

# Implicações da deficiência materna de vitamina D: uma revisão sistemática

## *Implication of maternal vitamin D deficiency: a systematic review*

Lorayne Catarin de Paula<sup>1</sup>, João Henrique Franco de Moraes<sup>1</sup>, Yara Beatriz Razente<sup>1</sup>, Larissa Sandrine Proença<sup>1</sup>, Renata Giovannetti Costa Battaglia<sup>1</sup>

### Descritores

Vitamina D; Pré-eclâmpsia; Prematuridade; Gestação; Diabetes gestacional

### Keywords

Vitamin D; Pre eclampsia; Prematurity; Pregnancy; Gestational diabetes

### Submetido:

09/10/2020

### Aceito:

12/12/2020

1. Faculdade de Medicina, Centro Universitário de Maringá, Maringá, PR, Brasil.

### Conflito de interesses:

Nada a declarar.

### Autor correspondente:

Yara Beatriz Razente  
Rod. PR 317, 6.114, Parque Industrial 200, 87035-510, Maringá, PR, Brasil.  
yara.razente@alunos.unicesumar.edu.br

### Como citar:

Paula LC, Moraes JH, Razente YB, Proença LS, Battaglia RG. Implicações da deficiência materna de vitamina D: uma revisão sistemática. *Femina*. 2021;1(49):44-51.

### RESUMO

O estudo objetiva avaliar a relação dos níveis de vitamina D em gestantes com as principais complicações gestacionais. A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed, LILACS e BIREME, sendo selecionados artigos relevantes publicados de 2013 a 2018, usando os descritores: "vitamin D" AND "maternity" OR "pregnancy". Foram revisados 14 estudos observacionais incluindo casos-controles e coortes que investigaram a relação dos níveis de vitamina D maternos com pré-eclâmpsia, diabetes mellitus gestacional e prematuridade, sendo excluídos os estudos que utilizaram suplementação de vitamina D. Os dados foram extraídos por meio de uma tabulação com as seguintes informações: autor, ano da publicação, país do estudo, score obtido no *downs and black*, ano da coleta da amostra, tipo do estudo, número de participantes, método de obtenção da amostra de 25(OH)D, tempo da gestação na obtenção da amostra, complicação obstétrica, fatores de confusão ajustados e os principais desfechos. Foi obtido um total de 32.505 pacientes após a soma das amostras de todos os artigos analisados. O principal resultado encontrado, abrangendo as três comorbidades analisadas, relaciona níveis menores que 30 nmol/L de vitamina D como potencial fator de risco para pré-eclâmpsia, diabetes mellitus gestacional e prematuridade.

### ABSTRACT

The study aims to assess the relationship between vitamin D levels in pregnant women and the main gestational complications. The research was carried out in the PubMed, LILACS and BIREME databases, with the selection of relevant articles published from 2013 to 2018, using the descriptors: "vitamin D" AND "maternity" OR "pregnancy". 14 observational studies were reviewed including control cases and cohorts that investigated the relationship between maternal vitamin D levels and pre-eclampsia, gestational diabetes mellitus and prematurity, and studies that used vitamin D supplementation were excluded. Data were extracted using a tabulation with the following information: author, year of publication, country of study, score obtained in *downs and black*, year of sample collection, type of study, number of participants, method of obtaining the sample of 25(OH)D, time of pregnancy in obtaining the sample, obstetric complication, adjusted confounding factors and the main outcomes. A total of 32,505 patients were obtained after adding the samples of all analyzed articles. The main result found, covering the three comorbidities analyzed, lists levels below 30 nmol/L of vitamin D as a potential risk factor for pre-eclampsia, gestational diabetes mellitus and prematurity.

## INTRODUÇÃO

A vitamina D é um pré-hormônio que pode ser obtido na alimentação e, principalmente pela absorção via cutânea, sendo catalisado pelos raios solares UVB, podendo ser encontrada em três formas: calciferol (vitamina D1), er-

gocalciferol (vitamina D2) e colecalciferol (vitamina D3), esta a mais comum.<sup>(1)</sup>

A vitamina D é biologicamente inerte e metabolizada a 25-hidroxivitamina D3 [25(OH)D] no fígado e, em seguida, a 1 $\alpha$ ,25-di-hidroxivitamina D3 [1,25(OH)D] no rim. A forma hormonal ativa da vitamina D3 [1,25(OH)D] possui várias funções, como: absorção de cálcio, absorção de fosfato no intestino, mobilização de cálcio no osso e reabsorção do cálcio no rim.

Além disso, a vitamina D também é conhecida por regular a produção de hormônios das paratireoides, desempenhar um papel nas células das ilhotas do pâncreas e contribuir de forma significativa para o sistema imunológico. Adicionalmente, ela pode auxiliar na supressão de certas doenças autoimunes e tipos de câncer.<sup>(2)</sup>

Acredita-se que a vitamina D também interfira na sensibilidade e na secreção de insulina, podendo alterar o equilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias e, portanto, influenciar na ação da insulina, no metabolismo lipídico e na função e estrutura do tecido adiposo. Estudos mostram que as concentrações de vitamina D estão inversamente associadas com marcadores pró-inflamatórios. Sendo assim, sua deficiência pode contribuir para morbidades relacionadas à obesidade, como: *diabetes mellitus*, aumento do risco cardiovascular, dislipidemia aterogênica e hipertensão arterial.<sup>(3)</sup>

A insuficiência e a deficiência de vitamina D têm se tornado um problema global, devido a vários fatores como: baixa exposição ao sol, uso excessivo de roupas, países com longos períodos de inverno, uso de protetores solares e até mesmo os fatores fisiológicos – relacionados com obesidade, gravidez, etnia (negros, hispânicos e qualquer indivíduo com aumento de concentração de melanina na pele), crianças obesas e síndromes de má absorção.<sup>(4)</sup>

Em relação à fisiologia da vitamina D durante a gestação, ocorre que a 25(OH)D atravessa rapidamente a placenta humana, sendo o feto totalmente dependente da vitamina D materna. No entanto, não há evidências claras da transferência de 1,25(OH)D pela placenta, todavia a placenta apresenta a enzima 1 $\alpha$ -hidroxilase, além de o rim fetal conseguir converter a maior parte da vitamina D.<sup>(5)</sup>

Durante a gravidez, os níveis de 1,25(OH)D duplicam a partir da 10<sup>a</sup> a 12<sup>a</sup> semana de gestação e alcançam o nível máximo no terceiro trimestre.<sup>(6)</sup> Essa elevação se deve à necessidade de aumentar a concentração de cálcio dentro do esqueleto fetal e, para isso, há um aumento de absorção e mobilização de cálcio no organismo materno. Além disso, a prolactina e o lactogênio placentário também estimulam a absorção de cálcio, independentemente da ação da 1,25(OH)D durante a gravidez.<sup>(5)</sup>

A deficiência de vitamina D em grávidas tem sido objetivo de estudos de vários autores, por causa de evidências de sua interferência na gestação, que pode estar relacionada a complicações como pré-eclâmpsia,

*diabetes mellitus* gestacional e prematuridade, sendo essas doenças prevalentes. Este trabalho tem o intuito de contemplar as literaturas existentes e identificar suas relevâncias metodológicas sobre o tema: relação da hipovitaminose D na gestação com as complicações citadas, tema este que ainda é pouco abordado academicamente. Por ser um tema relevante, existe a necessidade de ser cada vez mais pesquisado para que se possa construir uma base teórica para auxiliar na prevenção e tratamento das consequências da hipovitaminose D nas gestantes. Por fim, pretende-se, com esta revisão, contribuir com informações acerca da deficiência de vitamina D em gestantes e suas complicações.

## MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi realizada de março a outubro de 2018, nas bases de dados PubMed, BIREME e LILACS. A qualidade metodológica da revisão sistemática foi definida com a confiança de que o desenho e o relato estivessem livres de bias<sup>(7)</sup> e foi avaliada por dois investigadores independentes. Os estudos foram selecionados em dois estágios, e as discrepâncias foram resolvidas mediante discussões, visando a um consenso. Cada artigo selecionado foi avaliado segundo o *checklist Downs and Black*,<sup>(8)</sup> adaptado para avaliação da qualidade metodológica. Aqueles com *score* menor que 13 foram excluídos da análise.

Foram identificados os artigos que relacionam os níveis séricos de 25(OH)D em gestantes com as complicações da gravidez, sendo elas, especificamente, pré-eclâmpsia, *diabetes mellitus* gestacional e prematuridade. Os descritores utilizados para esta revisão foram “*vitamin D*” AND “*maternity*” OR “*pregnancy*”. Além disso, a pesquisa foi restrita a artigos nas línguas portuguesa e inglesa publicados nos períodos de 2013 a 2018.

Os artigos foram previamente selecionados por meio dos títulos e resumos, pelos seguintes critérios de elegibilidade: (a) estudos observacionais e longitudinais, (b) a população estudada foi de mulheres grávidas, (c) pré-eclâmpsia, *diabetes mellitus* gestacional e prematuridade. Os critérios de exclusão foram: (a) estudos em animais, (b) revisões, cartas, estudos transversais e estudos de caso, (c) análises feitas por suplementação de vitamina D, (d) artigos não compatíveis com o objetivo da revisão e, por fim, (e) artigos duplicados.

Posteriormente, extraíram-se os dados por meio de uma tabulação com as seguintes informações: autor, ano da publicação, país do estudo, ano da coleta da amostra, tipo do estudo, número de participantes, método de obtenção da amostra de 25(OH)D, tempo da gestação na obtenção da amostra, complicação obstétrica, fatores de confusão ajustados e o principal desfecho.

## RESULTADOS

Foi obtido um total de 501 artigos, e 469 foram excluídos pela análise do título e resumo. No segundo estágio, a

leitura na íntegra dos artigos resultou na exclusão de outros 14 artigos, por não serem fiéis ao objetivo proposto para a revisão. Por fim, 4 artigos foram excluídos após a aplicação do questionário *Downs and Black*.<sup>(8)</sup> No total, foram selecionados para análise apenas 14 artigos. A figura 1 ilustra o fluxograma da seleção dos estudos.

Entre os 14 artigos selecionados, 8 são coortes e 6 casos-controles. Do total, 8 artigos relacionavam a vitamina D com pré-eclâmpsia, 3 com *diabetes mellitus* gestacional e 3 com prematuridade. O quadro 1 evidencia os artigos selecionados para o estudo.

Foram observadas associações entre gravidez e vitamina D por meio das pesquisas, como a relação com o desenvolvimento cognitivo, alterações no metabolismo ósseo e crescimento do feto, infecções e baixo peso ao nascer. Todavia, como o intuito desta pesquisa é explorar a relação da vitamina D com as principais complicações na gravidez, optou-se por separar os temas de maior relevância para a gestação.

## PRÉ-ECLÂMPسيا

Considerando os artigos que relacionavam a deficiência de vitamina D com a pré-eclâmpsia, um total de 22.983 indivíduos foi estudado. Do total de oito, dois artigos<sup>(9-13)</sup> não relataram a exclusão de pacientes com comorbidades, como a hipertensão arterial sistêmica preexistente e outras, e o principal critério para inclusão foi o tempo de gestação. Sobre o uso de suplementação de vitamina D, apenas um estudo excluiu da análise mulheres em suplementação;<sup>(11)</sup> já outros dois artigos<sup>(13,15)</sup> fizeram ajustes

desse fator de confusão. Entretanto, em nenhum dos estudos foi utilizada suplementação para as pacientes.

Três artigos<sup>(10,11,16)</sup> encontraram níveis mais baixos de 25(OH)D em mulheres com pré-eclâmpsia grave. Desse, dois concluíram que níveis menores que 30 nmol/L estão mais relacionados com a chance de desenvolver pré-eclâmpsia.<sup>(10,11)</sup> Outros dois identificaram que níveis mais elevados de vitamina D têm efeito protetor para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia durante a gravidez.<sup>(12,13)</sup>

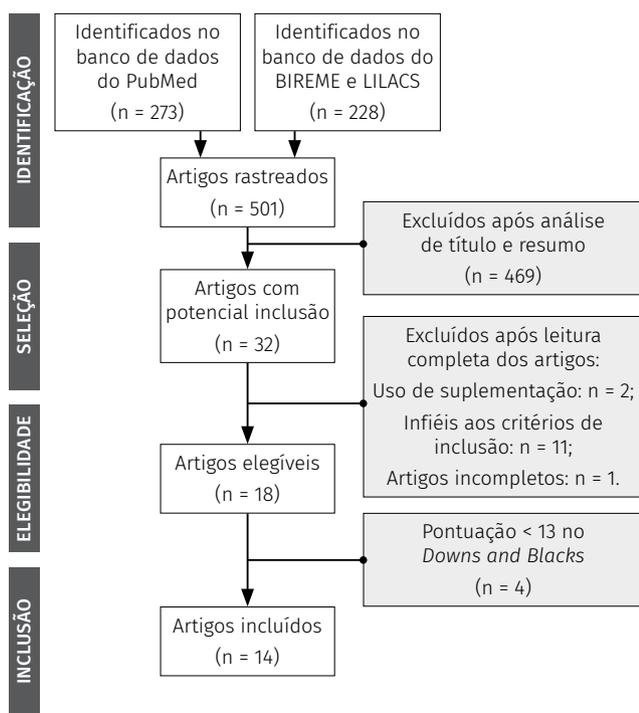
Os principais fatores de confusão ajustados pelos artigos foram índice de massa corporal (IMC), estação da coleta da amostra, nível socioeconômico, nível de escolaridade, estado civil, etnia, paridade, idade materna e tabagismo. Entre esses, o IMC parece ter sido o principal confundidor, seguido pela etnia.<sup>(14)</sup> Após ajustes desses fatores de confusão, para apenas um estudo não houve relação entre vitamina D e pré-eclâmpsia.<sup>(14)</sup> Os resultados, portanto, trouxeram a evidência de maior chance de pré-eclâmpsia relacionada a baixos níveis de 25(OH)D (<30 nmol/L), principalmente em pacientes com pré-eclâmpsia grave.

## DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

Foram analisadas 3.048 pacientes em relação aos níveis séricos de 25(OH)D e *diabetes mellitus* gestacional. Em três estudos,<sup>(20-22)</sup> observou-se que alguns fatores podem estar relacionados ao aumento da incidência de *diabetes mellitus* gestacional. Em mulheres tabagistas, por exemplo, foi demonstrado que níveis de 25(OH)D < 30 nmol/L aumentam o risco de desenvolver *diabetes mellitus* gestacional, quando comparadas a mulheres não fumantes e com a mesma concentração de vitamina D.<sup>(20)</sup> Outros artigos<sup>(21,22)</sup> associam a relação do peso elevado antes da gravidez com os níveis de 25(OH)D e chances de desenvolver *diabetes mellitus* gestacional. Esse fato se comprova ao evidenciar que mulheres que estão acima do peso têm três vezes mais risco de desenvolver *diabetes mellitus* gestacional, quando comparadas com mulheres com peso normal.<sup>(22)</sup>

Ao relacionar os níveis de 25(OH)D com *diabetes mellitus* gestacional, observou-se que níveis menores que 30 nmol/L aumentam em 2,37 vezes as chances de desenvolver *diabetes mellitus* gestacional. Em contrapartida, valores entre 30 e 50 nmol/L apresentam 1,44 vez mais chances de desenvolver a doença, sendo 1,58 mais chance de ter *diabetes mellitus* gestacional, quando comparados com valores dados como suficientes (>75 nmol/L) de 25(OH)D.<sup>(20)</sup> Esses dados se afirmam em outros estudos,<sup>(21,22)</sup> porém com uma informação adicional que relata que, com o aumento sérico de 12,5 nmol/L de 25(OH)D, se diminui em 12% o risco de *diabetes mellitus* gestacional.<sup>(22)</sup>

Dessa forma, verificou-se que a baixa concentração de 25(OH)D aumenta o risco da incidência de *diabetes mellitus* gestacional.



**Figura 1.** Fluxograma de identificação e seleção dos estudos da revisão sistemática

**Quadro 1.** Características dos estudos incluídos sobre implicações da deficiência de vitamina D na gestação (2013-2018)

| Item | Autores<br>Ano<br>País                                       | Ano da<br>coleta                         | Desenho<br>do<br>estudo | Amostra<br>(n) | Método<br>do<br>exame | IG na coleta<br>(média)  | Complicações | Ajustes   | Desfechos  |
|------|--|--|-------------------------|----------------|-----------------------|--|--------------|---|--|
| 1    | Lechtermann<br>et al. (2014) <sup>(9)</sup><br>Alemanha      | Jan/2005<br>a Dez/2008                   | CO                      | 63             | ELISA                 | 31,9<br>semanas  | PE           | Mudanças sazonais   | Pacientes com PE tiveram níveis de 25(OH)D e 1,25(OH)D menores, em comparação com os controles saudáveis, e níveis de 1,25(OH)D menores no inverno, em comparação com o verão.   |
| 2    | Bodnar et al.<br>(2014) <sup>(10)</sup><br>Estados<br>Unidos | 1959 a 1965                              | SCO                     | 3.703          | LC-MS                 | 20,9<br>semanas  | PE           | Peso pré-gestacional, altura, paridade, tabagismo, condição socioeconômica, mês da amostragem, raça, idade e estado civil   | Incidência de PE global foi maior em pacientes com 25(OH)D < 30 nmol/L e também nos meses de inverno, comparado com o verão. Níveis > ou = a 50 nmol/L foram associados com uma redução de 40% do risco de PE severa em comparação com níveis menores que 50 nmol/L.                                   |
| 3    | Zhao et al.<br>(2017) <sup>(11)</sup><br>China               | Jan/2011<br>a Dez/2013                   | CO                      | 11.151         | IQA                   | 23 a 28<br>semanas   | PE           | Idade materna, paridade, IMC pré-gestacional e amostragem de sangue   | As concentrações de 25(OH)D foram menores em mulheres acima de 35 anos e acima do peso antes da gravidez. A prevalência de deficiência foi de 78,9%. A concentração de 25(OH)D é menor em mulheres com PE grave, comparado às demais.  |
| 4    | Kiely et al.<br>(2016) <sup>(12)</sup><br>Irlanda            | Mar/2008<br>a Jan/2011                   | CO                      | 1.768          | LC-MS                 | 15<br>semanas  | PE           | Suplementação vitamínica, estação da amostra de sangue, número de dias de verão durante a gravidez, caminhada recreativa, status de trabalho, status socioeconômico, idade materna, IMC, tabagismo, uso de álcool, educação, origem étnica e estado civil | Foi observado um efeito protetor de ter uma concentração de 25(OH)D maior que 0,75 nmol/L no desfecho pré-eclâmpsia mais PIg. Essa associação foi robusta após ajuste para todos os determinantes.   |
| 5    | Bärebring et al. (2016) <sup>(13)</sup><br>Suécia            | Set a<br>Nov/2013<br>e fev a<br>Jun/2014 | CO                      | 2.000          | LC-MS                 | <16 semanas:<br>média de 10,8<br>>31 semanas:<br>média de 33,4 | PE           | Idade, IMC, trabalho e local de nascimento  | Um aumento de pelo menos 30 nmol/L de 25(OH)D durante a gravidez está relacionado a menor chance de PE. A concentração de 25(OH)D no 1º e 3º trimestre não está relacionada com PE. Identificou-se que obesidade prévia, nuliparidade, gemelaridade e condições preexistentes estão associadas com PE. |
| 6    | van Weert et al. (2016) <sup>(14)</sup><br>Holanda           | Jan/2003<br>a Mar/2004                   | CO                      | 2.074          | ELISA                 | <17<br>semanas   | PE           | Etnia, IMC, tabagismo, nível de escolaridade e uso de suplementação   | No grupo sem PE, as chances de desenvolvimento de PE em mulheres gravemente deficientes em comparação com status normal de 25(OH)D foram insignificantes após o ajuste. O IMC foi o confundidor mais forte, seguido de etnia e, depois, de anos de educação.   |

| Item | Autores<br>Ano<br>País  | Ano da<br>coleta                     | Desenho<br>do<br>estudo | Amostra<br>(n) | Método<br>do<br>exame | IG na coleta<br>(média) | Complicações | Ajustes   | Desfechos   |
|------|---|--------------------------------------|-------------------------|----------------|-----------------------|-------------------------|--------------|---|---|
| 7    | Achkar <i>et al.</i><br>(2015) <sup>(15)</sup><br>Canadá        | 2002 a 2010                          | CCA                     | 2.144          | IOA                   | <20<br>semanas          | PE           | Idade materna, nível de escolaridade, renda familiar, IMC, tabagismo, paridade, estado civil, atividade física, uso de cafeína no início da gravidez, sexo do bebê, estação da coleta da amostra e ano da coleta  | A concentração sérica de 25(OH)D foi significativamente menor no grupo de mulheres que mais tarde desenvolveram PE. Após o ajuste para covariáveis, a deficiência materna de vitamina D [25(OH)D < 30 nmol/L] foi associada a uma chance duplicada de PE em comparação com concentrações > 50 nmol/L.   |
| 8    | Robinson <i>et al.</i> (2013) <sup>(16)</sup><br>Estados Unidos | 2007 a 2013                          | CCA                     | 80             | RIA                   | 29<br>semanas           | PE grave     | IMC, idade materna, etnia, média de PA, paridade  | O nível médio de 25(OH)D do plasma materno entre pacientes com PE grave foi 50% menor do que o das pacientes com uma gestação normotensa e saudável. Após ajustes de covariáveis, a associação permaneceu significativa, mas diminuiu a chance de diagnóstico. A associação mais forte foi com as afro-americanas.  |
| 9    | Tabatabaei <i>et al.</i> (2017) <sup>(17)</sup><br>Canadá       | ND                                   | CCA                     | 472            | LC-MS                 | 8 a 14<br>semanas       | PR           | Idade materna, IMC pré-gestacional, época da concepção, paridade, histórico de tabagismo e renda familiar   | Insuficiência de vitamina D no início da gestação está associada a risco aumentado de parto prematuro não espontâneo em mulheres de minorias étnicas. Após ajustes do plasma materno a concentrações de 25(OH)D de 30 nmol/L foi associada 4,05 vezes o risco de parto prematuro em relação a 75 nmol/L e concentrações de 50 nmol/L foram associadas com 2,01 vezes o risco. |
| 10   | Bodnar <i>et al.</i> (2015) <sup>(18)</sup><br>Estados Unidos   | 1999 a 2001, 2003, 2007, 2009 e 2010 | CO                      | 3.453          | LC-MS                 | ND                      | PR           | Raça e etnia materna, IMC pré-gestacional, escolaridade, estado civil, paridade, tabagismo, ano de parto, pré-natal clínico ou privado, época e idade gestacional da coleta de sangue, lote de ensaio e tipo de rastreio de aneuploidia (primeiro trimestre ou marcador múltiplo) | Após ajuste, o risco de parto prematuro < 37 semanas foi de 1,8 vez e 1,4 vez maior entre as mães com 25(OH)D < 50 e de 50 a 74,9 nmol/L sérica do que nas que possuíam 25(OH)D ≥ 75 nmol/L.  |

| Item | Autores<br>Ano<br>País  | Ano da<br>coleta | Desenho<br>do<br>estudo | Amostra<br>(n) | Método<br>do<br>exame | IG na coleta<br>(média) | Complicações | Ajustes   | Desfechos   |
|------|---|------------------|-------------------------|----------------|-----------------------|-------------------------|--------------|---|---|
| 11   | Bodnar <i>et al.</i><br>(2014) <sup>(19)</sup><br>Estados<br>Unidos | 1959 a 1965      | CO                      | 2.629          | LC-MS                 | <26<br>semanas          | PR           | Raça, IMC pré-gestacional, trimestre de entrada no pré-natal, tabagismo, paridade, idade, posição socioeconômica, estado civil, estação de coleta de sangue, idade gestacional na coleta de sangue e local de estudo      | Entre as mães não brancas, a incidência de parto prematuro espontâneo antes de 35 semanas de gestação diminuiu significativamente à medida que 25(OH)D aumentou. Após ajustes, os níveis de 25(OH)D de 30 a ≥75 nmol/L foram associados a reduções no risco de prematuridade em comparação com os níveis de 25(OH)D menores de 30 nmol/L em aproximadamente 20%-30%. Entre as mães brancas, não havia associação antes ou depois dos ajustes.         |
| 12   | Dodds <i>et al.</i><br>(2016) <sup>(20)</sup><br>Canadá             | 2002 a 2010      | CC                      | 2.320          | IOA                   | <20<br>semanas          | DMG          | Local de estudo, idade gestacional na coleta de sangue, estação e ano da amostra de sangue, idade materna, escolaridade, IMC pré-gestacional, estado civil, renda, paridade, tabagismo durante a gravidez e sexo infantil | O nível sérico de 25(OH)D < 30 nmol/L aumenta 2,37 mais as chances de vir a ter DMG; os níveis de 25(OH)D entre 30-50 nmol/L têm 1,44 chance de ter DMG, sendo essa 1,55 vez maior que pacientes com nível de 25(OH)D > ou = a 75 nmol/L. A interação entre o tabagismo materno e a concentração de 25(OH)D aumenta as chances de desenvolver DMG em concentrações de vitamina D menores que 30 nmol/L.   |
| 13   | Pleskačová <i>et al.</i> (2015) <sup>(21)</sup><br>Rep. Checa       | 2014             | CC                      | 76             | IOA                   | 24 a 30<br>semanas      | DMG          | IMC   | 95,7% das mulheres com DMG e 93,1% das gestantes saudáveis tinham deficiência de níveis de vitamina D. Foi analisado esse mesmo quesito no pós-parto dessas mulheres, e observaram-se 47,8% com DMG, e 34,5% de mulheres controle ficaram deficientes.  |
| 14   | Arnold <i>et al.</i><br>(2015) <sup>(22)</sup><br>Estados<br>Unidos | 1996 a 2008      | CC                      | 652            | LC-MS                 | 24 a 28<br>semanas      | DMG          | Raça/etnia, idade materna, escolaridade, estado civil, estação de coleta de sangue, paridade, tabagismo e multivitamínico periconcepcional, IMC materno pré-gestacional e IMC no meio da gestação (18-22 semanas)         | Quanto menor o nível de 25(OH)D, maiores as chances de ocasionar DMG. Mulheres com níveis < ou = a 50 nmol/L tiveram risco de quase 2 vezes para desenvolver DMG. Dessa forma, também foi visto que o aumento de 12,5 nmol/L de 25(OH)D reduz em 12% o risco de desenvolver DMG. Mulheres acima do peso e níveis de vitamina D suficientes (>75 nmol/L) tiveram 3 vezes mais risco de desenvolver DMG, quando comparadas a pacientes com peso normal. |

IG: idade gestacional; CO: coorte; CC: caso-controle; CCA: caso-controle aninhado; SCO: subcoorte; ELISA: ensaio de imunoabsorção enzimática; LC-MS: cromatografia líquida e espectrometria de massa em tandem;

IOA: imunoensaio de quimioluminescência automatizado; RIA: radioimunoensaio; PE: pré-eclâmpsia; PR: prematuridade; DMG: diabetes mellitus gestacional; IMC: índice de massa corporal; 25(OH)D: 25-hidroxivitamina-D;

PA: pressão arterial; ND: sem data; P/G: pequeno para a idade gestacional.

## PREMATURIDADE

Em relação aos três artigos estudados,<sup>(17-19)</sup> foi analisado um total de 6.554 pacientes. Quanto à relação de vitamina D com a prematuridade, todos os autores chegaram à mesma conclusão sobre a influência das características socioeconômicas, raciais, étnicas e de nível de escolaridade, que demonstrou que apenas em mulheres negras não hispânicas, com baixa condição socioeconômica e baixo nível de escolaridade houve alterações de níveis de vitamina D.

Um dos estudos concluiu que há risco quatro vezes maior de parto prematuro quando houver níveis de vitamina D iguais a 30 nmol/L e duas vezes maior quando os níveis de 25(OH)D forem iguais a 50 nmol/L. Contudo, não foram observadas alterações quando comparados níveis de 25(OH)D entre 75 e 90 nmol//L.<sup>(17)</sup>

Para outro artigo, a relação dos níveis de 25(OH)D e incidência de partos prematuros ocorre da seguinte forma: (1) quando os níveis de 25(OH)D foram < 50 nmol/L, houve incidência de 11,3% de partos prematuros; (2) quando os níveis de 25(OH)D foram de 50-74,9 nmol/L, essa incidência diminuiu para 8,6%; (3) para os níveis de 25(OH)D maiores que 75 nmol/L, obteve-se um índice de 7,3% de partos prematuros.<sup>(18)</sup> Os níveis de 25(OH)D maiores que 30 nmol/L tiveram menor chance de prematuridade, quando comparados a níveis inferiores.<sup>(19)</sup>

A análise dos artigos demonstrou, portanto, relação significativa dos níveis de 25(OH)D com a prematuridade na população estudada, e quanto menor o índice de 25(OH)D, maior o número de nascimentos pré-termos.

## DISCUSSÃO

A gestação é uma fase com diversas modificações, com destaque para as alterações dos níveis de vitamina D, que inicialmente são elevados para a formação e o desenvolvimento fetal, e a sua diminuição pode estar relacionada a diversas complicações, como as cardiovasculares, esqueléticas e endocrinológicas, a exemplo do *diabetes mellitus* gestacional.<sup>(7,23,24)</sup>

A análise da fisiopatologia do *diabetes mellitus* gestacional demonstrou que quanto maior a deficiência de vitamina D, mais breve é o acometimento da gestante pela patologia.<sup>(25)</sup> Dessa forma, após a análise da literatura, observou-se a importância da vitamina D no processo da gestação e sua influência para o desenvolvimento do *diabetes mellitus* gestacional.<sup>(26)</sup>

Por ocasião do nascimento de uma criança prematura, deve-se adotar um protocolo-padrão, que é a suplementação de vitamina D, para evitar uma possível hipovitaminose e consequentes morbidades advindas dela.<sup>(27)</sup> Dessa forma, o presente estudo mostra que, além de a deficiência de vitamina D estar relacionada com o parto prematuro, a própria vitamina D pode estar em menores índices nos prematuros.

Sabe-se que a pré-eclâmpsia é uma síndrome multissistêmica que resulta em elevação da pressão arterial

e da resistência vascular periférica, que pode levar à disfunção de órgãos-alvo como rim, fígado e cérebro.<sup>(28)</sup> A hipótese mais aceita é de que a invasão do citotrofoblasto na pré-eclâmpsia é superficial e as artérias espiraladas sofrem remodelação inadequada para ampliar o suprimento sanguíneo.<sup>(29)</sup>

Um estudo experimental *in vitro* com células placentárias da região de invasão trofoblástica, no primeiro trimestre, demonstrou que há relação direta da vitamina D com a funcionalidade da invasão trofoblástica. O presente estudo evidenciou a presença da enzima ativadora de vitamina D, a CYP27P1, e do receptor intracelular de vitamina D3 (VDR) nas células placentárias; por meio da introdução de tratamento com vitamina D, houve melhora na invasão trofoblástica, com aumento das células invasoras 1,9 vez a mais que em controles não tratados.<sup>(30)</sup>

Os estudos analisados nesta revisão mostraram que há uma relação entre pré-eclâmpsia e níveis reduzidos de vitamina D.<sup>(9-11,15,16)</sup> Uma provável explicação para esse fato relaciona o declínio com uma possível diminuição de fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), que estimularia a expressão de 1 $\alpha$ -hidroxilase renal, ou com uma menor expressão de 1 $\alpha$ -hidroxilase na própria placenta.<sup>(31)</sup>

Dois revisões sistemáticas e metanálises<sup>(32,33)</sup> que relacionavam os níveis de vitamina D com risco para pré-eclâmpsia encontraram resultados semelhantes aos do presente estudo, nas quais níveis abaixo de 50 nmol/L foram associados com maior risco de desenvolver a doença. Uma dessas revisões também utilizou, em sua análise, artigos que relacionavam os níveis de vitamina D na gravidez com comorbidades como *diabetes mellitus* gestacional, pré-eclâmpsia e prematuridade, além de restrição de crescimento fetal, concluindo que há uma associação direta que precisa ser mais investigada para a implementação de suplementação para prevenir tais eventos.<sup>(33)</sup>

Foram analisadas de forma abrangente, neste estudo, as complicações materno-fetais da hipovitaminose D, todavia priorizamos as principais patologias da gestação. Acreditamos que mais estudos devem ser direcionados a esse assunto para que se tenha uma visão mais global da deficiência de vitamina D nas patologias abordadas, utilizando maiores populações e com ajustes dos diferentes fatores de confusão, principalmente em relação ao índice de radiação UVB, etnias e IMC. Além disso, também são necessários mais estudos clínicos randomizados que avaliem a resposta ao uso de suplementação no *diabetes mellitus* gestacional, pré-eclâmpsia e prematuridade.

## CONCLUSÃO

A revisão concluiu que a presença de menores níveis de vitamina D aumentam as chances de complicações materno-fetais na gestação. São necessários mais estu-

dos sobre o tema, porém há uma tendência em sugerir a análise dos níveis de vitamina D durante a gestação, pois níveis menores que 30 nmol/L aumentam as chances de ocorrência de complicações gestacionais, como pré-eclâmpsia, principalmente pré-eclâmpsia grave, *diabetes mellitus* gestacional, com maior probabilidade de partos prematuros.

## REFERÊNCIAS

- Pelczyńska M, Grzelak T, Walczak M, Czyżewska K. Hypovitaminosis D and adipose tissue – cause and effect relationships in obesity. *Ann Agric Environ Med.* 2016;23(3):403-9. doi: 10.5604/12321966.1219177
- DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6 Suppl):1689S-96S. doi: 10.1093/ajcn/80.6.1689s
- Garbossa SG, Folli F. Vitamin D, sub-inflammation and insulin resistance. A window on a potential role for the interaction between bone and glucose metabolism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(2):243-58. doi: 10.1007/s11154-017-9423-2
- Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(2):153-65. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1
- Dror DK, Allen LH. Vitamin D inadequacy in pregnancy: biology, outcomes, and interventions. *Nutr Rev.* 2010;68(8):465-77. doi: 10.1111/j.1753-4887.2010.00306.x
- Triunfo S, Lanzone A. Potential impact of maternal vitamin D status on obstetric well-being. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(1):37-44. doi: 10.1007/s40618-015-0330-7
- Moher D, Jadad AR, Klassen TP. Guides for reading and interpreting systematic reviews: III. How did the authors synthesize the data and make their conclusions? *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998;152(9):915-20. doi: 10.1001/archpedi.152.9.915
- Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health.* 1998;52(6):377-84. doi: 10.1136/jech.52.6.377
- Lechtermann C, Hauffa BP, Herrmann R, Schündeln MM, Gellhaus A, Schmidt M, et al. Maternal vitamin D status in preeclampsia: seasonal changes are not influenced by placental gene expression of vitamin d metabolizing enzymes. *PLoS One.* 2014;9(8):e105558. doi: 10.1371/journal.pone.0105558
- Bodnar LM, Simhan HN, Catov JM, Roberts JM, Platt RW, Diesel JC, et al. Maternal vitamin D status and the risk of mild and severe preeclampsia. *Epidemiology.* 2014;25(2):207-14. doi: 10.1097/ede.0000000000000039
- Zhao X, Fang R, Yu R, Chen D, Zhao J, Xiao J. Maternal vitamin D status in the late second trimester and the risk of severe preeclampsia in Southeastern China. *Nutrients.* 2017;9(2):138. doi: 10.3390/nu9020138
- Kiely ME, Zhang JY, Kinsella M, Khashan AS, Kenny LC. Vitamin D status is associated with uteroplacental dysfunction indicated by pre-eclampsia and small-for-gestational-age birth in a large prospective pregnancy cohort in Ireland with low vitamin D status. *Am J Clin Nutr.* 2016;104(2):354-61. doi: 10.3945/ajcn.116.130419
- Bärebring L, Bullarbo M, Glantz A, Leu Agelii M, Jagner Å, Ellis J, et al. Preeclampsia and blood pressure trajectory during pregnancy in relation to vitamin D status. *PLoS One.* 2016;11(3):e0152198. doi: 10.1371/journal.pone.0152198
- van Weert B, van den Berg D, Hrudehy EJ, Oostvogels AJ, de Miranda E, Vrijkotte TG. Is first trimester vitamin D status in nulliparous women associated with pregnancy related hypertensive disorders? *Midwifery.* 2016;34:117-22. doi: 10.1016/j.midw.2015.12.007
- Achkar M, Dodds L, Giguère Y, Forest JC, Armson BA, Woolcott C, et al. Vitamin D status in early pregnancy and risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(4):511.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2014.11.009
- Robinson CJ, Wagner CL, Hollis BW, Baatz JE, Johnson DE. Association of maternal vitamin D and placenta growth factor with the diagnosis of early onset severe preeclampsia. *Am J Perinatol.* 2013;30(3):167-72. doi: 10.1055/s-0032-1322514
- Tabatabaei N, Auger N, Herba CM, Wei S, Allard C, Fink GD, et al. Maternal vitamin D insufficiency early in pregnancy is associated with increased risk of preterm birth in ethnic minority women in Canada. *J Nutr.* 2017;147(6):1145-51. doi: 10.3945/jn.116.241216
- Bodnar LM, Platt RW, Simhan HN. Early-pregnancy vitamin D deficiency and risk of preterm birth subtypes. *Obstet Gynecol.* 2015;125(2):439-47. doi: 10.1097/aog.0000000000000621
- Bodnar LM, Klebanoff MA, Gernand AD, Platt RW, Parks WT, Catov JM, et al. Maternal vitamin D status and spontaneous preterm birth by placental histology in the US Collaborative Perinatal Project. *Am J Epidemiol.* 2014;179(2):168-76. doi: 10.1093/aje/kwt237
- Dodds L, Woolcott CG, Weiler H, Spencer A, Forest JC, Armson BA, et al. Vitamin D status and gestational diabetes: effect of smoking status during pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2016;30(3):229-37. doi: 10.1111/ppe.12278
- Pleskačová A, Bartáková V, Pácal L, Kuricová K, Bělobrádková J, Tomandl J, et al. Vitamin D status in women with gestational diabetes mellitus during pregnancy and postpartum. *BioMed Res Int.* 2015;2015:260624. doi: 10.1155/2015/260624
- Arnold DL, Enquobahrie DA, Qiu C, Huang J, Grote N, VanderStoep A, et al. Early pregnancy maternal vitamin D concentrations and risk of gestational diabetes mellitus. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2015;29(3):200-10. doi: 10.1111/ppe.12182
- Urrutia-Pereira M, Solé D. Deficiência de vitamina D na gravidez e o seu impacto sobre o feto, o recém-nascido e na infância. *Rev Paul Pediatr.* 2015;33(1):104-13. doi: 10.1016/j.rpped.2014.05.004
- Kaushal M, Magon N. Vitamin D in pregnancy: a metabolic outlook. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(1):76-82. doi: 10.4103/2230-8210.107862
- Marques CDL, Dantas AT, Fragoso TS, Duarte ALBP. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50(1):67-80. doi: 10.1590/s0482-50042010000100007
- Goulart PAM, Goulart RN. Gestação e deficiência de vitamina D: artigo de revisão na literatura. *ACM Arq Catarin Med.* 2017;46(1):173-81.
- Araújo AP, Lucena IG, Santos JLV, Sousa MNA, Lima Júnior UM. Uso de vitamina D para prematuros. *J Med Health Promot.* 2018;3(1):956-64.
- Kharfi A, Giguère Y, Sapin V, Massé J, Dastuge B, Forest JC. Trophoblastic remodeling in normal and preeclamptic pregnancies: implication of cytokines. *Clin Biochem.* 2003;36(5):323-31. doi: 10.1016/s0009-9120(03)00060-2
- Fisher SJ. Why is placentation abnormal in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4 Suppl):S115-22. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.042
- Chan S, Susarla R, Canovas D, Vasilopoulou E, Ohizua O, McCabe CJ, et al. Vitamin D promotes human extravillous trophoblast invasion in vitro. *Placenta.* 2015;36(4):403-9. doi: 10.1016/j.placenta.2014.12.021
- Tamblyn J, Susarla R, Jenkinson C, Jeffery LE, Ohizua O, Chun RF, et al. Dysregulation of maternal and placental vitamin D metabolism in preeclampsia. *Placenta.* 2017;50:70-7. doi: 10.1016/j.placenta.2016.12.019
- Tabesh M, Salehi-Abargouei A, Tabesh M, Esmailzadeh A. Maternal vitamin D status and risk of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(8):3165-73. doi: 10.1210/jc.2013-1257
- Wei SQ, Qi HP, Luo ZC, Fraser WD. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(9):889-99. doi: 10.3109/14767058.2013.765849