



Guinea-kids

Henrique Carmona da Mota

A Guiné-Bissau e a tristeza do costume

As primeiras notícias davam conta de um golpe de Estado na Guiné-Bissau. Mas para haver golpe de Estado é preciso haver Estado - e não é seguro, antes pelo contrário, que a Guiné-Bissau o tenha¹.

Um dos elementos centrais deste drama é o narcotráfico. Na última década, aproveitando a instabilidade política da Guiné-Bissau, os traficantes colombianos constituíram nesta parte de África uma plataforma na circulação de droga entre a América do Sul e a Europa².

A Guiné-Bissau e a estranheza de ensaios clínicos

Amostras de inconveniência

“Guinea-Bissau has an infant mortality rate of 117 per 1000 live births, the fifth highest rate in the world. The best hope for substantial improvements in child health comes from public health interventions, including effective vaccine programmes.”³

“Infant mortality has risen 80% since 2000. Malaria, acute respiratory infections, diarrhoea and malnutrition remain the major killers of children.”⁴

“More than a third of the world’s population lacks basic sanitation. 884 million people in the world did not get their drinking water from safe sources. Almost all of these people lived in poor countries, most (84%) in rural areas.”⁵

A. Neonatal vitamin A supplementation

“A meta-analysis indicated that this cheap and simple intervention reduces child mortality by 30% in countries with evidence of at least marginal vitamin A deficiency.”^{6,7}

Vitamin A supplements are associated with a significant reduction in mortality when given periodically to children at the community level. Factors that affect the bioavailability of large doses of Vitamin A need to be studied further⁶.

The WHO subsequently recommended a protocol for universal vitamin A supplementation of children **aged six to 60**

months, and this has been adopted as government policy in more than 60 countries worldwide.”⁷

In 2008, WHO commissioned a meta-analysis of these trials and convened an expert advisory group to consider whether neonatal vitamin A supplementation should be adopted as policy. The meta-analysis found no survival benefit, but significant heterogeneity existed, with evidence of benefit from Asian trials and evidence of no effect (or harm) in two African trials. One of the African trials that showed a trend towards increased mortality after neonatal vitamin A supplementation was conducted by Benn and colleagues in Guinea-Bissau.^{7,8}

Estudo A

We conducted a trial of neonatal vitamin A supplementation trial in Guinea-Bissau in 2002-2005, in which we randomly assigned newborns of normal birth weight to receive 50 000 IU vitamin A or placebo together with the BCG vaccine.⁸ A total of 27% of the children in this trial were vitamin A deficient at 6 weeks of age and 9% were deficient at 4 months of age. One mother (<1%) was deficient.⁹

Conclusions: Vitamin A supplementation (50.000 IU given with BCG vaccine at birth had no significant benefit in this African setting. Although little doubt exists that vitamin A supplementation reduces mortality in older children, a global recommendation of supplementation for all newborn infants may not contribute to better survival.⁸

It has been suggested that the lack of benefit of vitamin A in our trial could potentially be the result of the exclusion of low birthweight newborns, because such children would be more likely be deficient in vitamin A than children of normal birth weight. However, this exclusion criterion would not explain the sex differential effects in boys and girls.⁹

Such a result was obviously unpalatable to the international vitamin A community, which had saved many thousands of lives through their advocacy and implementation of universal vitamin A supplementation. The finger was pointed at the fact that the Guinea-Bissau trial had intentionally excluded low birthweight babies. Surely the trial would have shown benefit if these most vulnerable neonates had been included.... Sadly not.⁷

Recebido: 18.08.2010
Aceite: 07.09.2010

Correspondência:
Henrique Carmona da Mota
hcmota@ci.uc.pt

Estudo B

Objective: To investigate the effect of vitamin A supplementation (25 000 IU vitamin A) and BCG vaccination at birth in low birthweight neonates.⁹

Other groups, including our own, have found no justification for initiating neonatal vitamin A supplementation.

The population of Guinea-Bissau is classified by the World Health Organization as having moderate to severe vitamin A deficiency. Since 2001, Guinea-Bissau has conducted regular national vitamin A campaigns during which children between 6 months and 5 years of age were offered vitamin A supplementation.

The trial was approved by the Danish central ethics committee and the Guinean Ministry of Health's research coordination committee.

Conclusions: The combined results of this trial and the complementary trial among normal birthweight neonates have now shown that, overall, it would not be beneficial to implement a neonatal vitamin A supplementation policy in Guinea-Bissau. Worryingly, the trials show that **vitamin A supplementation at birth can be harmful in girls.**

(Bandim Health Project, Statens Serum Institut, Artillerivej 5, 2300 Copenhagen S, Denmark, Bandim Health Project, Indepth Network, Apartado 861, Bissau, Guinea-Bissau).

The authors have a reputation for challenging dogma in relation to vaccine and micronutrient supplementation policies. Through retrospective analysis of numerous datasets (their own and those of others) they have shown repeated examples of how vaccines, micronutrients, and exposure to infections can strongly affect all cause mortality in regions with a high burden of infection. In relation to the present context, Benn and colleagues have previously reported that vitamin A and DTP (possibly all killed vaccines) can have malign effects in girls that may be potentiated when the two are combined.¹⁰

Sceptics have argued that their evidence has been based on "unintended experiments," and that the trends are often non-significant in isolation. The emergence of supporting evidence from prospective randomised controlled trials now cannot be ignored.⁷

B. BCG revaccination

The World Health Organization (WHO) does not recommend BCG revaccination¹¹, but several countries still revaccinate teenagers.

Only one study has reported overall mortality after revaccination with BCG. In 1930-50 the Pasteur Institute in Alger conducted a large study with alternate allocation of 41 000 children. They found that vaccination at birth and revaccination with oral BCG at age 1 and 3 years was associated with a 27% reduction in mortality (95% confidence interval 22% to 31%) between 1 and 11 years.¹²

Estudo C

Objective: To determine whether BCG revaccination at 19 months of age reduces overall child mortality. (Bandim Health Project, Indepth Network, Apartado 861, Bissau, Guinea-Bissau). (12)

The trial was approved by the Danish central ethics committee and the Guinean Ministry of Health's research coordination committee.

Design: Randomised trial, with follow-up to age 5.

Settings: A health project in Bissau, Guinea-Bissau, which maintains a health and demographic surveillance system in an urban area with 90 000 inhabitants.

The trial was stopped prematurely because of a cluster of deaths in the BCG arm of the study.

Conclusions: There was no overall beneficial effect of being revaccinated with BCG. The effect of BCG revaccination on mortality might depend on other health interventions.¹³

Aconselho a ler o excelente editorial⁷ e os comentários.¹³⁻¹⁴

Comentário

Um grupo de médicos coopera em Bissau onde "maintains a health and demographic surveillance system in an urban area with 90 000 inhabitants."

Participaram num projecto internacional que pretendia confirmar a eficácia da administração neonatal de vitamina. A na mortalidade infantil. Não o confirmou, pelo contrário: "One of the African trials showed a trend towards increased mortality after neonatal vitamin A supplementation."

a) "The population of Guinea-Bissau is classified by the World Health Organization as having moderate to severe vitamin A deficiency (WHO)"; assim, seria de esperar que planeassem uma estratégia integrada que se não interrompesse quando terminasse a colaboração desse grupo cooperante. Uma dieta adequada, a começar pelas grávidas e lactantes. Se parece não estar provada a eficácia da prevenção da carência de vitamina A pela suplementação das lactantes (estranho) seria de esperar que os autores que (have a reputation for challenging dogma) aproveitassem a oportunidade de provar a eficácia de uma administração fraccionada de suplementos de vitamina A ("given periodically"⁶) tanto mais que a vigilância parecia estar assegurada ("maintains a health and demographic surveillance system"). Dá-la na forma de "choque" neonatal não foi sensato e levanta a suspeita que se replicou a estratégia de outros para a confirmar ou infirmar sem a questionar e que se privilegiou a futura extrapolação dos resultados para comunidades de insuficiente colaboração - a que estas crianças teriam servido de amostra.

Quando os resultados do primeiro trabalho (choque de vitamina A a recém-nascidos (RN) de peso normal) não mostraram eficácia tendo até mostrado resultados nocivos nas raparigas, não se esperaria que os autores repetissem este ensaio em RN de baixo peso, tanto mais que os autores afirmam "have found no justification for initiating neonatal vitamin A supplementation". Parece discutível administrar doses altas (25000 IU) de vitamina A, e de uma vez, a RN tão susceptíveis; aqui é ainda mais estranho não se ter fraccionado a administração dos suplementos.

Infelizmente os resultados confirmaram os resultados do ensaio anterior incluindo maior mortalidade nas rapariguas.

Mais parece que os autores projectaram este segundo estudo para responder à críticas de terem excluído (sensatamente) os RN de baixo peso no primeiro trabalho. Foi pena que tivessem cedido à tentação de responder a essas críticas metodológicas e usado os RN de baixo peso de Bissau como instrumentos de discussão. Aceitaram fazer correr riscos sérios (menor sobrevida) aos RN que os autores tinham a seu cargo.

Esta crítica não põe em causa o muito que os pequenitos de Bissau terão beneficiado com esta cooperação; o que se critica é a atitude subjacente a estes projectos de investigação. Será preferível dizer que os RN submetidos ao choque neonatal de vitamina A não beneficiaram tanto quanto os outros e que foram as meninas as mais prejudicadas.

É estranho que tenham esperado uma melhoria da mortalidade infantil com uma administração de vitamina A em doses altas e de uma só vez, à nascença, em crianças de comunidades cuja alta mortalidade depende de tantos factores concomitantes - baixo peso neonatal, água potável, nutrição, mosquitos, infecção, crenças nefastas...

Mais, será lógico esperar resultados de uma administração isolada de altas doses de retinol nos primeiros dias de vida? Não será a consequência da adopção do paradigma farmacológico que vem corrompendo a Medicina ocidental (reduzir a terapia à farmácia) pior ainda quando transferida para o 3º Mundo? Porquê retinol em vez do beta-caroteno dos alimentos correntes? Haverá razões para suspeitar de alguma deficiente metabolização da pró-vitamina?

Porquê deixar estes povos dependentes da Farmácia e dos seus fornecedores quando terminar o *Bandim Health Project* dos dinamarqueses?

No choque neonatal de vitamina A (como da vitamina K) adoptou-se o pior tanto da Medicina (a farmacolização) como da Cirurgia (resolver tudo de uma vez e “à bruta”) de que a circuncisão ritual dos RN é um exemplo.

b) Mas mais incompreensível é o 3º estudo - a avaliação da eventual eficácia da revacinação com BCG aos 19 meses na mortalidade dessas crianças.

A OMS não recomenda revacinar com BCG. Segundo os autores, o único estudo em que se baseiam é um dos anos 30-50, em Argel que terá tido resultados fantásticos.

Esperar resultados desta natureza com uma revacinação com BCG em Bissau é da ordem da crença; uma vez mais, os pequenitos da Guiné terão sido usados como cobaias - *guinea-kids*.

Parece-me estranho que estes ensaios tenham tido o beneplácito de Comissões de ética (“The trial was approved by the Danish central ethics committee and the Guinean Ministry of Health’s research coordination committee.”) e tenham sido aceites e publicados numa revista médica de referência.

Provavelmente estarei a ver mal e ter-me-ei enganado; provavelmente os olhitos negros dos pretitos da Guiné, que nunca vi, ter-me-ão inspirado um piedoso sentimento romântico pós colonial que me ofuscou a isenção.

*Os teus olhos, negros, negros;
são gentios, são gentios da Guiné.*

*Ai da Guiné por serem negros,
da Guiné, por serem negros,
gentios por não terem fé.*

Mas não ter fé, ou melhor, actuar como se não acreditasse, não é a base de qualquer crítica?

“E sabe-se mais:

...já ultrapassa seguramente mais de dez anos que assentei a cifra 540 como sendo o número, só na Europa, de laboratórios e instituições focados unicamente sobre o desenvolvimento. Quanto a publicações, saíam no mundo inteiro mais de mil livros e artigos sobre o assunto. E o consenso já era que os programas de desenvolvimento ... perturbam tudo à sua passagem e conduzem ... mais a efeitos perversos do que a benefícios; que os casos de sucesso de desenvolvimento sustentado são raros ...; e que as populações locais, atacadas de todos os lados, se vêem implicadas em projectos que visam mais obter resultados em função dos objectivos dos planeadores do que dos seus próprios objectivos.”

Ruy Duarte de Carvalho, Actas da Maianga. Cotovia 2003

Referências

1. <http://jornal.publico.pt/noticia/02-04-2010/aventuras-no-pais-submarino-19112393.htm>
2. http://dn.sapo.pt/inicio/globo/Interior.aspx?content_id=1534471&secao=CPLP
3. Weijer C. Ethics in conduct of trials in developing countries; *Br Med J* 2010; 340:c1373
4. At a glance: Guinea-Bissau. <http://www.unicef.org/infobycountry/guinea-bissau.html>
5. Unicef /WHO. *Br Med J* 2010;340:c1520.
6. Fawzi WW, Chalmers TC, Herrera MG, Mosteller F. Vitamin A supplementation and child mortality. A meta-analysis. *JAMA* 1993;269:898-903.
7. Andrew M Prentice. Vitamin A supplements and survival in children. *Br Med J* 2010; 340: c977.
8. 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. *Br Med J* 2008; 336:1416-20.
9. Benn CS, Fisker AB, Napirna BM, Roth A, Diness BR, Lausch KR, *et al*. Vitamin A supplementation and BCG vaccination at birth in low birthweight neonates: two by two factorial randomised controlled trial. *Bandim Health Project, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark. Br Med J* 2010; 340: c1101.
10. Benn CS, Rodrigues A, Yazdanbakhsh M, Fisker AB, Ravn H, Whittle H, *et al*. The effect of high-dose vitamin A supplementation administered with BCG vaccine at birth may be modified by subsequent DTP vaccination. *Vaccine* 2009 11; 27:2891-8.
11. www.who.int/immunization/wer7904BCG_Jan04_position_paper.pdf
12. Roth AE, Benn CS, Ravn H, Rodrigues A, Lisse IM, Yazdanbakhsh M, *et al*. Effect of revaccination with BCG in early childhood on mortality: randomised trial in Guinea-Bissau. *Br Med J* 2010; 15:340:c671.
13. Weijer C. Commentary: Ethics in conduct of trials in developing countries. *Br Med J* 2010 340: c1373.
14. Watson R. Developing countries need stronger ethical guidelines on research. *Br Med J* 2007; 334:1076