

INTERAÇÃO ENTRE SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA A, VACINAÇÃO CONTRA O SARAMPO E MORTALIDADE INFANTIL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de aceite: 02/05/2024

João Luís Veiga Rangel

Universidade de Vassouras
Vassouras- Rio de Janeiro
Link: <http://lattes.cnpq.br/6254143148327101>

Paula Pitta de Resende Côrtes

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro
Link: <http://lattes.cnpq.br/9207835681849532>

RESUMO: A NVAS (Suplementação neonatal de vitamina A) é uma estratégia implementada em países africanos para reduzir a mortalidade infantil, especialmente em áreas com deficiência de vitamina A e carga de doenças infecciosas. No entanto, estudos recentes levantaram preocupações sobre sua interação com a vacinação contra o sarampo (VM), sugerindo efeitos inesperados na resposta imune à VM, especialmente dependente do sexo. A vacinação contra o sarampo é crucial, reduzindo drasticamente as taxas de mortalidade relacionadas ao sarampo e tendo efeitos inespecíficos que diminuem a mortalidade infantil por outras causas, especialmente quando administrada

precocemente. O estudo foi uma revisão integrativa da literatura, foram analisados artigos publicados entre 2013 e 2023, em inglês ou português, foram considerados 1.798 artigos na análise inicial, dos quais 12 foram selecionados com base nos critérios de inclusão, após a exclusão de artigos duplicados e que não se adequavam ao tema abordado. A interação entre a VM e a suplementação de vitamina A está sendo explorada, com resultados variados por sexo. A cobertura vacinal do sarampo ainda é um desafio, especialmente em áreas com sistemas de saúde frágeis, requerendo estratégias como campanhas comunitárias. O papel da vitamina A na modulação da resposta imune às vacinas, incluindo a do sarampo, é complexo e precisa de mais pesquisas. A participação comunitária é fundamental para o sucesso dos programas de vacinação. Em suma, a NVAS, a VM e a suplementação de vitamina A têm implicações significativas na saúde infantil e na eficácia das vacinas, exigindo mais estudos e melhorias nos programas de saúde pública.

PALAVRAS-CHAVE: sarampo; vacina; mortalidade.

INTERACTION BETWEEN VITAMIN A SUPPLEMENTATION, MEASLES VACCINATION, AND INFANT MORTALITY: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: NVAS is a strategy implemented in African countries to reduce infant mortality, especially in areas with vitamin A deficiency and infectious disease burden. However, recent studies have raised concerns about its interaction with measles vaccination (MV), suggesting unexpected effects on the immune response to MV, especially gender-dependent. Measles vaccination is crucial, drastically reducing measles-related mortality rates and having nonspecific effects that decrease infant mortality from other causes, especially when administered early. The study was an integrative literature review, analyzing articles published between 2013 and 2023, in English or Portuguese. 1.798 articles were considered in the initial analysis, of which 12 were selected based on inclusion criteria, after excluding duplicate articles and those that did not fit the topic. The interaction between MV and vitamin A supplementation is being explored, with varying results by gender. Measles vaccination coverage is still a challenge, especially in areas with fragile health systems, requiring strategies such as community campaigns. The role of vitamin A in modulating the immune response to vaccines, including measles, is complex and needs further research. Community participation is essential for the success of vaccination programs. In summary, NVAS, MV, and vitamin A supplementation have significant implications for child health and vaccine efficacy, requiring further studies and improvements in public health programs.

KEYWORDS: measles; vaccine; mortality.

INTRODUÇÃO

A NVAS tem sido implementada em vários países africanos como uma estratégia potencial para reduzir a mortalidade infantil, especialmente em áreas com alta deficiência de vitamina A e carga de doenças (BYBERG S, et al. 2021). A VM, administrada por volta dos 9 meses de idade, é um componente fundamental do Programa Ampliado de Imunização (PAI) e tem sido demonstrada para reduzir a mortalidade relacionada ao sarampo (BENN CS, et al. 2014). No entanto, estudos recentes levantaram preocupações sobre a interação entre NVAS e VM, sugerindo que a NVAS pode ter efeitos inesperados na resposta imune à VM, especialmente de maneira dependente do sexo (JENSEN KJ, et al. 2017).

O sarampo é uma doença altamente contagiosa que continua a ser uma importante causa de morbimortalidade infantil em todo o mundo, especialmente em países de baixa renda (Abu-ELYAZEED R, et al. 2018) (AABY P, et al. 2016). A introdução da vacina contra o sarampo (VM) representou um marco significativo na saúde pública, levando a uma redução drástica nas taxas de mortalidade relacionadas ao sarampo em muitos países (BYBERG S, et al. 2021) (RASMUSSEN SM, et al. 2016).

Estudos recentes têm sugerido que a vacinação contra o sarampo pode ter efeitos benéficos além da prevenção do sarampo em si. Acredita-se que a VM possa ter efeitos inespecíficos que reduzem a mortalidade por outras causas, contribuindo assim para a diminuição geral da mortalidade infantil (VARMA A, et al. 2023) (DO VA, et al. 2017). Esses

efeitos inespecíficos da VM são especialmente pronunciados quando a vacinação ocorre precocemente, antes da idade habitualmente recomendada (MARTINS CL, et al. 2014) (Aaby P, et al. 2014).

A interação entre a VM e outras intervenções de saúde, como a suplementação de vitamina A, também está sendo cada vez mais explorada. Estudos sugerem que a suplementação de vitamina A pode modificar os efeitos da VM na mortalidade infantil, com resultados diferenciados por sexo. Essas interações complexas destacam a importância de considerar o contexto mais amplo da saúde infantil ao implementar programas de vacinação. (SEAL AJ, et al. 2023) (BENN CS, et al. 2014).

Embora a vacinação contra o sarampo seja altamente eficaz, existem desafios significativos na garantia de altas taxas de cobertura vacinal, especialmente em áreas com sistemas de saúde frágeis (FISKER AB, Martins JSD, et al. 2022) (JENSEN KJ, et al. 2017). A falta de acesso às vacinas, a falta de conscientização sobre a importância da vacinação e a hesitação em relação às vacinas são alguns dos principais obstáculos enfrentados pelos programas de vacinação em todo o mundo (BENN CS, et al. 2014).

Diante desses desafios, é essencial que os programas de vacinação continuem a ser fortalecidos e expandidos para garantir que todas as crianças tenham acesso à vacinação contra o sarampo e outras doenças evitáveis por vacinação. Esta revisão destaca a importância contínua da vacinação contra o sarampo na promoção da saúde infantil e destaca a necessidade de abordagens abrangentes e integradas para melhorar a cobertura vacinal em todo o mundo.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura, realizada nos bancos de informações National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). A busca pelos artigos foi realizada utilizando os seguintes descritores: “sarampo”; “vacina”; “mortalidade”, considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As seguintes etapas foram realizadas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição do requisito de admissão e de exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Foram incluídos artigos publicados em um período de 10 anos (2013 - 2023), no idioma inglês e português e artigos do tipo ensaio clínico e estudo clínico randomizado. Foi usado como critério de exclusão, os artigos que acrescentavam outras informações ao tema central e os que não especificamente o tratamento de remimazolam, excluindo também os artigos repetidos e os de revisão de literatura.

RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 1.798 trabalhos analisados, 1.798 foram selecionados da base de dados PubMed, 0 na base de dados LILACS e 0 da base de dados SciELO. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados em um período de 10 anos (2013-2023), resultou em um total de 733 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 77 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 77 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 31 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 12 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

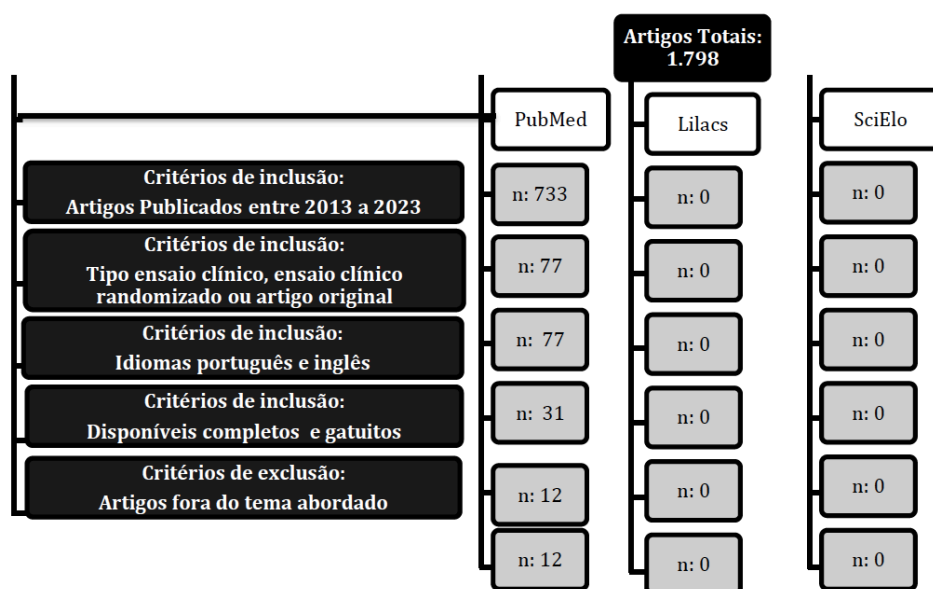


FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed, LILACS e SciELO.

Autor	Ano	Amostra	Resultado
Byberg S, et al.	2021	2.778	A Política de Vacinação contra Sarampo não teve efeito global da mortalidade geral.
Abu-Elyazeed R, et al.	2018	869	A dose de MMR-RIT induziu respostas imunes robustas que não foram inferiores às da MMR II e foi bem tolerada.
Varma A, et al. 2023	2023	18.411	A C-VM não reduziu a mortalidade geral nem a internação hospitalar. Isso pode ser explicado por mudanças nos padrões das doenças.
Aaby P, et al.	2016	6.417	Diferentes intervenções podem interagir com um efeito muito maior do que normalmente se supõe.
Do VA, et al.	2017	1.592	o recebimento precoce da vacina contra sarampo pode melhorar a saúde geral das crianças.

Rasmussen SM, et al.	2016	6.648	imunização com duas doses contra o sarampo pode não apenas diminuir a mortalidade infantil, mas também promover o desenvolvimento.
Fisker AB, Martins JSD, et al.	2022	5.400	Apesar de ser difícil a utilização do imunizante vencido, ele aumenta a cobertura vacinal e melhora a saúde infantil.
Martins CL, et al.	2014	6.417	A vacina precoce contra o sarampo pode trazer grandes benefícios para os padrões de morbidade infantil e os custos de saúde
Aaby P, et al.	2014	300	A mortalidade infantil em países de baixo rendimento pode ser reduzida através da vacinação contra o sarampo na presença de anticorpos maternos, com o esquema de duas doses.
Seal AJ, et al.	2023	780	As abordagens de Aprendizagem e Ação Participativa pode alcançar mudanças importantes no conhecimento e na prática da saúde pública num contexto humanitário
Jensen KJ, et al.	2017	247	A interação entre a suplementação de altas doses de vitamina A, e a vacinação contra o sarampo tem importantes implicações para a saúde infantil.
Benn CS, et al.	2014	5.141	A suplementação de altas doses de vitamina A podem interagir com vacinas administradas vários meses depois.

TABELA 1: Principais conclusões obtidas com os artigos relacionados a suplementação de Vitamina A e vacina contra sarampo.

Fonte: Autores (2024)

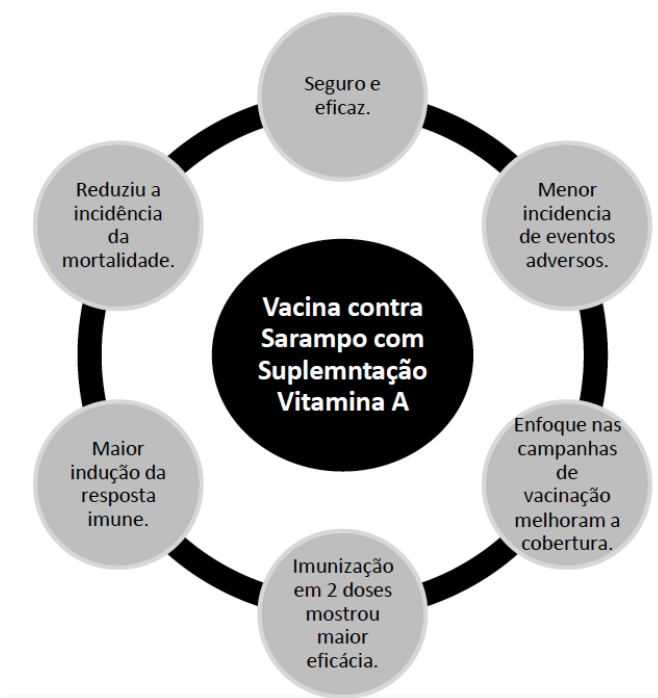


FIGURA 2: Síntese dos resultados mais encontrados a suplementação de altas doses de vitamina A e a Política de Vacinação contra Sarampo, de acordo com a Tabela 1.

Fonte: Autores (2024)

DISCUSSÃO

A NVAS mostrou ter efeitos variáveis sobre a mortalidade infantil em diferentes estudos, com alguns relatando uma redução significativa na mortalidade, enquanto outros não encontraram efeito significativo. A eficácia da NVAS pode depender de fatores como a prevalência subjacente de deficiência de vitamina A e a infraestrutura geral do sistema de saúde na população-alvo (BYBERG S, et al. 2021).

O momento e a frequência da administração da NVAS também podem influenciar sua eficácia na redução da mortalidade infantil. Estudos sugerem que fornecer NVAS em conjunto com outras intervenções, como a desparasitação, pode aumentar seu impacto na redução da mortalidade. (ABU-ELYAZEED R, et al. 2018). Por tanto, estudos revelaram que essa problemática pode ser mediada por seus efeitos sobre a função imune e a susceptibilidade a infecções. A vitamina A desempenha um papel crucial na manutenção da integridade mucosa e na função imunológica, e sua deficiência tem sido associada a uma maior susceptibilidade a doenças infecciosas (VARMA A, et al. 2023).

A resposta imune à vacinação contra o sarampo pode ser influenciada por fatores como o momento da vacinação e o estado nutricional da criança. A deficiência de vitamina A demonstrou prejudicar a resposta imune às vacinas, incluindo a vacina contra o sarampo, destacando a importância de um estado adequado de vitamina A para a eficácia da vacina (AABY P, et al. 2016).

A cobertura vacinal contra o sarampo continua sendo um desafio em muitos contextos de baixa renda, e esforços para melhorar a cobertura são cruciais para reduzir a morbidade e mortalidade relacionadas ao sarampo. Estratégias como campanhas de vacinação de alcance comunitário e engajamento comunitário podem ajudar a melhorar a cobertura vacinal em populações de difícil acesso (DO VA, et al. 2017). Sendo assim, O sucesso dos programas de vacinação contra o sarampo depende de fatores como a disponibilidade de vacinas, a capacidade do sistema de saúde para administrar vacinas e a aceitação da vacina pela comunidade. O fortalecimento dos sistemas de saúde e o enfrentamento da hesitação vacinal são importantes para alcançar uma alta cobertura vacinal (RASMUSSEN SM, et al. 2016).

É importante destacar que, alguns estudos abordaram o papel da vitamina A na modulação da resposta imune às vacinas, incluindo a vacina contra o sarampo, é complexo e não totalmente compreendido. A vitamina A tem sido demonstrada para aumentar as respostas de anticorpos para algumas vacinas, ao mesmo tempo em que reduz as respostas inflamatórias, destacando a necessidade de mais pesquisas nessa área (FISKER AB, MARTINS JSD, et al. 2022).

Diferenças de sexo na resposta imune às vacinas e o impacto da NVAS na eficácia das vacinas foram relatados em alguns estudos (Martins CL, et al. 2014). Compreender essas diferenças é importante para o desenvolvimento de estratégias de vacinação eficazes que levem em conta as respostas imunes específicas de cada sexo (MARTINS CL, et al. 2014).

A eficácia da NVAS em melhorar as respostas vacinais pode depender de fatores como a idade da criança, o estado nutricional e a saúde geral. Estudos mostraram que a NVAS pode aumentar a resposta imune às vacinas em algumas populações, mas seus efeitos podem variar dependendo do contexto (AABY P, et al. 2014).

A participação e o engajamento da comunidade são cruciais para o sucesso dos programas de vacinação, incluindo esforços para melhorar a cobertura vacinal contra o sarampo. Estratégias que envolvem membros da comunidade na tomada de decisões e implementação do programa podem ajudar a construir confiança e melhorar a aceitação da vacina (SEAL AJ, et al. 2023). A interação entre a NVAS e a vacinação contra o sarampo tem importantes implicações para a saúde infantil e as estratégias de vacinação. Compreender como a NVAS influencia a resposta imune à vacina contra sarampo (JENSEN KJ, et al. 2017).

CONCLUSÃO

A NVAS tem sido implementada em vários países africanos como uma estratégia potencial para reduzir a mortalidade infantil, especialmente em áreas com alta deficiência de vitamina A e carga de doenças infecciosas. No entanto, estudos recentes levantaram preocupações sobre a interação entre NVAS e VM, sugerindo que a NVAS pode ter efeitos inesperados na resposta imune à VM, especialmente de maneira dependente do sexo. A vacinação contra o sarampo é crucial para a saúde pública, levando a uma redução drástica nas taxas de mortalidade relacionadas ao sarampo em muitos países. A VM também pode ter efeitos inespecíficos que reduzem a mortalidade por outras causas, contribuindo para a diminuição geral da mortalidade infantil, especialmente quando a vacinação ocorre precocemente. A interação entre a VM e outras intervenções de saúde, como a suplementação de vitamina A, também está sendo explorada, com estudos sugerindo que a suplementação de vitamina A pode modificar os efeitos da VM na mortalidade infantil, com resultados diferenciados por sexo. A cobertura vacinal contra o sarampo continua sendo um desafio em muitos contextos de baixa renda, e esforços para melhorar a cobertura são cruciais para reduzir a morbidade e mortalidade relacionadas ao sarampo. Estratégias como campanhas de vacinação de alcance comunitário e engajamento comunitário podem ajudar a melhorar a cobertura vacinal em populações de difícil acesso. É importante destacar que alguns estudos abordaram o papel da vitamina A na modulação da resposta imune às vacinas, incluindo a vacina contra o sarampo, e mostraram que a vitamina A tem sido demonstrada para aumentar as respostas de anticorpos para algumas vacinas, ao mesmo tempo em que reduz as respostas inflamatórias. Diferenças de sexo na resposta imune às vacinas e o impacto da NVAS na eficácia das vacinas foram relatados em alguns estudos. Compreender essas diferenças é importante para o desenvolvimento de estratégias de vacinação eficazes que levem em conta as respostas imunes específicas de cada sexo. A participação e o engajamento da comunidade são cruciais para o sucesso dos programas de vacinação, incluindo esforços para melhorar a cobertura vacinal contra o sarampo. Estratégias que envolvem membros da comunidade na tomada de decisões e implementação do programa podem ajudar a construir confiança e melhorar a aceitação da vacina. A interação entre a NVAS e a vacinação contra

o sarampo tem importantes implicações para a saúde infantil e as estratégias de vacinação, destacando a necessidade de mais pesquisas nessa área para melhorar os programas de saúde pública e a eficácia das vacinas.

REFERÊNCIAS

Byberg S, Aaby P, Rodrigues A, Stabell Benn C, Fisker AB. The mortality effects of disregarding the strategy to save doses of measles vaccine: a cluster-randomised trial in Guinea-Bissau. *BMJ Glob Health*. 2021 May;6(5):e004328.

Abu-Elyazeed R, Jennings W, Severance R, Noss M, Caplanusi A, Povey M, Henry O. Immunogenicity and safety of a second dose of a measles-mumps-rubella vaccine administered to healthy participants 7 years of age or older: A phase III, randomized study. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(11):2624-2631.

Varma A, Thyssen SM, Martins JSD, Nanque LM, Jensen AKG, Fisker AB. Overall effect of a campaign with measles vaccine on the composite outcome mortality or ospital admission: A cluster-randomized trial among children aged 9-59 months in rural Guinea-Bissau. *Int J Infect Dis*. 2023 Sep;134:23-30

Aaby P, Andersen A, Martins CL, Fisker AB, Rodrigues A, Whittle HC, Benn CS. Does oral polio vaccine have non-specific effects on all-cause mortality? Natural experiments within a randomised controlled trial of early measles vaccine. *BMJ Open*. 2016 Dec 23;6(12):e013335.

Do VA, Biering-Sørensen S, Fisker AB, Balé C, Rasmussen SM, Christensen LD, Jensen KJ, Martins C, Aaby P, Benn CS. Effect of an Early Dose of Measles Vaccine on Morbidity Between 18 Weeks and 9 Months of Age: A Randomized, Controlled Trial in Guinea-Bissau. *J Infect Dis*. 2017 Apr 15;215(8):1188-1196.

Rasmussen SM, Biering-Sørensen S, Byberg S, Andersen A, Bjerregaard-Andersen M, Rodrigues A, Benn CS, Martins CL, Aaby P. The effect of early measles vaccination at 4.5 months of age on growth at 9 and 24 months of age in a randomized trial in Guinea-Bissau. *BMC Pediatr*. 2016 Dec 3;16(1):199.

Fisker AB, Martins JSD, Jensen AM, Martins C, Aaby P, Thyssen SM. Health effects of utilising hospital contacts to provide measles vaccination to children 9-59 months-a randomised controlled trial in Guinea-Bissau. *Trials*. 2022 Apr 23;23(1):349.

Martins CL, Benn CS, Andersen A, Balé C, Schaltz-Buchholzer F, Do VA, Rodrigues A, Aaby P, Ravn H, Whittle H, Garly ML. A randomized trial of a standard dose of Edmonston-Zagreb measles vaccine given at 4.5 months of age: effect on total hospital admissions. *J Infect Dis*. 2014 Jun 1;209(11):1731-8.

Aaby P, Martins CL, Garly ML, Andersen A, Fisker AB, Claesson MH, Ravn H, Rodrigues A, Whittle HC, Benn CS. Measles vaccination in the presence or absence of maternal measles antibody: impact on child survival. *Clin Infect Dis*. 2014 Aug 15;59(4):484-92.

Seal AJ, Mohamed HA, Stokes-Walter R, Mohamed S, Abdille AM, Yakowenko E, Sheikh Omar M, Jelle M. Use of an adapted participatory learning and action cycle to increase knowledge and uptake of child vaccination in internally displaced persons camps (IVACS): A cluster-randomised controlled trial. *Vaccine*. 2023 May 5;41(19):3038-3046.

Jensen KJ, Søndergaard MJ, Andersen A, Martins C, Erikstrup C, Aaby P, Flanagan KL, Benn CS. Long-term sex-differential effects of neonatal vitamin A supplementation on in vitro cytokine responses. *Br J Nutr*. 2017 Dec;118(11):942-948. doi:10.1017/S00071226176972.

Benn CS, Martins CL, Fisker AB, Diness BR, Garly ML, Balde I, Rodrigues A, Whittle H, Aaby P. Interaction between neonatal vitamin A supplementation and timing of measles vaccination: a retrospective analysis of three randomized trials from Guinea-Bissau. *Vaccine*. 2014 Sep 22;32(42):5468-74.