



Projecto de Saúde de Bandim na Guiné-Bissau: crianças guineenses ou Guinea-kids - A Guiné-Bissau e a tristeza do costume

Carta

Carta recebida a 24.05.2011

Intitular um comentário sobre a pesquisa do Projecto de Saúde de Bandim (PSB) na Guiné-Bissau como “Guinea-kids”¹ e colocá-lo no contexto da instabilidade política aproveitada pelos traficantes de droga colombianos, é certamente injurioso, a não ser que seja indiscutivelmente documentado que o PSB vem explorando as crianças guineenses para fins científicos.

Pelas suas próprias palavras, depreende-se que o Professor Mota não põe em dúvida que as crianças pequenas da Guiné-Bissau teriam beneficiado da cooperação no domínio da investigação. O que ele critica é a atitude subjacente dos investigadores que, na sua opinião, tratam as crianças como cobaias.

O Professor Mota construiu o seu caso na revisão de ensaios clínicos randomizados (RCTs) de suplementação neonatal de vitamina A, (VAS)^{2,3} e revacinação com BCG⁴. Infelizmente, o Professor não compreendeu completamente estes ensaios. A seguir corrigimos a sua má interpretação.

Suplementação neonatal de vitamina A

Antecedentes: O PSB tem constantemente tentado encontrar formas de melhorar a sobrevivência infantil na Guiné-Bissau. Na sequência de relatos de reduções substanciais da mortalidade após administração de VAS no período neonatal na Indonésia e Índia^{5,6}, decidimos testar se a VAS neonatal também tem um efeito benéfico no contexto Africano. O nosso objectivo foi de testar a implementação da suplementação juntamente com as vacinas como tem sido praticado para crianças mais velhas⁷. Tendo em conta que a política de vacinação é diferente para as crianças que nascem com um *peso normal* (NBW) e as crianças de *baixo peso* ao nascer (LBW), pois este último não recebe BCG ao nascer, organizámos dois ensaios: um para NBW e outro para crianças de LBW^{2,3}. Visto existirem relativamente poucas crianças de LBW, os RCT para crianças LBW demoraram mais tempo a ser completados. Ambos os protocolos de pesquisa foram aprovados pelo Ministério da Saúde da Guiné-Bissau e pelo Comité Central de Ética Dinamarquês, que emite pareceres

consultivos, em conformidade com as normas de ética em pesquisa na Dinamarca.

Crítica: O Professor Mota sugere que nós iniciamos o segundo RCT nas crianças LBW mesmo sabendo que VAS neonatal tinha um efeito negativo para as meninas NBW, porque o ensaio de NBW tinha sido criticado por não incluir as crianças vulneráveis de LBW. Também é sugerido por ele que a ideia de que uma dose de “Choque” de VAS teria um efeito benéfico é estranha e reflecte a “farmacologização” da Medicina, o que deixaria as crianças dependentes de depósitos de medicamentos e dos seus fornecedores quando os investigadores dinamarqueses tivessem partido¹.

Comentários: O Professor Henrique da Mota parece não ter compreendido o contexto da realização destes ensaios e atrapalhou-se de várias maneiras.

Primeiro, não iniciámos o segundo RCT entre as crianças de LBW como resposta à crítica do primeiro RCT entre crianças NBW³. Realizámos sim dois ensaios paralelos, porque a política de vacinação, como atrás referimos, é diferente para crianças NBW e LBW, tendo o ensaio LBW sido iniciado muito antes dos resultados do ensaio NBW se tornarem disponíveis.

Segundo, os resultados do estudo NBW de forma alguma eram definitivos. O efeito global negativo foi um aumento da mortalidade de 7% (intervalo de confiança 95%: -21 a 44%), e uma tendência não significativa ($p = 0.10$) para este efeito ser diferente para meninos e meninas². Nenhum Conselho de Acompanhamento e Segurança dos Dados (Data Safety & Monitoring Board) teria impedido o segundo ensaio com base em resultados tão insignificantes, e a maioria dos investigadores consideraram que os resultados apenas reflectiam a variação aleatória. Foi somente porque realizámos dois ensaios que os efeitos negativos se tornaram claros para as meninas (a estimativa combinada dos dois ensaios mostrou um aumento de 41% [4-90%] na mortalidade).

Apesar de termos anunciado esses efeitos negativos e verificado uma tendência semelhante no outro único estudo africano no Zimbábue⁸, a OMS iniciou recentemente três mega-ensaios de VAS neonatal, incluindo mais de 100.000 recém-nascidos

Correspondência:

Projecto de Saúde de Bandim
Instituto Nacional de Saúde Pública
p.aaby@bandim.org

na Tanzânia, Gana e Índia⁹⁻¹¹. Assim, se for o caso, o Professor Henrique da Mota deveria dirigir a sua crítica à OMS.

Em **terceiro lugar**, a ideia de que uma dose de “Choque” de VAS¹ pudesse ter um efeito benéfico sobre a sobrevivência infantil não é “*estranha*”. Isto foi demonstrado várias vezes nos RCTs¹² iniciais que permitiram a adopção da política de administração de cápsulas de vitamina A de alta dosagem em cada 4-6 meses para crianças de idade superior a 6 meses - política essa que é seguida actualmente em mais de 100 países de baixa renda. Como mencionado acima, vários ensaios asiáticos também mostraram esse efeito com VAS neonatal^{5,6}. Portanto, o que é estranho é que um efeito benéfico não tenha sido encontrado nos dois RCTs na Guiné-Bissau^{5,6} e no Zimbábwe⁸.

Revacinação com BCG

Antecedentes: O PSB tem observado várias vezes tanto em estudos observacionais, como em RCTs que as vacinas de vírus vivos, tal como a vacina de BCG e a vacina contra o Sarampo (MV), têm efeitos benéficos “não-específicos” na sobrevivência das crianças e que não podem ser explicados pela prevenção dirigida contra uma doença específica¹³⁻¹⁶. Estes efeitos são causados possivelmente por estimulação imunológica e podem ter grande impacto na sobrevivência infantil. Por exemplo, verificamos num RCT entre as crianças LBW que o BCG reduz a mortalidade neonatal em 45% (11-66%)¹⁵ e noutro ensaio mostramos que uma dose adicional de MV aos 4.5 meses de idade, reduziu a mortalidade global não devido ao sarampo, entre os 4.5 e 36 meses de idade em 45% (14-65%) comparada com a actual política de uma dose da MV aos 9 meses de idade¹⁶. Por outro lado, foi verificado que a vacina contra DTP inactivada tem tido um efeito negativo na sobrevivência global para as meninas^{14,17}. É, portanto, potencialmente problemático para a sobrevivência da criança que doses de reforço de DTP tenham sido dadas, após MV, aos 18 meses de idade⁴. Por estas razões, testamos se uma revacinação com BCG aos 19 meses de idade reduziria o efeito negativo do DTP.

Crítica: O Professor Henrique da Mota vê este estudo como o mais incompreensível. Em primeiro lugar, porque a OMS não recomenda a revacinação com BCG. Em segundo lugar, porque acha que esperar um grande impacto na sobrevivência das crianças revacinadas com BCG seria uma abordagem de crenças sobrenaturais e uma vez mais as crianças pequenas teriam sido usadas como cobaias.

Comentários: Que algo não seja recomendado pela OMS fosse tido como argumento suficiente para não testar os seus possíveis efeitos benéficos seria dificilmente aceite. Se se seguisse esse argumento, jamais seria possível melhorar as políticas de saúde. O que o Professor Henrique da Mota não conseguiu explicar é por que se realizou o ensaio. Ele apenas faz referência à informação que um estudo da revacinação com BCG na Argélia em 1930-50s encontrou um efeito maior na sobrevivência das crianças - e não é clara a relação directa porque esse facto só por si deveria desencorajar novos ensaios da revacinação com BCG. Ele se esqueceu de mencionar os resultados, ou seja, que se revacinação com BCG foi dada após o reforço de

DTP, então a mortalidade infantil em geral entre 19 meses e 5 anos de idade é significativamente reduzida em 3-vezes⁴. No entanto, algumas crianças não haviam recebido o reforço de DTP antes de receberem a revacinação com BCG, mas tomaram DTP depois de BCG, e isto aumentou a mortalidade em 78% (4-204%). Portanto, não houve efeito global na sobrevivência infantil da revacinação com BCG. No entanto, o ensaio foi favorável à “crença sobrenatural de que a revacinação com BCG poderia reduzir muito a mortalidade”¹⁴. Além disso, este ensaio indicou mais uma vez que DTP pode ter efeitos negativos na sobrevivência da criança.

Projecto de Saúde de Bandim

O PSB é um sítio de vigilância sanitária e demográfica, que foi criado na Guiné-Bissau em 1978. Encontra-se agora sob tutela do Instituto Nacional de Saúde Pública da Guiné-Bissau, e serve como plataforma para seguir a saúde da população e monitorização dos efeitos reais de intervenções em saúde. Além disso, a investigação, formação e capacitação são partes integrantes do projecto.

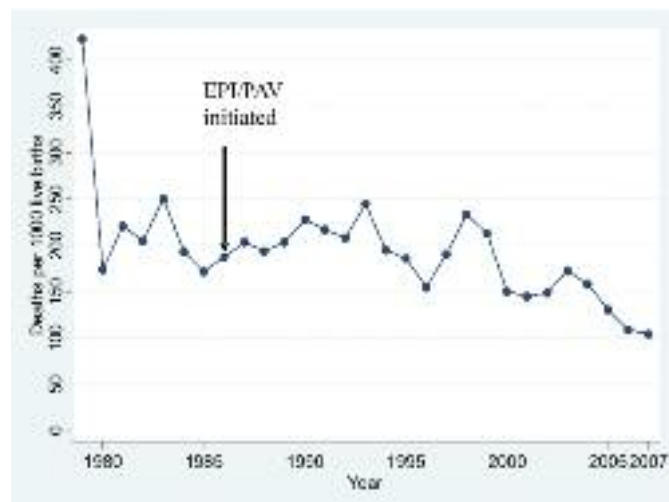


Figura – Mortalidade abaixo dos 5 anos de idade na área do Projecto de Saúde de Bandim, 1979-2007

Tal como indicado no gráfico, a mortalidade dos menores de 5 anos foi de quase 500/1000 no período colonial e no início pós-colonial. Embora ainda alta, a mortalidade tem diminuído de forma importante no período em que o PSB tem seguido essa população. Por favor, note que quando foi lançado o Programa Alargado de Vacinação, patrocinado pela OMS, nos meados dos anos 1980s a mortalidade tendia a aumentar. Ao mesmo tempo, descobrimos que uma nova MV introduzida pela OMS em 1989 foi associada a duas vezes maior mortalidade para as meninas do que a tradicional MV¹⁴. Estas observações levaram-nos a testar os efeitos importantes das intervenções na infância na sobrevivência das crianças em estudos observacionais e RCTs. Embora pareça lógico que as vacinas contra o sarampo, coqueluche, tuberculose e poliomielite, tenham um efeito benéfico na mortalidade geral, é preciso lembrar-se que essas vacinas não foram testadas para o seu efeito sobre a mortalidade antes de serem implementadas. O Professor Henrique da Mota refere

que nós temos uma reputação de “desafiador de dogmas”. Isto é apenas porque nós temos realmente testado se as intervenções têm o efeito pretendido na mortalidade geral e de termos encontrado muitas vezes que elas podem ter efeitos muito melhor do que o esperado, mas também que algumas vacinas podem ter efeitos negativos, o que acaba realmente por aumentar a mortalidade infantil. Para o bem das crianças da Guiné-Bissau e outros países de baixa renda estamos tentando testar os efeitos reais das intervenções comuns. Isto dificilmente pode ser considerado o tratamento das crianças como cobaias. As verdadeiras “Guinea-kids” são as crianças que estão expostas a políticas que não são baseadas em quaisquer evidências^{9,11}.

Agradecemos a preocupação do Professor Henrique da Mota para com as crianças guineenses, esperando, não obstante, ter esclarecido que a sua crítica não é só mal dirigida como também é claramente injuriosa para os pesquisadores da Dinamarca e da Guiné-Bissau que já trabalharam por mais de 30 anos, e continuam a trabalhar arduamente, contribuindo para a redução da mortalidade ainda intoleravelmente alta.

Prof. Doutor Peter Aaby
Dra. Amabélia Rodrigues
Dr. Cesário Martins
Dr. Benn Stabell Christine

Referências

- da Mota HC. Guinea-kids. *Acta Pediatr Port* 2010;41(5):LXXXI-III
- Benn CS, Diness BR, Roth A, Nante E, Fisker AB, Lisse IM, et al. Randomised trial of the effect on mortality of 50,000 IU vitamin A given with BCG vaccine to infants in Guinea-Bissau, West-Africa *BMJ* 2008; 336:1416-20.
- Benn CS, Fisker AB, Napirna BM, Roth A, Diness BR, Lausch KR, Ravn H, Yazdanbakhsh M, Rodrigues A, Whittle H, Aaby P. Vitamin A supplementation and BCG vaccination at birth in low birthweight neonates: two by two factorial randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 340:c1101. doi: 10.1136/bmj.c1101.
- Roth A, Benn CB, Ravn H, Rodrigues A, Lisse IM, Yazdanbakhsh M, Whittle H, Aaby P. A randomised trial of the effect of revaccination with BCG in early childhood and mortality. *BMJ* 2010;340:c809
- Humphrey JH, Agoestina T, Wu L, Usman A, Nurachim M, Subardja D, et al. Impact of neonatal vitamin A supplementation on infant morbidity and mortality. *J Pediatr* 1996; 128:489-96.
- Rahmathullah L, Tielsch JM, Thulasiraj RD, Katz J, Coles C, Devi S, et al. Impact of supplementing newborn infants with vitamin A on early infant mortality: community based randomised trial in southern India. *BMJ* 2003; 327:254.
- Benn CS, Bale C, Sommerfelt H, Friis H, Aaby P. Vitamin A supplementation and childhood mortality: Amplification of the non-specific effects of vaccines? *Int J Epidemiol* 2003;32: 822-8
- Malaba LC, Iliff PJ, Nathoo KJ, Marinda E, Moulton LH, Zijenah LS, et al. Effect of postpartum maternal or neonatal vitamin A supplementation on infant mortality among infants born to HIV-negative mothers in Zimbabwe. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 454-60.
- Edmond K. Australian New Zealand Clinical Trials Registry ACTRN1261000582055; <http://www.ANZCTR.org.au/ACTRN1261000582055.aspx>. Accessed 12 October, 2010.
- Fawzi WA. Australian New Zealand Clinical Trials Registry ACTRN1261000636055; <http://www.ANZCTR.org.au/ACTRN1261000636055.aspx>. Accessed 12 October, 2010.
- Bhandari N. Clinical Trials Registry India CTRI/2010/091/000220; <http://164.100.72.67/Clinicaltrials/ViewTrial.jsp?trialno=1834>. Accessed 12 October, 2010.
- Fawzi WW, Chalmers TC, Herrera MG, Mosteller F. Vitamin A supplementation and child mortality. A meta-analysis. *JAMA* 1993; 269:898-903.
- Aaby P, Samb B, Simondon F, Coll Seck AM, Knudsen K, Whittle H. Non-specific beneficial effect of measles immunisation: analysis of mortality studies from developing countries. *Br Med J* 1995;311:481-485
- Aaby P, Jensen H, Samb B, Cisse B, Sodeman M, Jakobsen M, Poulsen A, Rodrigues A, Lisse IM, Simondon F, Whittle H. Differences in female-male mortality after high-titre measles vaccine and association with subsequent vaccination with diphtheria-tetanus-pertussis and inactivated poliovirus: a re-analysis of the West African studies. *Lancet* 2003;361: 2183-88
- Aaby P, Roth A, Ravn H, Napirna BM, Rodrigues A, Lisse IM, Stensballe L, Diness BR, Lausch KR, Lund N, Biering-Sørensen S, Whittle H, Benn CS. Randomised trial of BCG vaccination at birth to low-birth-weight children: Beneficial non-specific effects in the neonatal period? *JID* (in press)
- Aaby P, Martins CL, Garly ML, Bale C, Andersen A, Rodrigues A, Ravn H, Lisse IM, Benn CS, Whittle H. Non-specific effects of standard measles vaccine at 4.5 and 9 months of age on childhood mortality: Randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c6495
- Aaby P, Jensen H, Gomes J, Fernandes M, Lisse IM. The introduction of diphtheria-tetanus-pertussis vaccine and child mortality in rural Guinea-Bissau: An observational study. *Int J Epidemiol* 2004;33:374-80.

Resposta

Guinea-Kids: a minha resposta

Os autores reagiram à minha crítica considerando-a injuriosa, sugerindo “que eu não teria compreendido completamente estes ensaios” e desafiando-me a provar que “o PSB vem explorando as crianças guineenses para fins científicos”.

Concordo que a crítica foi severa, como o sujeito impunha e o tema merecia, mas não a considero injuriosa. Não é injúria afirmar que alguém realizou ensaios clínicos usando crianças de forma criticável; devem criticar-se objetivos e metodologias que se considerem deontologicamente censuráveis – o que fiz.

Os argumentos que expuseram não me levaram a rever a minha opinião que se dirige aos ensaios que envolveram (não usei o termo explorar) crianças a seu cargo e não à dedicação dos autores que não está em causa pelo apoio inestimável que vêm dando a essas crianças que tanto precisam e cujos resultados clínicos falam por si.

Mas admito que eu não tenha compreendido completamente estes ensaios.

1. “O Projecto de Saúde de Bandim na Guiné-Bissau (PSB) é um sítio de vigilância sanitária e demográfica, que “... serve como plataforma para seguir a saúde da população e monitorização dos efeitos reais de intervenções em saúde. Além

disso, a investigação, formação e capacitação são partes integrantes do projecto”.

“Guinea-Bissau was classified as an area with subclinical vitamin A deficiency by UNICEF - 31% das crianças de menos de 6 anos da Guiné-Bissau terão deficiência sub-clínica! “but no surveys of vitamin A status have been conducted”².

Um simples estudo observacional teria mostrado indicadores de carência de vitamina A (RBP) em 32% às seis semanas de vida e de 16% aos 4 meses³ que serviria de base a uma estratégia adequada às necessidades concretas dos lactentes da comunidade a seu cargo.

Em vez disso os autores optaram por outra alternativa; “Na sequência de relatos de reduções substanciais da mortalidade após administração de VAS (vitamin A supplementation) no período neonatal na Indonésia e Índia, decidimos testar se a VAS neonatal também tem um efeito benéfico no contexto Africano.”

Parece-me claro que se tratou de replicar a metodologia de trabalhos que outros realizaram noutro contexto e foram publicados em revistas de referência, sem terem ensaiado estratégias mais prudentes de suplementação com vitamina A nas crianças a seu cargo que de tal necessitassem.

“The authors have a reputation for challenging dogma in relation to vaccine and micronutrient supplementation policies.”⁴ Foi essa pulsão que os terá levado a “testar se a VAS neonatal também tem um efeito benéfico no contexto Africano” para o que se serviram dos recém nascidos (RN) a seu cargo tidos como amostra do “contexto Africano”. Aqueles efeitos benéficos não foram confirmados.⁵ Na base dos trabalhos referidos esteve uma “sugestão”.⁶

2. Não compreendo que tenham tentado avaliar a eficácia da administração neonatal de altas doses de vitamina A a todos os RN em vez de procurar fazê-lo em grupos com factores de risco de carência.

A UNICEF estima haver 31% das crianças de menos de seis anos com deficiência sub-clínica de vitamina A na Guiné Bissau¹; a administração de altas doses de vitamina A a **todos** os RN levará necessariamente a sobrecarregar os saciados ou a inundar subitamente os RN carenciados com danos colaterais eventualmente muito mais graves. Os processo laboriosamente montados que permitiram que esses RN sobrevivessem em meio adverso, e que demorarão muito tempo a desmontar, serão dramaticamente tornados excedentários e eventualmente lesivos perante a súbita abundância, com efeitos eventualmente mais graves do que a própria carência que se pretendia imprudentemente tratar ou prevenir. Efeitos imediatos como os verificados na correcção rápida da hipernatrémia ou tardios - programação de Barker.⁷

“Bólus” de vitamina A a todos os RN parece-me uma atitude empírica sem fundamento científico sólido, do tipo da do legado do Papa na cruzada contra os cátaros perante a dificuldade de identificar os “hereses” – «Tuez-les tous, Dieu reconnaîtra les Siens.»

Mas admito que, também aqui, eu não possa ter compreendido completamente.

3. Seria muito mais sensato:

a) Procurar saber a razão da estimada elevada taxa de carência numa zona onde as fontes de pró-vitamina são abundantes - porque razão estas rapariguitas guineenses (uma amostra de conveniência, provavelmente não significativa) de palmas carotinémicas irão dar mães carentes? (Figura)



Figura

b) Entretanto, combater a carência de vitamina A com doses fisiológicas de vitamina A a grupos de risco acrescido, em especial usando fontes locais de pró-vitamina A que abundam na região.

“Experience in this region shows that promoting exclusive breast-feeding, adequate complementary feeding for children, and improving diets and care for pregnant women and lactating mothers is possible through programs aimed at improving individual and family behaviours, and community norms.”¹

c) Não seria preferível tentar evitar a carência dos RN cuidando das jovens e das mulheres, antes e durante a gestação e amamentação para tentar evitar ou minimizar a carência da díada mãe-(embrião-feto-RN)?

Restringir a terapia ao RN implica ter de começar de novo a cada parto, numa tarefa de Sísifo.

d) Os autores “started the trial procedures in the period from 2 August to 12 November 2002. During this period, we randomised 570 children to 25000 IU vitamin A or placebo... all children **would receive** a vitamin A supplement at age 12 months.”

The WHO’s recommendations for vitamin A supplementation after 6 months of age are not implemented in Guinea-Bissau. While this study was ongoing, two national vitamin A campaigns took place in November 2003 and November 2004, during which children aged between 6 months and 5 years were offered vitamin A supplementation.⁵

Depreendo que as crianças envolvidas no estudo não tiveram outros suplementos de vitamina A até aos 12 meses. Espero não ter compreendido bem.

3. Quanto à revacinação com o BCG

a) O que eu questioneei foi a revacinação de que desconheço bases científicas sólidas. “*Until now, the little evidence available suggested that BCG revaccination confers very limited additional protection*”⁸ – os efeitos benéficos “não específicos” “por estimulação imunológica” não são argumentos válidos – e não a vacinação neonatal que os autores invocam na sua resposta: “verificamos num RCT entre as crianças LBW que o BCG reduz a mortalidade neonatal em 45% (11-66%)” escolhendo os resultados parciais. O objectivo do trabalho era avaliar o impacto do BCG neonatal na mortalidade infantil que não foi significativo; numa análise secundária encontraram uma redução da mortalidade neonatal e concluem que “*Though early BCG did not reduce infant mortality significantly, it may have a beneficial effect in the neonatal period.*” (9)

Um exemplo de procurar resultados desejados pelo método da pesca.

b) “Por outro lado, foi verificado que a vacina contra DTP inactivada tem tido um efeito negativo na sobrevivência global para as meninas. É, portanto, potencialmente problemático para a sobrevivência da criança que doses de reforço de DTP tenham sido dadas, após MV, aos 18 meses de idade. Por estas razões, testamos se uma revacinação com BCG aos 19 meses de idade reduziria o efeito negativo do DTP.”

Um exemplo final da atitude de usar as crianças guineenses para tentar provar uma hipótese em forma de argumento – saber se uma “revacinação com BCG aos 19 meses de idade reduziria o efeito negativo do DTP” – o que me parece eticamente discutível.

Dado que estes ensaios tiveram o beneplácito de Comissões de Ética e foram publicados em revistas de qualidade indiscutível admito não ter compreendido totalmente; ficaria aliviado se estivesse enganado e de tudo se tratar de um mal entendido, cujo significado tenha ficado “*lost in translation*”.

A investigação clínica é uma actividade nobre que tem riscos conhecidos em especial quando envolve crianças e, mais ainda, recém-nascidos. É indispensável que se tentem minimizar os riscos e se garanta a todos os intervenientes (grupo sujeito e testemunha) os melhores cuidados possíveis.

Estou certo que estes foram assegurados excepto no que se refere a suplementos de vitamina A aos necessitados – numa amostra de crianças submetidas a este estudo, verificaram indicadores de carência de vitamina A (RBP) em 32% às seis semanas de vida e de 16% aos 4 meses. *VAS was not associated with higher RBP concentrations.*³

Para que o consentimento informado dos pais seja válido é indispensável ter em conta a relação de dependência/gratidão dos pais face ao prestígio médico e reconhecida dedicação do PSB.

*A trained field worker informed mothers about the trial and asked them if they wanted their child to participate.*⁵

Assumo que os pais tenham compreendido melhor do que eu o que estava em causa.

Se eu fosse avô de um destes RN e me fosse pedido consentimento informado para participar nesse ensaio, teria perguntado se os resultados esperados com o bólus da suplementação à nascença não poderiam ser obtidos de uma forma menos agressiva. Se houvesse, como há, não teria aceitado participar.

Quanto à revacinação BCG, se me fosse dito que o objectivo era verificar se a “*revacinação com BCG aos 19 meses de idade reduziria o efeito negativo do DTP*” seguramente recusaria, tanto mais que “*Until now, the little evidence available suggested that BCG revaccination confers very limited additional protection*”.⁸

Repito, estou certo que o PSB assegurou bons cuidados médicos às crianças a seu cargo; creio até que, tanto melhores os cuidados tanto menos provável que a VAS neonatal viesse a revelar eventuais resultados positivos.

Isso não atenua a minha crítica de base. Se um avô pediatra recusa a participação do neto num ensaio destes com argumentos médicos é descabido considerá-la injuriosa.

H. Carmona da Mota

Referências

1. *Vitamin and mineral deficiency*. New York: Unicef, 2004. (www.unicef.org/videoaudio/PDFs/africa_dar.pdf).
2. World Health Organization. http://www.who.int/vaccines/global_summary/immunization/countryprofilesresult.cfm?
3. Fisker AB, Lisse IM, Aaby P, Erhardt JG, Rodrigues A, Bibby BM, et al. Effect of vitamin A supplementation with BCG vaccine at birth on vitamin A status at 6 wk and 4 mo of age. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1032-9.
4. Andrew M Prentice. Vitamin A supplements and survival in children. *BMJ* 2010;340:c977
5. Benn CS, Diness BR, Roth A, Nante E, Fisker AB, Lisse IM, et al. Effect of 50,000 IU vitamin A given with BCG vaccine on mortality in infants in Guinea-Bissau: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2008;336:1416-20.
6. Humphrey JH, Agoestina T, Wu L, Usman A, Nurachim M, Subardja D, et al. Impact of neonatal vitamin A supplementation on infant morbidity and mortality. *J Pediatr* 1996; 128:489-96.
7. Barker DJ, Osmond C, Kajantie E, Eriksson JG. Growth and chronic disease: findings in the Helsinki Birth Cohort. *Ann Hum Biol*. 2009;36:445-58.
8. Rodrigues LC, Pereira SM, Cunha SS, Genser B, Ichihara MY, de Brito SC, et al. Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BCG-REVAC cluster-randomised trial. *Lancet* 2005;366:1290-5.
9. Aaby P, Roth A, Ravn H, Napirna BM, Rodrigues A, Lisse IM, Stensballe L, et al. Randomized trial of BCG vaccination at birth to low-birth-weight children: beneficial nonspecific effects in the neonatal period? *J Infect Dis* 2011;204:245-52.