o aleitamento, comparando com as vantagens de uma suplementação direta do lactente durante os 6 primeiros meses após o nascimento.
5. Examinar as implicações das recomendações sobre o programa, levando em conta a variação na possibilidade dos contatos possíveis com os serviços de saúde, durante a gestação e nos seis primeiros meses do pós-parto.

Status de vitamina A durante a gestação e a lactação

A fim de fornecer orientações sobre meios seguros e eficazes para melhorar o status vitamínico A das mães e dos lactentes, foi feita pelos consultores uma revisão das informações atualmente disponíveis sobre as necessidades em vitamina A da gestante e do feto, assim como, da lactante e de seu lactente. Uma certa quantidade de vitamina A é, certamente, indispensável para garantir um desenvolvimento satisfatório da gestação; todavia, um excesso, assim como, uma carência acentuada podem ter efeitos teratogênicos. A seguir, um breve resumo das informações coletadas na revisão.

Necessidades de vitamina A da mãe e do feto ou do lactente durante a gestação e a lactação (Dr. Kathleen Rasmussen)

Em gestantes, foram observados *sintomas de carência em vitamina A (cegueira noturna)* particularmente, nas que vivem no subcontinente indiano. Este problema está associado a um status socioeconômico precário, à paridade elevada, à faixa etária da mulher em idade reprodutiva e a um consumo insuficiente de alimentos contendo vitamina A. A vitamina A e seus compostos passam do organismo da mãe ao do feto, por meio da placenta. A partir de estudos efetuados em animais, descobriu-se que esta transferência reage ao aporte maciço ou regular de vitamina A no organismo da mãe. A administração de fracas doses (0,2 - 8,4 [mo], cerca de 200 - 8.000 UI) de vitamina A às gestantes, aumenta sua concentração plasmática de retinol. Não se observou nenhuma má formação congênita com aquelas doses, o que não teria sido possível produzir pelo fato de que em todos os estudos estas doses foram administradas depois de terminada a embriogênese. Não se conhece exatamente a dose diária ou semanal que pode ser administrada sem perigo às gestantes; ela dependeria em parte das reservas hepáticas de vitamina A da mulher. Doses maciças de vitamina A preformada não têm sido administradas de modo sistemático às gestantes e, conseqüentemente, não se conhecem os efeitos que uma nova estratégia de suplementação poderia ter sobre a saúde da mãe e do feto. É certo, todavia, que a administração maciça de vitamina A é desaconselhada durante o período periconcepcional.

Sinais de carência em vitamina A (cegueira noturna) têm sido observados em mulheres lactantes, no subcontinente indiano e no sudeste da Ásia, encontrando-se taxas muito baixas de retinol no leite de mulheres indianas e indonesianas. Esta situação tem mais chances de se produzir durante a primeira gestação a cegueira noturna já tenha se manifestado. A vitamina A é transferida ao leite pela proteína de ligação do retinol e pelos transportadores de vitamina A associados aos quilomicrons, isto é, respectivamente, o retinol e o éster de retinol. A vitamina A associada aos quilomicrons pode constituir um modo de transporte particularmente eficaz nas mulheres que ingerem regularmente pequenas doses de vitamina (principalmente graças aos programas de fortificação de alimentos) ou quando recebem periodicamente doses maciças.

Quer seja ingerida diariamente, em baixas doses, ou periodicamente, em doses maciças, a vitamina A aumenta a concentração de retinol no leite materno. Doses maciças, isto é, até 312 µmol (300.000 UI) administradas a mulheres lactantes no curso das primeiras semanas do pós-parto tem efeitos benéficos tanto para a mãe como para o lactente, durante pelo menos, seis meses. A quantidade máxima de vitamina A que pode ser administrada sem risco durante este período, não é conhecida. Poderia ser superior a 312 µmol, dose que tem sido utilizada com sucesso, necessitando-se, todavia, de estudos complementares, incluindo monitoramento de metabólitos do retinol, antes de recomendar doses únicas mais elevadas. Se, além disso,

As concentrações de vitamina A pré-formada são geralmente expressas em diferentes unidades. Neste documento, as concentrações ou equivalente de vitamina A (equivalente retinol [ER]) estão assim definidas:

$$1 \text{ ER} = 1 \text{ .tg sobre o conjunto dos transretinol} = 0,0035 \text{ [Imo]} = 3,33 \text{ UI.}$$

$$1 \text{ umol} = 286 \text{ .tg de retinol} = 951 \text{ UI.}$$

Além disso, a maior parte dos suplementos estão disponíveis sob a forma de palmitato de retinil] ou de acetato de retinil, cujo peso corresponde a 1,83 vezes do primeiro e 1,15 vezes do segundo (por exemplo 60 mg de retinol = 110 mg de palmitato de retinil = 69 mg de acetato de retinil, e têm, todos três, uma atividade de 200.000 UI).

O lactente recebe diretamente uma suplementação de vitamina A, isto deve ser considerado para o cálculo da quantidade que será administrada à mãe.

Se o lactente recebe além disso, diretamente, uma suplementação de vitamina A, este elemento deve ser considerado no cálculo da quantidade que será administrada à mãe. As reservas hepáticas de vitamina A são muito limitadas quando do nascimento. Elas se multiplicam por 60 no decorrer dos 6 primeiros meses de vida graças ao leite materno, que é a principal fonte de vitamina A, se não a única, do regime alimentar do lactente. Para aumentar o aporte de vitamina A pode-se fornecer uma suplementação ao lactente, seja diretamente, seja por intermédio de sua mãe. Os dois métodos não trazem risco. Doses maciças, que vão até 52 g/mol (50.000 UI) têm sido administradas a recém-nascidos. Estudo neste sentido, mostra que com esta dose houve redução da mortalidade infantil. Outros estudos, utilizando doses idênticas ou inferiores administradas em 2 ou 3 vezes, algum tempo após o nascimento, porém antes dos 6 meses, não permitiram constatar redução da mortalidade ou da morbidade infantis em populações onde o aleitamento ao seio predomina.

Não há até o momento, informações suficientes para avaliar a inocuidade e a eficácia da administração simultânea de vitamina A à mãe e ao lactente.

As relações entre o status vitamínico A da mãe e outros parâmetros

Composição do leite materno

O regime alimentar da mãe influi na quantidade de várias vitaminas e sais minerais do leite materno e especialmente, da vitamina A (Quadro 1). Estudos epidemiológicos de produtos alimentares enriquecidos com vitamina A, tais como o glutamato monossódico (GMS) e o açúcar e ensaios de intervenção com uma suplementação de dose maciça às mães, pouco depois do nascimento, demonstram a existência de uma ligação entre o regime alimentar e a composição do leite materno. A transferência da vitamina A do sangue da mãe para o leite, depende essencialmente das taxas de retinol-RBP no organismo da mãe e talvez, também, das taxas de ésteres de retinil solubilizados pelos quilomicrons obtidos pouco depois da administração de uma dose maciça de vitamina A. O retinol contido no leite, materno se apresenta principalmente sob a forma de ésteres de retinil e determina o teor de gorduras do leite materno. Uma carência em zinco na mãe, uma má nutrição protéico-energética e condições que podem desencadear reações agudas (tais como as doenças infecciosas) provocam baixa das taxas de retinol-RBP e conduzem a uma redução das taxas séricas de vitamina A, isto é, de retinol-RBP, que podem limitar a quantidade de retinol transferido ao leite.

Quadro 1 – Influência do regime alimentar da mãe sobre o teor em nutrientes do leite materno

Nutrientes mais influenciados	Nutrientes menos influenciados
Ácidos graxos	Proteínas
Vitamina A	Lipídios
Vitamina D	Glicídios (lactose)
Vitamina E	Cálcio
Vitamina K	Magnésio
Tiamina	Folato
Riboflavina	Ferro
Vitamina B ₆	Zinco
Vitamina B ₁₂	Cobre
Selênio	Manganês
Iodo	

Anemia ferropriva

Nas pessoas anêmicas e que apresentam, além disso, uma carência de vitamina A, a suplementação em ferro não desencadeia uma produção adequada de hemoglobina. Dados do banco de dados mundiais da OMS sobre a anemia em mulheres em idade fértil, aí incluídas as gestantes e lactantes, mostram que esta afecção

existe principalmente nos países onde se observa, ao mesmo tempo, carência de vitamina A entre as crianças em idade pré-escolar. É provável que, nestes mesmos países, as mulheres tenham um status de vitamina A insuficiente. De fato, a maior prevalência da anemia nas gestantes — até 78% desta população — se encontra no Sudeste da Ásia, onde a prevalência da hipovitaminose A é mais elevada. Recentemente, constatou-se o mesmo fenômeno nas mulheres lactantes indonesiana; que, em virtude de sua carência em vitamina A, tiveram reduzida em cerca de 30% sua capacidade de produção de hemoglobina, em resposta a uma suplementação de ferro.

Os consultores observaram que, em numerosos países do Sudeste da Ásia, principalmente na Índia, a forte prevalência da anemia se explica pela baixa biodisponibilidade do ferro presente na alimentação habitual e pelo fato de que nos programas de suplementação as doses de ferro são limitadas. Nestas condições — encontradas provavelmente em todas as regiões caracterizadas por grande prevalência de anemia — é essencial utilizar um ferro de boa biodisponibilidade para combater a anemia. Consequentemente, não é somente administrando vitamina A que se poderá vir a resolver o problema da anemia; é preciso, também, melhorar, simultaneamente, a quantidade de ferro biodisponível.

Infecção com HIV-1

Segundo alguns dados sobre gestantes infectadas pelo HIV na África, parece que suas reservas de vitamina A estariam muito limitadas (retinol sérico inferior a 1,05 $\mu\text{mol/l}$ [30 tg/dl]). No Kênia, Malawi e África do Sul, onde se avaliou o status vitamínico A destas mulheres, estima-se que 52 a 63% apresentavam carência em vitamina A. No Malawi, a carência de vitamina A é associada a um aumento da transmissão vertical do HIV-1, a uma mortalidade infantil mais elevada, a baixo peso ao nascer e ao aumento da mortalidade materna. No Kênia, as mulheres lactantes infectadas pelo HIV apresentando graves carências de vitamina A (retinol sérico < 0,70 $\mu\text{mol/l}$ [20. tg/dl] são muito mais susceptíveis de ter células infectadas pelo HIV em seu leite. Estas observações não poderiam entretanto, demonstrar o papel da carência de vitamina A na transmissão do HIV, porque valores limitados de vitamina A sérica podem sinalizar para a gravidade de uma infecção ou outros fatores de risco.

Para poder estabelecer uma ligação de causa e efeito, seria preciso realizar ensaios clínicos administrando uma suplementação de vitamina A às mulheres grávidas infectadas pelo HIV. Atualmente, pelo menos, três pesquisas estão em vias de realização: no Malawi, na África do Sul e na República Unida da Tanzânia. Consistem em administrar uma dose diária de vitamina A ou de placebo, durante o terceiro trimestre da gravidez. No Malawi, a vitamina A é distribuída sob a forma de uma dose de 10.000 UI de palmitato de retinil] (5.500 tg de ER), enquanto na África do Sul e na Tanzânia, a suplementação contém 5.000 UI (2.750 pg de ER) de palmitato de retinil] e 30 mg de betacaroteno. Nos três países, as doses de 200.000 UI (110. tg de ER) de vitamina A ou placebo são dadas às mulheres no momento do parto.

A inocuidade de uma suplementação com vitamina A em mulheres infectadas pelo HIV-1 foi questionada. Foram realizados dois estudos "in vitro", o primeiro mostrou que o ácido retinóico tinha como efeito, aumentar a replicação do HIV-1; o segundo, realizado em condições celulares diferentes, chegou a conclusões inversas. É importante saber se a vitamina A aumenta a carga viral para o HIV-1, uma vez que um bom número de mulheres em países nos quais a população é carente em vitamina A podem ser escolhidas para receber uma suplementação e talvez estejam infectadas pelo HIV-1. Um estudo preliminar realizado na África do Sul não revelou aumento da carga viral do HIV-1 com a administração diária de uma fraca dose de vitamina A à mulheres no terceiro trimestre da gravidez e de uma dose de 200.000 UI no parto. Estes resultados necessitam ainda ser confirmados.

Os consultores selecionaram as questões que necessitam de pesquisas complementares, tendo em vista suas graves repercussões sobre os programas, isto é:

- como otimizar a transferência de vitamina A ao leite materno;
- quais as características do estado de saúde da mãe (por exemplo, outras carências em nutrientes ou outras infecções) que podem atrapalhar a transferência;
- a concentração em vitamina A na glândula mamária pode influenciar no teor de vitamina A no leite materno;
- picos de ésteres de retinil ou de metabólitos de retinol no leite materno correspondem a picos de ésteres de retinil solubilizados pelos quilomicrons no sangue e, neste caso, durante quanto tempo estes valores permanecem elevados ?

Esta última questão apresenta um interesse particular em termos de programa, porque se trata de saber se seria oportuno, após uma suplementação de dose maciça à mãe, retardar durante algum tempo o aleitamento ao seio, a fim de minimizar qualquer risco eventual ainda desconhecido, para o bebê, ligado a concentrações de metabólitos do retinol muito elevadas para seu organismo.

Experiências de alguns países

Breves conclusões dos resultados obtidos nos programas nacionais de Bangladesh, Índia, Gambia e Marrocos foram apresentadas aos consultores. Estes dados, assim como os debates que se seguiram, mostram a divergência das situações às quais os programas de suplementação destinados às mulheres grávidas ou lactantes deveriam eventualmente se reportar.

Bangladesh

Não existe atualmente em Bangladesh nenhum programa de suplementação sistemática em vitamina A dirigido às mulheres. Cerca de 80% dos partos nas zonas rurais são feitos em domicílio e não há nenhum contato entre os agentes de saúde e as mães antes da 9ª semana do pós-parto. Apenas um terço dos partos em domicílio são assistidos por parteiras qualificadas. Em tais condições, é difícil assegurar uma suplementação adaptada às necessidades das gestantes e das lactantes por meio de um programa nacional utilizado pelos serviços de saúde. A única possibilidade seria acrescentar uma cápsula de vitamina A nos "kits" do parto, quando estes são utilizados. Este método foi experimentado durante algum tempo com sucesso na região de Matlab, em Bangladesh. Entretanto, antes de poder recomendar sua generalização, convém realizar estudos de custo/eficácia.

Índia

Dados provenientes da Índia mostram que, ao contrário da anemia, a carência em vitamina A durante a gestação não está associada a um aumento da morbidade e da mortalidade maternas. É por isso que não existe atualmente nenhum programa de suplementação universal dirigido às gestantes. Nas zonas rurais, a maioria dos partos é feita em domicílio e não há nenhum contato entre as mães e os serviços de saúde durante as 8 primeiras semanas que se seguem ao nascimento, quando a suplementação com vitamina A poderia ser feita sem risco. Deste modo, não é aí encorajada a suplementação dirigida às lactantes que contactam os serviços de saúde antes da 9ª semana do pós-parto. Atualmente, as necessidades dos lactentes

em vitamina A são cobertas pela administração, aos 9 meses, de uma dose de 100.000 UI por ocasião da vacinação contra a rubéola.

Os programas de suplementação de vitamina A associados à vacinação durante a primeira infância, devem ser reforçados por programas de acompanhamento do crescimento ou outros programas que mantenham contatos periódicos que permitam administrar esta suplementação. Efetivamente, a suplementação é necessária quando o regime alimentar não fornece aporte suficiente de vitamina A para assegurar a vantagem potencial de uma redução da mortalidade durante o período pré-escolar, quando a criança é vulnerável. Certamente os encontros de "vacinação" das crianças não permitem cobrir as necessidades maternas, mas pode-se pelo menos associar a suplementação de uma vacinação pelo BCG a um chamado antitetânico nas 8 a 12 semanas que se seguem ao parto. Por outro lado, seria preciso aproveitar o fato de algumas mulheres virem à consulta nos serviços de saúde nas 8 primeiras semanas que se seguem ao parto, para lhes administrar uma suplementação dirigida.

Gâmbia

Em Gâmbia, se bem que o aporte de vitamina A no regime alimentar seja baixo, varie conforme as estações e não contenha praticamente nenhuma vitamina préformada, os sinais bioquímicos (tais como concentrações séricas de retinol relativamente baixas) ou funcionais (cegueira noturna) de carência nas gestantes e lactantes são raros. A administração diária, sob supervisão, de uma pequena dose de vitamina A (inferior ao equivalente do aporte recomendado) durante vários meses não tem produzido senão um pequeno aumento das taxas de retinol no soro, assim como, no leite materno. Consequentemente, para evitar um status vitamínico A deficitário, parece que seria preferível um aumento do aporte de vitamina A no regime alimentar a uma suplementação. De fato, um método particularmente adaptado à região, consistiria em melhorar ao longo do ano a disponibilidade em vitamina A, aumentando a oferta de mangas secas nas comunidades rurais.

Marrocos

A situação do Marrocos é diferente. Não se possui nenhuma informação recente sobre o status vitamínico A de diferentes grupos vulneráveis potenciais do país. Consequentemente, antes de adotar um programa é preciso realizar um estudo sistemático (uma análise da situação) para identificar as populações alvo para as quais são necessários programas (crianças, gestantes, lactantes ou os três) e determinar se o grupo alvo em questão é coberto pelos serviços de saúde ou tem acesso a estes serviços (por exemplo, qual a porcentagem das mulheres acompanhadas em consultas pré-natal, qual a proporção respectiva dos partos em domicílio e partos assistidos e qual a cobertura vacinal das crianças). Com base nesses dados seria possível conceber programas que melhor utilizem os estabelecimentos de saúde e outros pontos de contato entre a população e os serviços de saúde, a fim de garantir a maior cobertura do grupo alvo durante o período em que está vulnerável. Somente assim é que se poderá adaptar a posologia e a frequência de administração desejáveis à infraestrutura existente, para garantir o aporte necessário em vitamina A aos grupos vulneráveis.

Países nos quais os aportes em vitamina A são geralmente superiores aos recomendados

Japão e Estados Unidos, bem como vários países da Europa, têm se preocupado com as possíveis consequências adversas de um excesso de vitamina A, devido ao fato de que muitas pessoas consomem

é o consumo de fígado durante a gravidez. Estudo recente realizado no Reino Unido estabeleceu uma comparação entre quantidades equivalentes de vitamina A (por exemplo, 50 e 150 mg, ou cerca de 165.000 e 500.000 UI) administradas em suplementação ou sob a forma de fígado de vitela cozido, que produziram modificações sensíveis do metabolismo. Os picos séricos de metabólitos potencialmente teratogênicos produzidos no fígado são nitidamente inferiores e só são produzidos mais tarde, após uma suplementação. Os consultores examinaram um relatório elaborado na França que ilustra este tipo de situação.

Como revelam estudos nutricionais realizados na França, os aportes em vitamina A são provavelmente superiores às doses necessárias, particularmente nas mulheres em idade fértil, excetuando-se talvez uma categoria crescente da população que vive em condições econômicas precárias. Cerca de 60% da vitamina A ingerida na alimentação é extraída dos carotenóides, os 40% restantes, provêm de fontes préformadas. Certos alimentos contêm vitamina A préformada (por exemplo, o fígado de animais) e, se bem que sejam consumidos em pequenas quantidades, têm o poder de aumentar consideravelmente as reservas totais, a ponto de torná-las teratogênicas para algumas mulheres grávidas que consomem fígado com frequência. Registraram-se na França concentrações de 100.000 UI/100g de fígado (30.000 !dg de ER/100g), e ocasionalmente mais elevadas. Deve-se isto ao fato de que a alimentação dos animais é enriquecida com vitaminas. A França e a União Européia estão atualmente preocupadas com esta situação e decidiram diminuir a quantidade de vitamina A acrescentada à ração, o que permitiu reduzir efetivamente os teores de vitamina A do fígado do animal. Estas medidas de controle têm, portanto, sido mantidas.

A suplementação em vitamina A é também uma fonte de preocupação na França, porque o consumo de vitaminas parece estar aumentando. A fim de assegurar uma melhor proteção contra o risco de teratogenicidade e de hipervitaminose A, decidiu-se recentemente limitar a atividade dos suplementos de vitamina A postos à disposição da população, até o equivalente de uma dose recomendada, isto é, 1.000 µg/ unidade. Trata-se de uma medida de precaução porque não se constatou nenhum aumento dos casos de teratogenicidade assinalados na França, suscetíveis de estar em associados a um aporte excessivo de vitamina A na alimentação durante um certo período. Esta conclusão resulta de um estudo realizado em 1.200 gestantes entre as quais não se encontrou nenhum risco de má formação, que seja significativo do ponto de vista estatístico e que se possa associar a um maior aporte em vitamina A na alimentação e na suplementação. Assim, como estes casos são raros, as conclusões deste estudo devem ser interpretadas com uma certa prudência, porque não se pode questionar o modo como foi concebido ou seu interesse estatístico.

A França estudou os efeitos nocivos potenciais de um excesso em vitamina A particularmente nas mulheres em idade fértil e pôs em prática medidas de regulamentação, a fim de reduzir estes riscos ao mínimo. Estas medidas consistem não somente em reduzir o teor de vitamina A da alimentação do gado e em limitar a uma dose recomendada por unidade a concentração de vitamina A nos suplementos, mas também, criar grupos científicos para garantir uma supervisão coordenada da situação. Medidas análogas deveriam ser tomadas em outros países onde os aportes em vitamina A são geralmente superiores ao aporte recomendado.

Resumo das discussões

Se a mãe tem um status vitamínico A correto, está protegida, assim como seu feto e seu recém-nascido, das conseqüências adversas que podem resultar de um aporte insuficiente ou excessivo em vitamina A. Para que este status permaneça equilibrado, os aportes devem respeitar as recomendações. Quando os aportes habituais são até 3 vezes mais elevados que os recomendados, não está demonstrada a utilidade de uma suplementação

durante a gravidez ou durante o aleitamento. Quando os aportes habituais em vitamina A são insuficientes, uma gestante pode ingerir diariamente 10.000 UI de vitamina A sob a forma de alimentos e/ou de suplementos ou 25.000 UI por semana, sem risco e com vantagem para si própria e para seu feto. Pode-se, sem risco, administrar uma dose elevada de vitamina A sob a forma de suplemento, às mulheres lactantes durante o período da infecundidade do pós-parto, na quantidade de 200.000 a 300.000 UI, suficiente para manter a concentração no leite materno durante pelo menos 6 meses.

Nas regiões onde as prevalências da anemia ferropriva e da carência em vitamina A são elevadas, suplementos de vitamina A permitirão melhorar a eficácia da suplementação com ferro à mãe, mas não poderiam substituir a atividade profilática do ferro. Os estudos em andamento não provaram a vantagem para a mãe, o feto e o recém-nascido, de suplementos administrados às mães infectadas pelo HIV-1 que são carentes em vitamina A.

Os resultados de algumas observações parecem indicar que a vitamina A contida nos alimentos que são particularmente ricos (tais como o fígado de animais) será utilizada de modo diferente dos suplementos de vitamina A préformada, que têm a mesma equivalência em retinol. Esta tese ainda está por confirmar. Por conseguinte, seria preciso encorajar os países nos quais o consumo médio de vitamina A por mulheres gestantes é três vezes mais elevado que os aportes recomendados para avaliar e limitar as concentrações de vitamina A no fígado de animal. O consumo ocasional de fígado por uma gestante (um bife de fígado de 50 a 70 g uma vez por semana ou menos) não apresenta nenhum risco teratogênico sério e constitui, ao mesmo tempo, uma fonte preciosa de outros nutrientes, tais como o ferro e ácido fólico.

Efeitos teratogênicos da vitamina A no homem

Estudos realizados em animais demonstraram que tanto uma carência quanto um aporte excessivo de vitamina A podem provocar efeitos teratogênicos sobre o desenvolvimento embrionário.

No que diz respeito à espécie humana, não existem quase dados sobre a existência de uma ligação direta entre anomalias do desenvolvimento do embrião e o consumo por gestantes, no início da gravidez, de doses elevadas de vitamina A préformada sob a forma de retinol ou ésteres de retinil.

Entretanto, os efeitos teratogênicos dos metabólitos de vitamina A ocorrem naturalmente pela presença desses metabólitos, tais como o ácido transretinóico, o ácido 13-cis retinóico e seus oxoderivados e tem sido amplamente tratados nos estudos de casos relativos a mulheres que receberam doses elevadas de derivados do ácido retinóico préformado no decorrer das seis primeiras semanas de gestação. Conclui-se, dos numerosos estudos epidemiológicos voltados para esta questão, que a suplementação de Vitamina A não tem nenhum efeito teratogênico na espécie humana após as seis primeiras semanas de gestação. Existem, ainda, outros estudos sobre os efeitos tóxicos não teratogênicos da vitamina A sobre o desenvolvimento. Foi apresentada aos consultores uma análise dos conhecimentos atuais sobre os efeitos tóxicos de uma carência ou de um aporte excessivo em vitamina A, durante a gestação sobre o desenvolvimento do embrião.

Efeitos tóxicos da vitamina A sobre o desenvolvimento do embrião (Dr. Edward Lammer)

É geralmente aceito que o retino] e seus metabólitos não tem efeitos teratogênicos em concentrações séricas fisiológicas e que o ácido retinóico desempenha um papel essencial na regulação de numerosos aspectos da embriogênese normal. No embrião, o ácido retinóico (assim como vários de seus isômeros) serve de elo com um receptor hormonal do núcleo que permite coordenar a expressão de numerosos outros genes de ligação com um elemento regulador (seqüência DNA) de um gene objetivo, aí incluídos os genes codificados para outros fatores de transcrição. Os dados experimentais indicam que a concentração de ácido retinóico no

embrião determina, ao menos parcialmente, a especificidade do poder de regulação genética que se atribui ao ácido retinóico. Pode-se deduzir que é extremamente importante controlar estritamente as taxas de ácido retinóico nos tecidos embrionários e que os efeitos teratogênicos resultam provavelmente de processo desencadeados por meio de receptores. Em conseqüência, os possíveis efeitos teratogênicos da vitamina A estão ligados a uma absorção de vitamina A que traz um aumento das taxas de isômeros do ácido retinóico no sangue da mãe e não das taxas de retinol ou de ésteres de retinil. Não se sabe ainda a partir de que nível este aumento é excessivo.

Levando em conta a importância da carência em vitamina A no mundo, é surpreendente que se tenha observado tão poucas má-formações congênitas nos casos de gestação de mulheres que apresentavam sintomas de carência de vitamina A. A prevalência de má-formações congênitas não parece ser mais elevada nos países onde a carência em vitamina A é endêmica do que em outros países. Um pequeno número de relatos tem sido publicado sobre casos de má-formações congênitas e trata-se de má-formações oculares e problemas do sistema nervoso central. Note-se que nenhum estudo sistemático foi realizado sobre a carência de vitamina A no curso da gestação.

Os estudos experimentais mostram o efeito teratogênico direto do ácido retinóico (ácido retinóico trans (all trans), 13-cis, 4-oxo-trans (all trans), 4-oxo-13-cis) o que não é o caso do retinol. Consequentemente, os riscos do aporte excessivo à mãe, referem-se, essencialmente, aos suplementos em vitamina A préformada que aumentam a concentração de ácido retinóico no soro da mãe mais que a concentração de retinol ou de ésteres de retinil. O efeito teratogênico potencial de um consumo excessivo de vitamina A préformada pela mãe, baseia-se na demonstração inequívoca do efeito teratogênico sobre o embrião humano do ácido 13-cis retinóico (isotretinona) quando ele é absorvido no início da gestação. A administração de doses terapêuticas diárias desencadeia picos de concentração sérica de isotretinona > 200 ng/ml enquanto as taxas endógenas são de 1 a 4 ng/ml. A isotretinona é o ponto de origem de um quadro característico de abortamentos espontâneos, de partos prematuros e de má-formações, afetando o sistema nervoso central, o desenvolvimento craneo-facial ou do sistema cardíaco. O sistema teratogênico é particularmente elevado quando a isotretinona é utilizada depois do 15º dia seguinte à concepção. Outros fatos desfavoráveis para a gestação, se bem que menos graves, foram observados quando de uma utilização exclusiva da isotretinona durante o período de desenvolvimento do feto (ou seja, após os dois primeiros meses seguintes à concepção). Consequentemente, em nenhum estágio da gestação, uma dose elevada de vitamina A pode ser administrada sem risco para o feto, a não ser nos 15 primeiros dias que se seguem à concepção.

Os efeitos tóxicos de um consumo excessivo de vitamina A pré-formada para o desenvolvimento do embrião tem sido objeto de relatos de casos e de estudos controlados. Pelo menos seis relatos de caso, relativamente completos, foram publicados sobre acontecimentos desfavoráveis da gravidez, associados à absorção diária de 25.000 UI, ou melhor, de vitamina A pré-formada. Estes relatos não destacam nenhum tipo de anomalias, à exceção de um número inesperado de anomalias do aparelho urinário. Outros relatos publicados posteriormente, desde que se descobriu a embriopatia do ácido retinóico (isotretinona) se orientam mais para este fenotipo, o que se explica, sem dúvida, por erros de notificação.

Quatro estudos de caso – testemunha da absorção de suplementos de vitamina A no curso da gestação foram examinados. Na maior parte deles a medida de exposição era a ingestão diária de 10.000 UI, ou melhor de retinol ou de palmitato de retinil. No conjunto dos estudos, a frequência desta "exposição" era de 0,14%, 0,3%, 1,3% e 0,5%. Em três deles foram selecionados casos apresentando uma má formação que, no plano embriológico, originava-se pelo menos em parte, das células da crista neural (por exemplo, lábio leporino, má formação do cone ou do tronco arterial, anomalias da parede ventricular). A seleção destas má-formações

deve-se a que estudos experimentais e humanos da teratogenicidade do ácido retinóico deixaram perceber que as atividades das células da crista neural tinham sido alteradas. Os resultados destes estudos não demonstram o efeito teratogênico no homem, com uma exposição diária superior a 10.000 UI de vitamina A préformada.

Quatro estudos de coorte sobre a utilização de vitamina A durante a gestação foram apresentados de forma sucinta. Dois dentre eles eram limitados e não controlados. O terceiro não constatou nenhum aumento das má-formações congênitas entre as crianças nascidas de mães que receberam um complexo vitamínico contendo 6.000 UI de vitamina A préformada. Quanto ao quarto estudo, foi dirigido a uma grande coorte de mulheres acompanhadas durante vários anos, e que freqüentavam, um centro médico urbano (universitário) para diagnóstico pré-natal. Em numerosas análises efetuadas sobre a suplementação, o consumo de mais de 10.000 UI de retinol por dia foi considerado como uma forte exposição à vitamina A. A incidência global das má-formações congênitas é baixa (1,5%) o que revela uma importante sub-avaliação das anomalias. Dez casos de má-formação foram registrados no grupo que recebeu a dose mais elevada. Utilizando o método de regressão pelos mínimos quadrados, os autores demonstraram que a prevalência das má-formações craneanas que se originam num desenvolvimento anormal da crista neural (n=7) entre as crianças nascidas de mães que receberam quantidades superiores a 10.000 UI/dia, ultrapassava 1,7% do total dos nascimentos, ou seja, de um bebê para 57, na categoria menos exposta. Os autores concluíram que numa população de mulheres que consomem mais de 10.000 UI de vitamina A préformada sob a forma de suplementos, "um bebê em 57 nasce com uma má formação congênita atribuível ao grande consumo de vitamina A pela mãe". O interesse e o limite destas pesquisas serão depois detalhadamente examinados.

Em virtude do efeito teratogênico no homem do ácido retinóico em doses terapêuticas e porque a maior parte dos efeitos da vitamina A sobre o desenvolvimento do embrião são devidos à sua transformação em ácido retinóico, parece lógico que suplementos e vitamina A préformada tenham um efeito teratogênico a partir de determinada dosagem ainda desconhecida. O estudo de coortes descritos acima procura determinar esta dose máxima, qualificando como "dose elevada" uma quantidade superior a 10.000 UI de vitamina A préformada, por dia. Este limiar, se correto, reveste-se de importância particular para a saúde pública, pelo fato de que esta dose está muito próxima do limite máximo de aportes alimentares normais de provitaminas e de vitamina A préformada e que se tem recomendado às mulheres em idade fértil tomar, diariamente, em suplemento multivitamínico para evitar as má-formações. Estudos recentes parecem indicar que suplementos de vitamina A administrados durante o período que precede ou que sucede a concepção em doses próximas, mas não ultrapassando 10.000 UI/dia, em associação com outras vitaminas, tem muito mais chance de reduzir que de aumentar o risco de má-formações.

Embora um bom número de estudos sobre o efeito teratogênico da utilização da vitamina A no homem apresentem limitação metodológica, a maioria dos dados disponíveis não permite afirmar que a dose crítica é de 10.000 UI/dia. Os efeitos teratogênicos da absorção de uma suplementação em vitamina A resultam, provavelmente, de um aumento das concentrações de ácido retinóico na mãe. Assim, de acordo com os resultados preliminares de estudos farmacocinéticos apresentados por ocasião desta consultoria (U. Wiegand, comunicação pessoal), a administração de diversas doses de suplementos de vitamina A préformada entre 10.000 e 30.000 UI/dia não provoca aumento significativo das taxas séricas de retinol e de ácido retinóico na mãe. Conseqüentemente, parece altamente improvável que o consumo de suplemento de vitamina A préformada, nas doses unitárias habituais, tenha efeito teratogênico no homem. Novas pesquisas farmacocinéticas serão de grande utilidade para reunir informações sobre a maneira como as formas de administração da vitamina A poderiam ser adaptadas biologicamente às variações das concentrações de vitamina A no sangue da mãe, consecutivas a uma suplementação. Isto facilitará a pesquisa epidemiológica.

Mecanismo da ação teratogênica

A discussão voltada ao documento básico destacou várias questões pertinentes ao problema da teratogenia. Os participantes admitiram que a partir de agora sabe-se que o mecanismo pelo qual a vitamina A exerce efeitos teratogênicos é devido a influência das elevadas concentrações de alguns metabólitos do ácido retinóico sobre o funcionamento dos genes em certos períodos críticos do desenvolvimento da organogênese e da embriogênese. Este fato pode ocorrer quando da exposição a um pico de ésteres de retinil solubilizados pelos quilomicrons que se seguem à ingestão pela mãe de uma alta dose de vitamina A préformada no curso das seis primeiras semanas seguintes à concepção. A ação teratogênica potencial dos metabólitos está ligada aos valores situados na zona abaixo da curva da taxa sanguínea e à meia vida do metabólito. Estudos farmacocinéticos realizados nos primatas e no homem indicam que o risco de efeitos teratogênicos ligado a taxas sanguíneas elevadas de metabólitos da vitamina A, ácido trans e 13-cis-retinóico, após uma suplementação em dose única, decresce ao fim de cinco dias. Durante este período, os níveis circulantes de ésteres de retinil solubilizados pelos quilomicrons caem com o depósito do retinol nos tecidos de reserva, e particularmente no fígado, e as taxas de metabólitos voltam ao normal. O retinol das reservas hepáticas — produzido pela desterificação — permanece ligado à sua proteína de transporte e é em seguida mobilizado, sob controle homeostático muito preciso, após o que se associa novamente com a transtiretina para manter um nível circulante do complexo trimolecular no sangue com valores entre 300 e 800 pg/l e isto para um grande espectro das reservas hepáticas e para ingestas alimentares habituais. Isto permite regularizar a transferência do RB PR da mãe ao feto e de manter concentrações normais de metabólitos de origem endógena suscetíveis de ter efeitos teratogênicos. Como já foi dito, as evidências epidemiológicas do efeito teratogênico da vitamina A decorrem, principalmente, de estudos voltados à ingestão direta de metabólitos teratogênicos préformados do ácido retinóico.

Níveis limítrofes para uma atividade teratogênica

Não existe atualmente nenhum dado sobre a medida em que a administração de dose única de 100.000 a 200.000 UI (30.000 a 60.000 tg de ER) de éster de retinil provoca concentrações elevadas de metabólitos do ácido retinóico suscetíveis de ter efeitos teratogênicos e o tempo em que estas concentrações permanecem elevadas, ou mais exatamente, o momento em que ocorre a exposição a picos de agentes potencialmente teratogênicos. Estas posologias são habitualmente utilizadas para a suplementação das crianças de tenra idade e mulheres lactantes não grávidas. Não se sabe verdadeiramente se a teratogenicidade potencial dos metabólitos é acentuada na zona situada abaixo da curva das taxas sanguíneas ou no caso de picos de concentração sanguínea. Por isso, é necessário realizar pesquisas para determinar a farmacocinética dos metabólitos da vitamina A quando da administração de doses elevadas de ésteres de retinil no início da gravidez, em mulheres que tenham reservas elevadas ou limitadas de vitamina A. Estas pesquisas podem ser feitas em mulheres em idade fértil que não corram risco de engravidar.

Por razões éticas evidentes, não é possível efetuar estudos prospectivos administrando a gestantes doses suscetíveis de ter efeitos teratogênicos. Pode-se, apenas, tentar extrapolar os resultados de estudos feitos em primatas. Os consultores foram informados que estudos em andamento mostraram o aparecimento de efeitos teratogênicos do palmitato de retinil — 60% dos fetos anormais — com uma taxa de exposição de 80.000 UI por kg (24.000 µg de ER/kg). O limiar dos macacos saturados com vitamina A — 8% dos fetos apresentando anomalias menores — estava próximo a 20.000 UI por kg (6.000 tg de ER/kg). Consequentemente, a dose teratogênica nos primatas é 20 a 30 vezes superior aos aportes diários recomendados para a espécie humana durante a gestação (800 µg de ER), ou seja, o equivalente de 50.000 a 80.000 UI/dia (15.000 a 24.000 µg de ER/dia) para as gestantes. Os consultores observaram frequentemente que a exposição a uma dose diária poderá ser menos tóxica que a exposição a uma dose maciça que fica em virtude da adaptação do metabolismo.

Não se observou nenhum efeito teratogênico ou tóxico nas espécies expostas a suplementos de betacaroteno em doses elevadas.

Foram apresentados aos consultores os resultados de pesquisas, algumas já publicadas, sobre as concentrações sistêmicas de vitamina A e de seus metabólitos em voluntários, aos quais haviam sido administradas doses diárias de vitamina A por via oral durante três semanas. As concentrações sistêmicas de metabólitos (ácido retinóico e ácido 13-cis retinóico) aumentadas após a administração de doses de 10.000 e de 30.000 UI foram comparadas com a de mulheres que não receberam suplementação de vitamina A durante o primeiro trimestre de sua gestação. As doses de 10.000 UI não provocaram aumentos importantes da concentração sistêmica e estas taxas se situavam nos limites dos de gestantes que não haviam recebido suplementação durante o primeiro trimestre de sua gestação e deram à luz bebês saudáveis. As doses de vitamina A não provocaram senão um pequeno aumento das taxas séricas que apenas ultrapassaram o espectro das concentrações fisiológicas. (2)

O estudo de Rothman e cols. (3) recentemente apresentado, foi detalhadamente examinado pelos consultores em virtude da controvérsia internacional que provoca. De fato, este estudo deixa perceber que existe um aumento no risco de anomalias congênitas (um caso em 57 nascimentos, embora este número possa baixar para um em 300, numa grande faixa da população) nas mulheres que consomem mais de 15.000 UI (4.500 µg de ER) de vitamina A por dia em sua alimentação ou mais de 10.000 UI (3.000 µg de ER) unicamente sob a forma de suplementos. O período durante o qual a ingestão de vitamina A originou más-formações congênitas foi determinado, retrospectivamente, como estando entre as duas semanas que precedem e as sete semanas que se seguem à concepção. Nenhuma anomalia congênita foi constatada com a ingestão de quantidades análogas, após a sétima semana de gestação.

Sabendo-se que estas doses são relativamente baixas, questiona-se sobre os efeitos teratogênicos das doses atualmente recomendadas. As conclusões do estudo de Rothman et cols. não poderiam ser pura e simplesmente desprezadas pelas críticas justificadas das quais é objeto nas cartas ao editor publicadas pelo *New England Journal of Medicine* e *The Lancet*, denunciando a maneira pela qual as quantidades de vitamina A ingeridas foram medidas, a inexatidão da tipologia das anomalias congênitas associadas à vitamina A e a seleção da população estudada. De fato, certas críticas parecem mesmo supor que, na realidade a relação é ainda mais forte. O estudo de Rothman e cols. deve pois, ser examinado num contexto maior.

Para os dados examinados acima, sobre a produção de metabólitos do ácido retinóico necessários para obter os efeitos teratogênicos supramencionados, supõe-se aportes de vitamina A superiores a 30.000 UI (9.000 µg de ER) e que não possa acontecer com aportes de 10.000 a 15.000 UI (3.000 – 4.500 µg de ER). Consequentemente, mesmo um consumo três vezes maior que o apresentado no estudo de Rothman e cols. não aumenta suficientemente as concentrações sistêmicas de metabólitos de vitamina A para induzir um efeito teratogênico. Feita esta colocação, a questão é saber se as doses que dão origem aos efeitos teratogênicos no estudo de Rothman e cols. eram, na realidade muito mais elevadas (por exemplo, para um aporte não de 10.000 a 15.000, mas de 100.000 UI [30.000 µg de ER] permanece uma importante margem de erro). Os participantes da consultoria questionaram a confiabilidade das conclusões do estudo de Rothman e cols. no que se refere ao risco teratogênico aumentado pelo consumo regular de 10.000 UI (3.000 µg de ER) de suplementos de vitamina A durante a gravidez, uma vez que mesmo um consumo três vezes mais elevado não aumenta as concentrações sanguíneas de metabólitos potencialmente teratogênicos.

Além disso, os participantes referiram que nas mulheres que possuem importantes reservas de vitamina A, um aumento da dosagem aumenta a produção de ácido retinóico. Contrariamente à maioria dos países em desenvolvimento nos quais os aportes em vitamina A são insuficientes, as mulheres selecionadas por Rothman e cols, para seu estudo, pertenciam a uma população na qual as carências em vitamina A eram raras e possuíam, conseqüentemente, importantes reservas em vitamina A. É provável que os novos aportes de vitamina A não permanecem muito tempo em circulação, quando as reservas hepáticas são utilizadas, mas níveis circulantes elevados de ésteres podem persistir na presença de reservas hepáticas importantes. Sabendo-se que uma suplementação em vitamina A não apresenta nenhum interesse no caso de reservas hepáticas importantes, não há nenhuma razão, em tais condições, de administrar tal suplementação, independente-mente do fato de saber que existe um risco.

Registros regionais das más-formações congênitas

Os participantes revelaram as divergências que se podem observar entre as conclusões de Rothman e cols. e os dados provenientes de outros registros regionais de anomalias congênitas na Europa e nos Estados Unidos. Na Europa, a Rede Européia de Informação em Teratologia (ENTIS)¹, em Roma, mantém um registro desde 1996. Nos Estados Unidos, são mantidos registros pelos Centros de Controle e de Prevenção de Doenças (CDC)² de Atlanta, da Geórgia e da Califórnia. Nenhum destes registros mostrou aumento das anomalias congênitas imputáveis a uma absorção excessiva, por mulheres grávidas, de vitamina A pré-formada, isto é, ao consumo regular de retinol ou de palmitato de retinil, à razão de mais de 10.000 UI (3.000 µg de ER) só ou associado com outras vitaminas.

Como resposta à controvérsia desencadeada pela publicação do artigo de Rothman e cols, ENTIS examinou os produtos das gestações de uma coorte de mulheres, seguidas durante alguns anos pelo 11 serviços de informação teratológica e que haviam consumido doses superiores a 10.000 UI (3.000 µg de ER) de suplementos de vitamina A, antes do septuagésimo dia da gestação. Estes resultados foram comparados aos de duas coortes de referência, uma composta de mulheres às quais se teria administrado suplementos de vitamina A além do septuagésimo dia de gestação e outro, de mulheres que haviam recebido substâncias não teratogênicas. Informações detalhadas sobre os suplementos administrados foram coletadas diretamente junto às mulheres no decurso de consultas destinadas a avaliar os riscos. Um questionário de uma pesquisa orientado para os resultados das gestações, foi encaminhado, por correio ou por entrevista telefônica, às mulheres que deram à luz bebês com anomalias craneofaciais ou médicos que as acompanharam nas duas a oito semanas seguintes às datas previstas para o parto.

Na coorte das 302 mulheres que receberam 10.000 UI ou mais antes do 70º dia de gestação, 10 dentre elas (i.é, 3,3%) deram à luz bebês com anomalias, enquanto esta proporção foi de 6 para 113 (5,3%) na coorte das mulheres que receberam estas mesmas quantidades após o 70º dia. Um só caso todavia, deveu-se ao fato de ter sido atingida a crista neural e foi observado no grupo de mulheres que receberam uma dose de 100.000 UI (30.000 µg de ER) após o 70º dia da gestação. O número de anomalias congênitas registrado em cada um dos grupos não apresentava nenhuma diferença significativa. Além disso, não foi possível estabelecer relações entre um aporte aumentado de vitamina A e abortamentos espontâneos ou provocados. É preciso notar, no registro europeu, a ausência de registro das anomalias atribuíveis a um aporte em vitamina A superior a 10.000 UI (3.000 µg de ER). Este estudo, todavia, baseia-se numa amostra insignificante para confirmar ou anular, com segurança, os resultados do estudo de Rothman e cols.

Resumo das discussões

Dispõe-se de poucas informações sobre os valores de vitamina A que não apresentam nenhum perigo para mulheres que recebam doses semanais ou mensais, em diferentes estágios da gestação. Os consultores concluíram que não se poderia por em dúvida a inocuidade de doses diárias de 10.000 UI (3.000 pg de ER), atualmente recomendadas para as mulheres em idade fértil, durante toda a gestação. Reconheceram, também, que após o primeiro trimestre era menos arriscada a administração de doses superiores a 10.000 UI de vitamina A préformada ou de ácido retinóico. Ressaltaram, ainda, que é necessária cautela em virtude de alguns dados preliminares de observações na espécie humana referirem ligeiras anomalias do funcionamento do sistema nervoso central (por exemplo, problemas de fala, de linguagem, testes orais de QI) após uma exposição ao ácido 13-cis retinóico durante o período de desenvolvimento do feto. Estas observações, que devem ser analisadas, poderiam levar a prolongar o período de exposição passível de efeitos tóxicos além do primeiro trimestre da gestação.

Os efeitos de uma suplementação podem ser diferentes conforme as mulheres estejam bem ou mal nutridas, ou ainda, que as vitaminas sejam provenientes de um suplemento concentrado ou de uma fonte alimentar. Os consultores ressaltaram que, segundo dados recentes, o risco de concentração elevada de metabólitos no sangue era menos elevado com a utilização da vitamina A existente em grande quantidade em certos alimentos, como o fígado animal, do que nos suplementos.(4) Estas conclusões, ainda por confirmar, corroboram as recomendações atuais a favor de uma melhora sem risco do status de vitamina A das gestantes por meio do regime alimentar, e principalmente, do fígado animal, quando isto pode ser viabilizado no âmbito de um programa.

Com base nos dados disponíveis, os consultores concluíram pela ausência de risco teratogênico com a suplementação de vitamina A préformada na dosagem de 10.000 UI (3.000 µg de ER) administrada às gestantes, cujo consumo habitual seja inferior aos aportes recomendados. Não se justifica, entretanto, uma suplementação diária com dose superior a 8.000 UI (2.400 pg de ER) para gestantes que recebem, habitualmente, doses de vitamina A equivalentes ou superiores aos aportes recomendados (800.µg de ER). Uma suplementação semanal de 25.000 UI (7.500 pg de ER) administrada às mulheres cujos aportes habituais em vitamina A são insuficientes, não deveria produzir picos de concentração sanguínea de metabólitos acima dos níveis fisiológicos ou exceder o potencial de reservas nos tecidos.

Determinantes do retorno da fecundidade

Do ponto de vista de um programa, a administração periódica de doses elevadas de suplementos de vitamina A préformada às mulheres carentes de vitamina A e às crianças por elas amamentadas, deve ocorrer durante um período definido da gestação ou do aleitamento, considerado como "seguro", durante o qual estas mulheres têm contato com os serviços de saúde. É por isso importante conhecer e listar os determinantes da infecundidade do pós-parto e os indicadores práticos disponíveis que permitem avaliar o risco da volta da fecundidade. Os aspectos importantes estão, resumidamente, apresentados a seguir.

Determinantes fisiológicos do retorno da fecundidade após o parto e duração da infecundidade ligada à lactação nos países em desenvolvimento (Dr. Kathy I. Kennedy e Dr. Alan S. McNeilly)

A infecundidade ligada à lactação é devida ao estímulo neuroendócrino provocado pela sucção. A sucção afeta a atividade ovariana inibindo a produção do hormônio de liberação da gonadotrofina (CNRH) no

hipotálamo e aumentando a sensibilidade do hipotálamo e da hipófise aos efeitos negativos do estradiol. À medida que a sucção diminui, esta inibição vai desaparecendo pouco a pouco, a secreção intermitente de GNRH hormônio luteinizante (LH) retorna progressivamente e finalmente, reaparecem os efeitos positivos do estradiol que são necessários para produzir a secreção do LH pré-ovulatório. O mecanismo da sucção desempenha um papel essencial na manutenção do bloqueio da liberação de gonadoliberina e do estado de infecundidade que dele resulta.

O reaparecimento das primeiras regras após o parto constitui uma indicação muito clara da volta da atividade ovariana, do retorno da fecundidade e da necessidade de utilizar um método de contracepção se se quer evitar uma nova gravidez. Durante o período de amenorréia ligada à lactação não há, por regra, nenhuma menstruação. Todo sangramento, qualquer que seja, é provocado por uma falta da sustentação esteróidica do endométrio uterino após um período de exposição a uma secreção aumentada de esteróides. Consequentemente, toda perda de sangue durante o período de aleitamento indica a retomada da atividade ovariana ou, mais precisamente, o fim de um período de secreção de esteróides pelo ovário. Na ausência da ovulação, não há corpo amarelo, secreções de progesterona e, por consequência, término da produção de progesterona a qual provoca as perdas de sangue menstrual, se bem que perdas de sangue com duração menor que a normal possam se produzir após o desaparecimento do estradiol. Se a primeira ovulação precede a primeira menstruação durante o período de aleitamento, ela está geralmente associada a um funcionamento anormal do corpo amarelo assim produzido, no qual, a secreção de progesterona é insuficiente para manter uma gestação.

O Consenso de Bellagio foi adotado, em 1988, com base em dados relativos ao reaparecimento da fecundidade provenientes de 13 estudos prospectivos realizados em oito países. Com base nos termos deste consenso, o efeito do espaçamento dos nascimentos é maior quando o lactente é alimentado "exclusivamente" ou quase exclusivamente ao seio e que, por consequência, a mãe permanece amenorréica; quando estas duas condições estão preenchidas, o aleitamento assegura uma proteção de mais de 80% contra a gravidez durante os seis meses seguintes ao nascimento. Estudos clínicos prospectivos foram realizados para testar os indicadores definidos no Consenso de Bellagio, que utilizou o método de contracepção pela amenorréia ligado à lactação no planejamento familiar. Estes estudos foram realizados em mulheres que utilizavam ativamente este método de contracepção. Eles mostraram que a taxa média de concepção no fim dos seis primeiros meses do pós-parto era efetivamente inferior a 2% nas mulheres amenorréicas que mantinham aleitamento materno exclusivo.

Um estudo prospectivo foi feito pela OMS em mais 4.000 mulheres, em sete países para avaliar a incidência das práticas de aleitamento sobre o retomo de partos. Não se tratou de um estudo dirigido às mulheres que utilizavam o método da contracepção ligado à amenorréia da lactação, entretanto, permitiu estabelecer que a taxa de gravidez era inferior a 1% ao final de seis meses, nas mulheres lactantes que estavam sempre amenorréicas, independentemente da quantidade de alimentos complementares que davam a seu lactente.

Decidiram, pois, numa reunião posterior, em 1995, que o Consenso de Bellagio tinha sido claramente confirmado pelas pesquisas prospectivas posteriores.

Diversos fatores associados ao estímulo exercido pelo aleitamento, foram identificados como capazes de influir na duração do período de infecundidade ligada à lactação. Alguns, dentre eles, são característicos do lactente, tais como seu estado de saúde (aí compreendidas sua idade gestacional no nascimento, seu peso e seu estado nutricional) e a intensidade da sucção. Os fatores relativos à mãe são a idade, a paridade, a origem étnica, a profissão e diversos aspectos psicológicos, ambientais e sócio-econômicos. O estado nutricional

da mãe influi também sobre a infecundidade relacionada a lactação, mas atua provavelmente repercutindo no estímulo à sucção.

Já estão disponíveis dados retirados das pesquisas de demografia e saúde (DHS) realizadas em 47 países, relativos à porcentagem de mulheres que amamentavam ainda seu filho em estágios cada vez mais avançados do pós parto. Este tipo de informação permite avaliar melhor o risco de gravidez, nos países em desenvolvimento. Os dados por região apresentados no Quadro 2 ilustram a diversidade das situações encontradas em cada país, e mesmo no interior de uma região.

Quadro 2 – Faixas de porcentagens de mulheres que ainda amamentam, não tem regras, praticam abstinência ou não estão suscetíveis de engravidar, por regiões, e por período do pós parto

	Aleitamento	Amenorréia	Abstenção	Ausência de risco de gravidez
2 a 3 meses após o nascimento				
África subsahariana	87-100	73-93	12-93	84-99
Ásia/Oriente Próximo/ África do Norte	81-99	57-81	10-75	62-91
América Latina	61-96	46-90	23-55	53-93
4 a 5 meses após o nascimento				
África subsahariana	86-100	67-90	13-82	75-95
Ásia/Oriente Próximo/ África do Norte	76-100	40-63	1-38	42-68
América Latina	45-95	19-82	8-35	32-85
6 a 7 meses após o nascimento				
África subsahariana	75-99	53-82	7-75	70-88
Ásia/Oriente Próximo/ África do Norte	69-99	22-62	1-24	25-65
América Latina	35-95	8-67	10-24	15-73

Dados observados no curso de estudos clínicos prospectivos e apresentados na tabela 3, indicam a influência do aleitamento sobre a duração da amenorréia ligada à lactação. É na África subsahariana que se observaram, de modo geral, os mais longos períodos, tanto de aleitamento quanto de amenorréia ligada à lactação. Em nenhum país desta região, com efeito, a duração média do aleitamento foi inferior a 17 meses ou a de amenorréia ligada a lactação inferior a 8 meses. A América Latina é a única região do mundo que tem mostrado períodos médios de aleitamento inferiores a um ano. Entretanto, há certamente subgrupos de mulheres nos quais a duração do aleitamento, assim como o período de infecundidade, é particularmente longo em todos os países.

A importância do estímulo exercido pela amamentação ao seio, que é necessário para provocar uma infecundidade, parece variar consideravelmente. Um método prático de avaliar a capacidade natural de uma mulher a responder ao estímulo exercido pelo aleitamento é calcular a duração de sua amenorréia anterior ligada à lactação, o que, evidentemente só é possível para aquelas que já amamentaram alguma vez.

Conclui-se dos estudos clínicos sobre infecundidade ligada à lactação, assim como, dos dados provenientes dos estudos demográficos e de saúde - DHS, que as estratégias de suplementação de vitamina A deveriam variar de uma região para outra e de um país para outro, em função da duração da amenorréia ligada à

lactação ou do período de pós-parto caracterizado pela ausência de risco de gravidez. No quadro de uma estratégia regional ou nacional, deve-se assegurar junto com a suplementação de vitamina A orientações às mulheres a respeito da oportunidade de utilizar um método de contracepção antes ou no fim exato do período em que elas estão protegidas pela amenorréia ligada à lactação.

Quadro 3 – Duração média de aleitamento, amenorréia, abstinência e ausência de risco de gravidez, por região.

Área geográfica	Aleitamento	Amenorréia	Abstenção	Ausência de risco de gravidez
África subsahariana	17-28 meses	8-17 meses	1-19 meses	13-22 meses
Ásia/Oriente próximo/ África do Norte	12-36+ meses	4-10 meses	1-4 meses	4-11 meses
América Latina	4-18 meses	3-12 meses	2-5 meses	3-15 meses

Estudo multicêntrico apoiado pelo Programa Especial de Pesquisa e Treinamento em Reprodução Humana - PEPTRH

Os consultores examinaram os resultados não publicados de um estudo multicêntrico realizado em sete países: Austrália, Chile, Guatemala, Índia, Nigéria e Suécia, sobre as relações entre as práticas de aleitamento e a duração da amenorréia ligada à lactação, tendo sido registradas importantes diferenças entre um país e outro. Excetuando-se as diferenças, foram listados dez fatores que pudessem ter uma grande influência na duração da amenorréia, dos quais sete eram característicos da alimentação do lactente e os três últimos estavam relacionados à paridade, ao índice de massa corporal e à frequência das doenças infantis. Em todos os centros observou-se uma relação estreita entre a duração da amenorréia ligada à lactação quando relacionada à amamentação da criança anterior. Entre a coorte de mulheres que já amamentaram uma criança, os períodos médios de amenorréia se situaram entre 122 dias (na Índia) e 282 dias (na China).

As taxas médias de concepção acumuladas no decorrer do período de aleitamento e da amenorréia ligada à lactação (determinadas conforme os indicadores fornecidos pelas mulheres) foram para o conjunto dos centros de 0,12 (95% IC = 0,0 – 0,3) até 3,5 meses do pós-parto e de 0,8% (95% IC = 0,2 – 1,4) aos 6 meses após o parto.

Dados do programa de pesquisas de demografia e de saúde (DHS) sobre o risco de concepção

Os dados provenientes das pesquisas de demografia e saúde realizadas pelo DHS em 27 países foram avaliados numa perspectiva diferente, objetivando determinar a existência de risco de concepção após um nascimento, em função do regime alimentar. Três abordagens têm sido utilizadas para analisar os dados:

- o intervalo entre dois nascimentos próximos, partindo do fato de que uma gestação dura nove meses;
- a elaboração de tabelas de probabilidade de concepção segundo se a mulher amamenta ou não;
- o risco de gravidez.

Cada método tem suas imperfeições, mas as inexatidões tem sido consideradas como erros clássicos. O exame dos dados obtidos a partir destes diferentes pontos de vista revelou que o cenário mais otimista de aleitamento exclusivo e completo comportava um risco de concepção de cerca de 2% desde o terceiro mês do pós-parto. Os consultores afirmaram que este risco não equivalia à probabilidade de concepção, isto é,

que numerosos fatores fisiológicos e sociais podem reduzir a probabilidade de uma concepção em seguida à primeira ovulação após o parto. Por exemplo, aproximadamente 80% das primeiras ovulações que seguem o parto não permitem uma gestação viável, mesmo em casos de concepção, além do que o período de abstinência sexual após o parto é, às vezes, prolongado por razões culturais.

Estudo dos dados da experiência num país

Bangladesh, no contexto de um estudo realizado na população, ofereceu um exemplo de análise da situação e de avaliação da duração do período de não fecundidade após o parto. Em Bangladesh, com uma população de 120 milhões de habitantes e uma taxa de mortalidade infantil de cerca de 78 por mil nascidos vivos, 40% das crianças nascem com baixo peso. A taxa de utilização de meios contraceptivos é de 46% nas mulheres casadas (sendo a idade média do casamento de 18,3 anos) a duração média do aleitamento ao seio é de 28,6 meses e a de amenorréia do pós-parto de cerca de 12 meses. Um estudo de dados coletados longitudinalmente sobre o retorno de partos na região de Matlab, confirmou uma diminuição do risco de retorno da fecundidade nas mulheres, cujos filhos eram amamentados exclusivamente ao seio. Para as mulheres lactantes, o risco global de concepção era de 4 para 10.000 após o 6º mês do pós-parto. Pelo contrário, entre as mulheres que cessaram bruscamente o aleitamento ao seio, a maioria pela morte da criança, a probabilidade cumulativa de concepção era de 3 para 1.000. Conseqüentemente, o retorno da fecundidade era muito mais rápido quando o aleitamento ao seio era bruscamente interrompido nos primeiros meses seguintes ao nascimento. As conclusões experimentais examinadas no documento de base, encontram-se assim confirmadas na prática.

Resumo das discussões

Os consultores reconheceram que de acordo com os dados disponíveis, a sucção serve para desencadear o mecanismo que retarda a volta da fecundidade. A utilização de substitutos do leite materno ou de uma alimentação complementar influi no retorno da fecundidade à medida que reduz o estímulo provocado pela sucção. Nas sociedades ricas, as mulheres recorrem frequentemente a uma alimentação "complementar" para alimentar seu bebê como substituto do leite materno, o que diminui a intensidade da sucção exercida e provoca o retorno precoce da fecundidade. As mulheres mais comodistas recorrem, às vezes, a uma alimentação mista. Entretanto, a intensidade da sucção não é necessariamente reduzida por esse motivo.

A influência do aleitamento exclusivo ou quase exclusivo (com pequenos aportes de complementos de baixas calorias) sobre o prolongamento do tempo da infecundidade está confirmado por estudos realizados com amostras da população em vários tipos de comunidades. Se bem que os três indicadores definidos pelo Consenso de Bellagio como associados a um risco de gravidez inferior a 2%, tais como amenorréia, os seis primeiros meses do pós-parto e um aleitamento exclusivo ou quase exclusivo, representem linhas diretoras confiáveis para a população, não existe nenhum indicador de infecundidade utilizável com segurança no campo individual. Assim, o risco individual é pequeno se a lactante obedece as recomendações de Bellagio. Estas linhas diretoras devem pois ser consideradas como indicadores simples que podem ser utilizados por agentes de saúde nos setores onde a carência em vitamina A é endêmica, a fim de ajudar as mulheres em idade fértil que deveriam receber uma suplementação de vitamina A em dose elevada, mas não consultam os serviços de saúde senão após o segundo ou terceiro mês do pós-parto.

Para as mulheres que não amamentam seu filho, não há quase dados a partir dos quais seja possível proceder a uma estimativa do período de infecundidade do pós-parto. Se um intervalo de 5-10 semanas é normalmente necessário para o retorno da fecundidade, a primeira ovulação pode se produzir 27 dias após o parto. O ciclo que apresenta uma ovulação precoce deste tipo, pode eventualmente apresentar características normais.

Repercussões para as políticas e os programas

Os consultores definiram quatro estratégias possíveis para administração de suplementos de vitamina A por meio de programas de saúde pública, com o objetivo principalmente de melhorar o status vitamínico A do lactente antes dos 6 meses de idade e, assim, garantir uma proteção contra a morbidade e a mortalidade além desta idade. Estas diferentes estratégias, para cada uma das quais é preciso ainda definir a posologia e o ritmo de administração adequados, a fim de evitar todo risco, estão descritas a seguir:

1. Suplementação materna durante a gestação no caso de mulheres que consomem habitualmente doses de vitamina A superiores ou inferiores aos aportes recomendados, nos 60 primeiros dias seguintes à concepção ou após 60 dias.
2. Suplementação da mãe durante os seis primeiros meses do pós-parto.
3. Suplementação direta do lactente antes dos seis meses.
4. Suplementação simultânea da mãe durante o período de infecundidade do pós-parto e do lactente antes de seis meses.

Foram constituídos grupos de trabalho a fim de examinar cada uma destas estratégias e chegar a um consenso sobre a posologia e a frequência da administração que não apresentasse nenhum risco — de modo que políticas e programas possam ser elaborados sem necessitar de pesquisas suplementares — e determinar as pesquisas que devem ser feitas antes de modificar as recomendações atuais. O alerta relativo às recomendações e às pesquisas que parecem necessárias para cada uma destas estratégias estão apresentadas a seguir.

Recomendações quanto à posologia e à frequência da administração

1. Suplementação materna durante a gestação

(Seja durante os 60 dias que se seguem à concepção, quando existe um risco de teratogenicidade, seja após um intervalo de 60 dias após a concepção para as mulheres que consomem habitualmente doses de vitamina A superiores ou inferiores aos aportes recomendados).

Para as gestantes, independentemente de seu status vitamínico A, a dose diária máxima recomendada durante toda a duração da gestação é de 10.000 UI (3.000 rg de ER).

Quando a carência em vitamina A é endêmica, nas crianças em idade pré-escolar e a alimentação da mãe é carente em vitamina A, pode-se dizer que é benéfico para a saúde da mãe e do feto em desenvolvimento, com um pequeno risco de efeitos indesejáveis para um e para outro, administrar:

- um suplemento diário de 10.000 UI de vitamina A, no máximo (3.000 µg de ER), não importa em qual estágio da gestação;
- uma suplementação semanal de 25.000 UI de vitamina A, no máximo (8.500 rg de ER). Com relação a isto:
- uma dose única superior a 25.000 UI não é recomendada, especialmente entre o 15° e o 60° dia seguinte à concepção (dia 0);
- além do 60° dia seguinte à concepção, os efeitos benéficos da administração de uma dose única superior a 25.000 IU são discutíveis. Admite-se que todo risco de toxicidade não teratogênica para o desenvolvimento do embrião diminui com a evolução da gestação. No caso da gestante

que talvez não se consulte senão uma vez durante toda a gravidez, devem ser avaliadas as possíveis vantagens da melhoria do status vitamínico A e os riscos potenciais de consequências adversas da administração de uma suplementação (em função do avanço da gravidez).

Quando os aportes habituais em vitamina A são, pelo menos, mais de três vezes superiores aos aportes recomendados (cerca de 8.000 UI ou 2.400 µg de ER) não está provado que a administração de suplementos apresente vantagens. Pelo contrário, o risco potencial de efeitos secundários aumenta com doses mais elevadas — superiores a 10.000 UI — se a pessoa tem o hábito de consumir suplementos.

2. Suplementação materna durante os seis primeiros meses do pós parto

(Suplementação com dose única superior a 25.000 UI e habitualmente da ordem de 200.000, durante o período de infecundidade do pós parto, para as mães que vivem em regiões onde a carência de vitamina A é endêmica)

Em nível de população

Para as mães que não amamentam seu filho, recomenda-se a administração de uma suplementação com dose maciça durante os 28 primeiros dias (4 semanas ou 1 mês) do pós-parto, uma vez que não apresenta nenhum risco. De fato, se o risco de concepção neste estágio é mal conhecido, o retorno da fecundidade não se produz geralmente antes de cinco a dez semanas. Além de seis semanas, conseqüentemente, as mães que não amamentam seu bebê não deveriam receber mais de 10.000 UI por dia. Recomenda-se a suplementação direta de 50.000 UI (15.000 tg de ER) como o método mais seguro para responder às necessidades do lactente até 6 meses de idade que não é amamentado ao seio e não recebe substitutos do leite materno enriquecidos.

Para as mães que amamentam seus filhos sugere-se uma suplementação com dose maciça durante os 60 primeiros dias (8 semanas ou 2 meses) do pós parto. Isto será benéfico também para os bebês que elas amamentam porque encontrarão uma quantidade maior de vitamina A no leite materno. O risco de gravidez está ligado ao retorno do ciclo menstrual da mãe lactante. Desde o retorno das regras ela é considerada como fecunda. Se as regras não reapareceram, o risco de gravidez aumenta depois de 60 dias e pode, em certos casos, atingir 1 a 2% após o sexto mês do pós-parto. Em algumas regiões de altíssimo risco (por exemplo quando a prevalência de sintomas clínicos de carência em vitamina A nas mães é elevada), onde a porcentagem de contatos com os serviços de saúde é alta entre a 8ª e a 12ª semana o risco inerente ao prolongamento da suplementação maciça da 8ª até a 12ª semana (quando a taxa estimada de concepção se situa em torno de 2.8%) pode ser compensado pelas importantes vantagens que isto apresenta para a mãe (supressão dos sintomas) e para a criança alimentada ao seio (aportes aumentados em vitamina A pelo leite materno e, conseqüentemente, maior probabilidade de diminuição do risco de mortalidade).

Para casos individuais

No caso das mães que não amamentam seu bebê, deve ser administrada uma suplementação nos 28 primeiros dias que seguem o parto; pode-se administrar, também, uma suplementação direta ao lactente.

Para as mães que amamentam seu filho

- se elas utilizam um método de contracepção confiável, a suplementação pode ser administrada a qualquer momento;
- se elas que praticam a abstinência durante o pós-parto, administrar uma suplementação a qual-quer momento;
- se as regras não reapareceram, administrar uma suplementação durante os seis primeiros meses do pós-parto;

- se o ciclo retornou, administrar uma suplementação à mãe no momento da próxima menstruação (que indica que não houve concepção) ou à criança.

3. Suplementação direta do lactente antes dos seis meses de idade

(Nas regiões onde a carência de vitamina A é endêmica)

Não há provas suficientes das vantagens de uma suplementação direta aos bebês alimentados ao seio antes da idade dos seis meses. Estão sendo realizados estudos para tentar comparar as vantagens e os riscos da administração de uma dose única de 50.000 UI (15.000 µg de ER) no nascimento ou logo após, ou de várias doses de 25.000 UI (7.500 µg de ER).

Convém administrar aos bebês que não são amamentados ao seio e não recebem substitutos do leite materno enriquecidos, uma suplementação de 50.000 UI, de preferência próxima aos dois meses ou de qualquer modo, antes dos seis meses de idade.

Pode-se, também, administrar duas doses de 25.000 UI com um intervalo de um mês ou mais.

4. Suplementação simultânea da mãe durante o período de infecundidade do pós-parto e do lactente antes dos seis meses de idade

Não se dispõe no momento de informações suficientes para formular recomendações definitivas para os programas, quanto aos inconvenientes e às vantagens deste tipo de suplementação para os lactentes. Atualmente está sendo realizado um estudo em três países, com o apoio da OMS, para tentar esclarecer a questão e os seus resultados estariam disponíveis no decorrer do próximo ano.

Necessidades no campo de pesquisa

1. Suplementação direta do lactente

Estudo comparativo dos efeitos da administração de uma dose única de 50.000 UI antes das seis semanas e da administração de doses múltiplas (de 25.000 ou 50.000 UI) conforme as datas do calendário de vacinação, nas idades aproximadas de 6, 10 e 14 semanas.

Resultados a avaliar:

- Redução da mortalidade e da morbidade e status vitamínico A.

2. Suplementação direta da mãe até a 9ª semana do pós-parto (durante mais tempo na ausência do risco de gravidez)

Efeito de uma suplementação materna com dose maciça (de 200.000 a 300.000 UI) sobre a redução da mortalidade e da morbidade infantis até a idade de 3 anos e sobre o status vitamínico da mãe.

Resultados a avaliar:

- efeitos agudos na mãe, taxa de retinol e de metabólitos do retinol no soro e no leite;
- efeitos a longo prazo sobre a mortalidade, a morbidade e o status vitamínico A do lactente até a idade de 3 anos e da mãe;
- efeitos do desmame parcial ou da suspensão do aleitamento sobre a morbidade, a mortalidade e o status vitamínico A, logo no reinício do período fértil.

3. Suplementação direta da mãe e do lactente (os consultores observaram que este protocolo apoiado pela OMS era atualmente utilizado em três países)

Efeito da administração de 200.000 de vitamina A à mãe antes da nona semana do pós-parto e de 25.000 UI ao lactente em datas correspondentes às do calendário vacinal, isto é, aproximadamente com 6, 10 e 14 semanas.

Resultados a avaliar:

- Mortalidade/morbidade infantis até a idade de 3 anos e status vitamínico A do lactente, da criança e da mãe.

4. Análise comparativa dos riscos e das vantagens:

- Estudo comparativo dos efeitos benéficos da administração de uma dose de 200.000 UI de vitamina A à mãe no momento do nascimento sobre a redução da mortalidade no nascimento, com 2 meses e com 4 meses de idade (acompanhando, se possível, a criança até a idade de 3 anos) e da administração de uma suplementação ao lactente exclusivamente após os 6 meses de idade;
- Efeitos benéficos sobre a mãe em termos de redução da incidência das diarreias e da cegueira noturna.

5. Estudos farmacocinéticos da administração de vitamina A préformada e de metabólicos de ácido retinóico a mulheres não grávidas, vivendo em regiões onde a carência de vitamina A é endêmica e onde os aportes são claramente insuficientes:

- Doses diárias de 10.000 UI;
- Doses semanais de 25.000 UI.

6. Estudos sobre a psicologia do desenvolvimento de crianças que foram expostas no útero a doses de vitamina A préformada superiores ou iguais a 25.000 UI, e de crianças expostas a doses semanais de vitamina A (25.000 UI) por meio do leite materno. Embora estas pesquisas acarretem grandes dificuldades do ponto de vista metodológico, estes resultados são necessários para poder recomendar a administração sistemática de doses diárias superiores a 10.000 UI ou semanais superiores a 25.000 UI, em todas as fases da gestação. Os resultados dos estudos em andamento sobre o comportamento teratogênico do ácido 13-*cis* retinóico no homem, permitirão selecionar um arsenal de ferramentas de experimentos para utilizar em tais pesquisas.

7. Nos países em que o status vitamínico A é satisfatório, elaboração de sistemas de supervisão da concentração em vitamina A dos alimentos que são particularmente ricos (fígado animal) e dos riscos associados de hipervitaminose no organismo humano e dos efeitos teratogênicos para a gestante.

8. Pesquisa exploratória para elaborar um novo tipo de suplemento apresentando características de absorção interessantes tais como as que são indicadas para alimentos como o fígado, isto é, uma absorção retardada com taxas reduzidas de metabólitos retinóides teratogênicos.

9. Estudo dos fatores maternos que otimizam o transporte da vitamina A no leite materno (p. exemplo efeitos de outras carências em nutrientes ou afecções e concentrações de vitamina A na glândula mamária em relação às taxas sanguíneas).

10. Importância e duração da concentração de metabólitos do ácido retinóico no leite materno consecutivas a uma suplementação materna com doses maciças.

Pontos de contato com os serviços de saúde

É muito útil dispor de dados, por país, concernentes aos contatos entre as mães, acompanhadas de seus bebês e aos serviços de saúde, assim como, sua cobertura, para possibilitar a escolha de programas adequados de suplementação. Os dados reunidos pelo "Programa Materno Infantil/Maternidade Sem Risco" serviram

de base às estimativas globais apresentadas no Quadro 4, para as porcentagens de consultas pré-natais, de partos feitos em domicílio ou em meio medicalizado com ou sem a presença de uma parteira qualificada.

Quadro 4 – Estimativa mundial da porcentagem de partos precedidos de consultas pré-natais, local do parto e nível de formação das parteiras

Regiões geográficas	Nascimento (em milhões)	Consulta Pré-natal(%)	Local do parto		
			No meio médico (%)	Em domicílio (%)	
				Parteira qualificada	Parteira não qualificada
Mundo	141	64	44	16	40
Países mais desenvolvidos	15	98	95	4	1
Países menos desenvolvidos	126	59	37	18	45
Ásia	83	57	33	23	44
África	31	59	34	21	45
América Latina	12	72	66	10	24

Informações suplementares sobre os partos realizados por um profissional de saúde (médico ou enfermeira), as consultas de lactentes com menos de dois meses de idade e os contatos com a mãe e o bebê nas oito semanas que se seguem ao parto figuram nas pesquisas DHS para 27 países. Estes dados estão apresentados de maneira esquemática, por região, no Quadro 5.

Quadro 5 – Estimativa dos contatos com os serviços de saúde desde o nascimento até a nona semana do pós-parto em 27 países, por região

Região	Profissionais de saúde (%)			Idade <2 meses na vacinação	Contato nas 8 semanas que seguem ao parto
	Médico	Enfermeiro	Total	%	%
África (14 países)	6,2 (0,3-14,1)	34,3 (10,0-56,4)	40,5	33,0 (19,2-59,9)	59,1 (23,0-79,8)
América Latina (6 países)	42,0 (10,5-70,9)	17,2 (3,2-31,9)	59,2	25,7 (13,9-40,0)	75,8 (52,3-94,7)
Sudeste da Ásia (Indonésia)	5,1	30,1	35,2	7,9	39,7
Europa (Turquia)	33,7	42,2	75,9	13,1	78,8
Mediterrâneo oriental (4 países)	25,5 (5,9-50,3)	16,3 (7,2-37,0)	41,8	17,8 (2,8-43,2)	55,5 (31,9-88,1)
Pacífico Ocidental (Filipinas)	26	26,8	52,8	17,2	59

Cenários genéricos para populações que necessitam de uma suplementação

As informações sobre os contatos, embora limitadas, permitem ajudar a elaborar cenários padrão para facilitar a planificação dos programas. Os cenários apresentados no Quadro 6 não estão propostos senão como sugestões. É necessário analisar a situação própria de cada país antes de decidir qual o programa mais adequado.

Quadro 6 – Sugestões para determinar o programa de suplementação com vitamina A adaptado a determinado país

	Tipo de situação *					
	1	2	3	4	5	6 criança não alimentado ao seio
Jovem	semanal/ mensal	-	-	-	-	-
Primeira visita pré-natal (mãe)	diário/ semanal	-	-	diário/ semanal	-	-
Maleta (kit) de parto (mãe)	200.000 UI no parto	-	200.000 UI no parto	-	-	-
Primeiro contato após o parto	-	-	-	200.000 UI à mãe lactante no decorrer dos dois primeiros meses seguintes ao parto	-	50.000 UI ao lactente
Contato BCG antes do segundo mês	-	200.000 UI à mãe	-	-	25.000 UI ao lactente	-
Administração do DPT1 à criança e terceiro contato	25.000 UI	25.000 UI	25.000 UI	25.000 UI	25.000 UI	25.000 UI (em vez de uma dose única maciça)
Suplementação sistemática à criança antes dos 6 meses de idade com intervalos de 4 a 6 meses	100.000 UI aos 6 meses de idade 200.000 UI de um ano em diante	100.000 UI aos 6 meses de idade 200.000 UI de um ano em diante	100.000 UI aos 6 meses de idade 200.000 UI de um ano em diante	100.000 UI aos 6 meses de idade 200.000 UI de um ano em diante	100.000 UI aos 6 meses de idade 200.000 UI de um ano em diante	Primeira administra- ção aos 12 meses de uma dose de 200.000 UI
Contato de vacinação antirubéola (na falta de uma suplementação sistemática)	25.000 UI	25.000 UI	25.000 UI	25.000 UI	100.000 UI	100.000 UI

* Exemplos de situações encontradas em regiões onde a carência de vitamina A é endêmica

1. Situação "ideal", isto é, o mais completo de todos os programas de suplementação recomendados (início precoce numa mulher em idade de procriar, acompanhada durante a gestação e suplementação do lactente durante a primeira infância e os anos em que a criança é vulnerável).

2. Aleitamento ao seio e suplementação associada ao programa de vacinação.
3. Preferível no segundo tipo de situação se "kits" de parto estão disponíveis, porque se obteria, sem dúvida, uma melhor cobertura.
4. Boa alternativa de solução, porque atende a mãe durante o início da gestação e durante os primeiros anos de vida da criança.
5. Suplementação associada unicamente à vacinação e centralizada no lactente. A mãe não é coberta, mas é a situação mais freqüente em numerosos países em de:envolvimento.
6. Uma situação delicada na qual uma suplementação de doses associadas às vacinações deve ser administrada à criança no primeiro contato.

Referências

1. Buss et al. *Human & Experimental Toxicology*, 1994, 13:33-43.
2. Wiegand W. Hartman S. Wyss. *Endogenous concentrations of retinoids in pregnant females and their relevance for the risk assessment of vitamin A*. Presentation at the Symposium on Pharmacokinetics/ Pharmacodynamics in the Developing System and Impact on Risk Assessment, Little Rock, AR, April, 1996.
3. Rothman et al. *New England Journal of Medicine* 1995, 333:1369-1373.
4. Buss et al., op. cit.

Lista de participantes

Dr. Christopher J. Bates

Head of Micronutrient Support Facility
MRC Dunn Nutrition Unit
Milton Road
GB-Cambridge CB4 1XJ
Tel: 44-1223-426-356
Fax: 44-1223-426-617
e-mail: chris.bates@mrc-dunn.cam.ac.uk

Dr. Véronique Braesco

Chargée de Recherche
Responsable équipe "vitamine"
Institut National de la Recherche
Agronomique

(INRA)
CRNM — BP 321
58 rue Montalembert
63009 Clermont-Ferrand
France

Tel: 33 73 60 82 70
Fax: 33 73 60 82 72

Dr Anna Coutsoudis

Senior Scientist
University of Natal Medical School
Department of Paediatrics and Child Health
P. O. Box 17039
Congella 4013
South Africa
Tel: 27 31 260 4489
Fax: 27 31 260 4388
e-mail: coutsoud@med.und.ac.za

Dr Luis Andres de Francisco Serpa

Project Director, MCH-FP Project
International Centre for Diarrhoeal Disease
Research Bangladesh
G.P.O. Box No.128
Dhaka, 1000
Bangladesh
Tel: 871-751-60
Fax: 880-2-883 116 or 880-2-886-050
e-mail: andres%cholera @ external. ait. ac.th

Professor Jean-Pierre Habicht

Division of Nutritional Sciences
Savage Hall
Cornell University
Ithaca, NY 14853
USA
Tel: 1-607-255-4419
Fax: 1-607-255-2608 / 607 255 1033
e-mail: JH48@cornell.edu

Dr Najia Hajji

Head of Family Planning
Ministry of Health
Rabat, Morocco
Fax: 212-769.10.82
Or c/o WR - Morocco
Tel: 690 510 Rabat

Dr Kathy L. Kennedy

Maternal and Child Health Research
2201 South Fillmore St.
Denver, CO 80210
USA

Tel: 1-303-758-5494
Fax: 1-303-758-5660
e-mail: kikenne@IBM.net

Dr Edward Lammer

Department of Medical Genetics
Children's Hospital
Oakland, CA 94609-1809
USA

Tel: 510-428-3550
Fax: 510-450-4678
e-mail: cho.dr.ela@c.cho.org

Dr Bo Lánerdal

Professor of Nutrition and Internal Medicine
Department of Nutrition
University of California, Davis
Davis, CA 95616 USA
Tel: 916 752-8347
Fax: 916 752-3564
e-mail: bllonnerda1@ucdavis.edu

WHO/NUT/98.4

Professor Pierpaolo Mastroiacovo

Professor of Preventive and Social Paediatrics
Chief of Birth Defects Unit
Paediatric Unit
Catholic University
Rome, Italy
Tel: 33 81 344 – 370-1905 – 39-6
Fax: 33 81 211 – 370-1904
e-mail: MC8682@mclink.it

Dr Kathleen M. Rasmussen

Associate Professor
Division of Nutritional Sciences
111 Savage Hall
Cornell University
Ithaca, New York 14853-6301
Tel: 1-607-255-2290
Fax: 1-607-255-1033 or 1-607-255-2290
e-mail: kmr5@cornell.edu

Dr Joseph Mulinare

Chief, Prevention Section
Division of Birth Defects and Developmental
Disabilities
Centers for Disease Control and Prevention
4770 Buford Highway
Mail Stop F 45
Atlanta, GA 30307, USA
Tel: 1-770-488-7190
Fax: 1-770-488-7197
e-mail: jxml@cejbddd.em.cdc.gov

Dr Shea Rutstein

Deputy Director
Macro International, Inc., Suite 300
11785 Beltsville Drive
Calverton, Maryland 20705
USA
Tel: 301-572-0950
Fax: 301-572-0999
e-mail: rutstein@macroint.com

Dr Prema Ramachandran

Adviser (Health)
Planning Commission
Government of India
Yojana Bhavan
New Delhi – 110001 India
Tel: 91 11 371 4058
Fax: 91 11 371 7681

WHO Secretariat

Dr F.S. Antezana, Assistant Director-General
Dr G. Clugston, Director, Programme of Nutrition
Dr B. Underwood, Programme of Nutrition
Mrs R. Saadeh, Programme of Nutrition
Mrs E. Ahman, Maternal and Newborn Health/Safe
Motherhood Dr R.J. Guidotti, Maternal and Newborn
Health/Safe Motherhood Dr J. Zupan, Maternal and
Newborn Health/Safe Motherhood Dr H. von Hertzen,
Technology Development and Assessment,
special Programme of Research, Development and Research
Training in Human Reproduction
Dr S. Khanum, Regional Adviser/Nutrition, South-East Asia Regional Office

