



ARTIGO DE REVISÃO

GESTAÇÃO E DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D: ARTIGO DE REVISÃO NA LITERATURA

PREGNANCY AND VITAMIN D DEFICIENCY: LITERATURE REVIEW ARTICLE

Priscila Aparecida Martins Goulart¹
Rafael Nunes Goulart²

RESUMO

Racional: A vitamina D é um hormônio que age no metabolismo do cálcio e do fósforo. Seus receptores podem ser encontrados em quase todos os tecidos do organismo. Na gestação, a deficiência de vitamina D pode ser um fator de risco para eventos negativos para a gestante e para o recém-nascido. **Métodos:** Realizada revisão da literatura entre os meses de fevereiro e agosto de 2015. Foram consultados livros, periódicos e artigos científicos selecionados através de busca nos bancos de dados Scielo, Bireme, Pubmed e a partir das fontes Medline e Lilacs. As palavras-chave utilizadas nas buscas foram “gestação”, “deficiência” e “vitamina D”. Um total de 26 trabalhos foram analisados. **Resultados:** A deficiência de vitamina D na gestante não é incomum. Uma dieta insuficiente em cálcio e vitamina D durante a gestação pode desenvolver complicações materno-fetais e infantis. Maior risco de pré-eclampsia, resistência insulínica, diabetes gestacional, vaginose bacteriana e aumento da possibilidade de parto cesáreo pode ser identificado em gestantes com essa deficiência, assim como maior incidência de parto pré-termo, baixo peso do recém-nascido e restrição do crescimento intrauterino, além de aumentar o risco de desenvolvimento de diabetes tipo 1, asma e rinite na criança. **Conclusões:** A prevenção, o diagnóstico precoce e o tratamento da deficiência de vitamina D em gestantes é de fundamental importância para minimizar os riscos de eventos adversos materno-fetais e infantis.

Descritores: Gestação. Deficiência. Vitamina D.

ABSTRACT

Background: Vitamin D is an hormone that acts on calcium and phosphorus metabolism. Their receptors can be found in almost all tissues of the body. During pregnancy, vitamin D deficiency may be a risk factor for adverse events for the mother and the newborn. **Methods:** An review of the literature between the months of February and August 2015. We consulted books, journals and selected journal articles through search in databases Scielo, Bireme, Pubmed and from Medline and Lilacs sources. The keywords used in the search were "pregnancy", "deficiency" and "vitamin D". A total of 26 papers were analyzed. **Results:** Vitamin D deficiency during pregnancy is not uncommon. Insufficient dietary calcium and vitamin D during pregnancy may develop maternal and fetal and infant complications. Increased risk of pre-eclampsia, insulin resistance, gestational diabetes, bacterial vaginosis and increased chance of cesarean section can be identified in women with this deficiency, as well as higher incidence of preterm birth, low birth weight of the newborn and intrauterine growth restriction, in addition to increasing the risk of developing type 1 diabetes, asthma and rhinitis in children. **Conclusions:** Prevention, early diagnosis and treatment of vitamin D deficiency in pregnant is extremely important to minimize the risk of maternal and fetal and infant adverse events.

¹ Clínica Médica. E-mail: priscila.ap.martins@gmail.com.

² Cirurgião de Cabeça e Pescoço.



Keywords: Pregnancy. Deficiency. Vitamin D.

INTRODUÇÃO

A vitamina D é um hormônio esteroidal que desempenha um importante papel no funcionamento das células e no sistema músculo-esquelético, regulando o metabolismo do cálcio e do fósforo, juntamente com o paratormônio (PTH) e a calcitonina, além de interagir com os rins, os intestinos, a glândula tiroide e o fígado^{1,2}. Como as fontes alimentares de vitamina D são escassas, os seres humanos dependem principalmente da síntese cutânea, resultante da radiação ultravioleta B, a qual tende a diminuir com o envelhecimento, colocando os indivíduos idosos em um grupo de risco para a deficiência de vitamina D^{3,4}.

Toda a vitamina D, tanto a oriunda da dieta quanto a sintetizada na pele, é hidroxilada no fígado. Posteriormente, ocorre a hidroxilação nos rins à forma 1,25-di-hidroxitamina-D (1,25(OH)₂D₃), através do estímulo da enzima 1-alfa-hidroxilase pelo PTH, a hipocalcemia e a hipofosfatemia. Para manter uma homeostase normal dos íons minerais é preciso ingerir diariamente doses recomendadas de vitamina D^{2,5,6}.

Durante a gestação ocorrem profundas transformações endócrinas, somáticas e psicológicas no organismo feminino as quais tornam a gestante suscetível a mudanças fisiológicas e patológicas. Entre essas transformações está a deficiência de vitamina D (25OHD), apontada como um problema da saúde pública mundial, uma vez que atinge entre vinte e quarenta por cento das mulheres grávidas. Dada a grande preocupação em relação a essa deficiência, deve-se prestar atenção aos níveis desse hormônio tanto no período pré-concepcional quanto durante a gestação e o período de amamentação⁷.

Sabe-se atualmente que o prognóstico da gestação é influenciado pelo estado nutricional materno antes e durante a gravidez, com grande impacto sobre o crescimento e o desenvolvimento do recém-nascido. Várias condições podem interferir na evolução normal da gestação, entre elas idade, paridade, peso, altura, nutrição, fatores ambientais e genéticos, tabagismo e uso abusivo de álcool e drogas. Ocorrem também alterações no metabolismo mineral e na regulação hormonal das gestantes, tais como equilíbrio positivo do cálcio, aumento da absorção de cálcio pelo intestino delgado e elevações no nível sérico de paratormônio e 1,25-di-hidroxitamina D. Os mecanismos subjacentes a essas alterações ainda não foram claramente definidos e suas inter-relações são pouco conhecidas^{7,8}.

De qualquer forma, sabe-se que a vitamina D desempenha um papel em todas as fases da gravidez e que a deficiência materna desse hormônio afeta negativamente os sistemas esquelético, cardiovascular, respiratório e as funções neuronais do recém-nascido. Além disso, o fechamento



precoce da fontanela, maiores riscos de infecções neonatais e de morbidades maternas comuns, como parto pré-termo, pré-eclâmpsia e diabetes gestacional, foram relacionados com a insuficiência de vitamina D materna, assim como correlações positivas foram relatadas em relação ao peso de nascimento, comprimento neonatal e aos índices de Apgar⁹.

A consequente deficiência de vitamina D foi também associada a alguns desfechos mais tardios, como baixa massa óssea e marcadores de risco cardiovascular em crianças já em idade escolar^{2,9}.

O limiar do nível de 25OHD, que reflete a evidência da deficiência de vitamina D, tem sido amplamente debatido. Alguns estudos sugerem que uma dosagem inferior a 30 ng/mL reflete deficiência, enquanto outros propõem o limiar de 20 ng/ml como suficiente. A importância de assegurar uma dosagem de vitamina D sérica superior a 30 ng/mL durante a gravidez tem sido ressaltada e priorizada por diversas organizações^{9,10}.

Diante desse panorama, entende-se que é essencial prevenir a deficiência de vitamina D em mulheres grávidas. Quando há suspeita de tal deficiência, indica-se o tratamento com dosagens mais elevadas, preferencialmente em doses diárias. Recomenda-se que não sejam utilizadas doses semanais ou mensais pois a produção placentária de calcitriol, por meio da ação da enzima 1-alfa-hidroxilase sobre as concentrações de 25OHD, é substrato-dependente, sem um estrito controle hormonal^{10,11}.

Após essas considerações, esse trabalho tem como objetivo relatar a importância da reposição de vitamina D para gestantes, no sentido de evitar consequências potencialmente graves na saúde materna e no desenvolvimento fetal e do recém-nascido.

MÉTODOS

Realizada uma revisão da literatura especializada, entre os meses de fevereiro e agosto de 2015. Foram consultados livros, periódicos e artigos científicos selecionados através de busca nos bancos de dados Scielo, Bireme, Pubmed e a partir das fontes Medline e Lilacs.

Para a busca nos bancos de dados foram utilizadas as terminologias cadastradas nos descritores em ciências da saúde criados pela Biblioteca Virtual em Saúde a partir do *Medical Subject Headings (U.S. National Library of Medicine)*, que permite o uso das terminologias comuns em português, inglês e espanhol. As palavras-chave utilizadas nas buscas foram “gestação” e “deficiência de vitamina D”.

De todos os artigos analisados, 26 trabalhos foram utilizados para a realização dessa revisão.



REVISÃO

A saúde materna e o estado nutricional da gestante podem ter efeitos permanentes sobre a saúde neonatal. Por essa razão, uma dieta insuficiente em cálcio e vitamina D durante a gestação pode levar a complicações materno-fetais. Já no início da gravidez, a gestante adapta-se às necessidades fetais e aumenta a absorção de cálcio, atingindo um nível máximo no último trimestre. Essa diferença é contrabalançada pelo aumento da absorção intestinal e pela redução da excreção urinária de cálcio^{3,4}.

Estudos demonstraram que, durante da gravidez, o nível de vitamina D da gestante está fortemente associado à concentração desse hormônio no cordão umbilical e que sua deficiência durante a vida fetal pode ter efeitos permanentes na fisiologia e no metabolismo da criança¹². Além dos efeitos esqueléticos, a deficiência precoce de vitamina D pode aumentar o risco de desenvolvimento de diabetes tipo 1, asma e rinite¹³. Além disso, a deficiência também está associada a casos de pré-eclâmpsia, resistência à insulina, diabetes gestacional, vaginose bacteriana e aumento da possibilidade de parto cesáreo^{14,15}.

Inúmeros mecanismos envolvidos na patogênese da pré-eclâmpsia, incluindo invasão trofoblástica, imunomodulação, controle da pressão arterial e proteinúria, podem ser influenciados pela deficiência de vitamina D (índices menores que 20 ng/ml). Estudos realizados em mulheres com pré-eclâmpsia demonstraram uma baixa excreção urinária de cálcio, baixos níveis de cálcio ionizado, altos níveis de PTH e baixos níveis de 1,25(OH)₂D¹⁶⁻¹⁸.

Para Wei et al. a relação entre a deficiência de vitamina D durante a gravidez e casos de pré-eclâmpsia é assunto controverso¹⁶. Em 2014, Abedi et al. estudaram a relação entre esses fatores, selecionando 59 mulheres com pré-eclâmpsia e 59 mulheres saudáveis em dois hospitais em Ahvaz, no Irã, sendo encontrada deficiência de vitamina D significativamente maior no grupo com pré-eclâmpsia. Mulheres entre 30 e 35 anos mostraram-se mais propensas a desenvolver pré-eclâmpsia em comparação com o grupo controle. Os resultados também indicaram que mulheres com Índice de Massa Corporal (IMC) menor que 20 são mais propensas a desenvolver pré-eclâmpsia. Mulheres entre 20 e 30 anos e IMC normal não entraram no grupo de risco para pré-eclâmpsia¹⁷.

A deficiência de vitamina D materna (menor que 20 ng/L) foi relacionada ao aumento do risco de diabetes gestacional (OR: 2,66; IC 95%:1,01-7,02) e de vaginose bacteriana durante a gravidez. Para analisarem casos de diabetes gestacional, Asemi et al., em 2013, realizaram um ensaio clínico randomizado em 54 mulheres grávidas com diabetes gestacional, avaliando os efeitos da suplementação de vitamina D nos perfis metabólicos de alta sensibilidade da proteína C-reativa e em biomarcadores de estresse oxidativo. As pacientes foram alocadas em dois grupos e receberam suplementos de vitamina D ou placebo. No primeiro grupo (n = 27), todas as mulheres receberam



cápsulas contendo 50.000 UI de vitamina D₃, que foram ingeridas duas vezes durante o estudo (no início e no vigésimo primeiro dia da intervenção). As mulheres que pertenciam ao segundo grupo (n = 27) receberam dois placebos nos mesmos momentos. Amostras de sangue foram coletadas no início do estudo e após seis semanas de intervenção para quantificar variáveis relevantes. Notou-se que a suplementação de colecalciferol resultou em um aumento da concentração sérica de 25-hidroxitamina D em comparação com o grupo controle, e foram observadas diminuições significativas nas concentrações de glicose plasmática em jejum e de insulina sérica, assim como um aumento significativo na sensibilidade à insulina. Houve também redução das concentrações de colesterol total e de lipoproteína de baixa densidade¹⁹.

Ainda assim, segundo Poel et al., os resultados da associação entre vitamina D e metabolismo da glicose são conflitantes e os ensaios clínicos existentes não são conclusivos sobre o papel da suplementação de vitamina no controle glicêmico do diabetes gestacional²⁰.

Outro estudo randomizado demonstrou que a suplementação com 4.000 UI/dia de vitamina D durante a gravidez leva à redução do risco de morbidades como infecções maternas, parto cesáreo e parto prematuro. Identificou-se que o parto cesáreo foi como quatro vezes mais comum entre mulheres com deficiência de vitamina D (< 37,5 nmol/L) em relação à mulheres com valores normais de vitamina D (OR: 3,84; IC 95%:1,71-8,62)⁸.

A deficiência de vitamina D traz sérios riscos também para a criança, que pode sofrer carência dessa substância na infância. Nas primeiras seis a oito semanas de vida, os recém-nascidos dependem da vitamina D previamente transferida pela placenta. Esses níveis começam a diminuir na oitava semana e, portanto, os lactentes exclusivamente amamentados têm elevado risco de deficiência de vitamina D, uma vez que há baixa concentração no leite humano (aproximadamente 20 a 60 UI/L ou 1,5-3% da taxa materna). Essa concentração não é suficiente para manter níveis ótimos de vitamina D na criança, sobretudo se a exposição solar é limitada, podendo desencadear convulsões por hipocalcemia e ocorrer miocardiopatia dilatada²¹.

Por outro lado, a hipercalcemia pode promover restrição do desenvolvimento, estenose aórtica e depósito de cálcio no cérebro e em outros órgãos ainda na vida intrauterina. A hipercalcemia infantil severa tem sido mais frequentemente associada a casos de hipersensibilidade fetal à vitamina D do que a elevada ingestão dessa vitamina pela mãe durante a gestação²¹⁻²³.

Em virtude da vitamina D estar relacionada com o desenvolvimento do esqueleto e a composição corporal do feto durante a gravidez, por influenciar a interação entre osteoblastos e adipócitos, alterações nesse sistema poderão ser percebidos também na infância. Filhos de mães com baixo índice de vitamina D durante gravidez tendem a ter teor ósseo mineral, área óssea e densidade mineral óssea reduzidos na idade de 9 anos. Isso sugere que a vitamina D tem influência sobre a



evolução do esqueleto e da massa óssea durante toda a infância. Além disso, o peso ao nascimento e o crescimento durante o primeiro ano de vida podem contribuir para a fragilidade esquelética tadia. A deficiência materna de vitamina D também está associada à menor duração da gestação e, conseqüentemente, redução do crescimento de ossos longos em recém-nascidos²¹⁻²³.

A vitamina D é considerada um fator importante na reserva mineral óssea na adolescência, assim como está relacionada a composição da massa muscular. No entanto, entre crianças prematuras, a vitamina D não aumenta o acúmulo mineral ósseo²⁴.

Os baixos níveis de vitamina D durante a gestação e a infância foram igualmente relacionados, segundo estudos observacionais, ao aumento de outras manifestações não esqueléticas, como maior incidência de infecções agudas do trato respiratório inferior e sibilâncias recorrentes nos primeiros cinco anos de vida. Ainda que não influenciem na inteligência, na saúde mental e no sistema cardiovascular das crianças, concentrações séricas de 25OHD acima de 75 ng/L podem aumentar o risco de doenças atópicas²⁵.

Considerando os variados riscos tanto à gestante quanto ao recém-nascido e dada a frequência da deficiência de vitamina D em gestantes, a monitorização dos níveis desse hormônio na gestação e a possível correção dessa deficiência torna-se fundamental. Bartoszewicz et al. analisaram 150 amostras de soro de 50 mulheres saudáveis no primeiro, segundo e terceiro trimestre da gravidez. Considerando que 72,7% dos soros eram de mulheres que tomavam suplementos vitamínicos com vitamina D3 e que 71% do grupo ingeria 400 UI/dia, os pesquisadores concluíram que, independentemente do trimestre, a deficiência de vitamina D é comum durante a gravidez²⁶.

Atualmente, a *Canadian Academy of Pediatrics* recomenda doses suplementares de 2.000 UI/dia de vitamina D durante a gravidez e a lactação e o *American College of Obstetricians and Gynecologists* indica reposição com 1.000 a 2.000 UI/dia^{1,26}.

Em resumo, a avaliação dos níveis séricos de vitamina D em mulheres grávidas é de fundamental importância, assim como a correção de sua frequente deficiência, evitando conseqüências potencialmente graves para a gestante e para o feto. Na maioria dos países, não é realizado o monitoramento dos níveis séricos de 25OHD durante a gravidez, ainda que seja recomendado que mulheres com fatores de risco para deficiência de vitamina D sejam monitorizadas no início e na metade da gestação.



CONCLUSÃO

A deficiência de vitamina D nas gestantes e em crianças é um importante problema de saúde, com possíveis consequências adversas para a saúde global. Para as gestantes, essas consequências podem ser pré-eclâmpsia, diabetes gestacional e parto pré-termo. Para os recém-nascidos, alguns problemas possíveis são baixo peso, raquitismo neonatal, risco de hipocalcemia neonatal, asma, diabetes tipo 1, além de uma série de danos associados ao neurodesenvolvimento e ao sistema imunológico da criança.

Nesse âmbito, estratégias de prevenção que assegurem a suficiência de vitamina D materna durante a gravidez e a lactação, em especial a checagem da dosagem sérica durante a rotina de exames pré-natais no primeiro trimestre, tornam-se fundamentais.

Diante dos fatores aqui expostos, torna-se imperativa uma investigação mais aprofundada sobre as potenciais consequências materno-fetais e infantis da deficiência de vitamina D, assim como quais os efeitos na suplementação de vitamina D.

REFERÊNCIAS

1. CHEN, Y, et al. Maternal vitamin D deficiency during pregnancy elevates the risks of small for gestational age and low birth weight infants in chinese population. *J Clin Endocrinol Metab*, Washington D.C., v. 100, n. 5, pp. 1912-1919, mai. 2015.
2. ADAMS, JS, et al. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*, Washington D.C., v. 95, n. 2, pp. 471-478, fev. 2010.
3. CASTRO, LCG. O sistema endocrinológico - vitamina D. *Arq Bras Endocrinol e Metab*, São Paulo, v. 55, n. 8, nov. 2011.
4. BRANNON, PM, et al. Vitamin D in pregnancy and lactation in humans. *Annu Rev Nutr*, Palo Alto, v. 31, pp. 89-115, ago. 2011.
5. BASILE, LH. Gestante e necessidade da vitamina D. *Int J Nutrol*, Catanduva, v. 7, n. 1, pp. 5-13, jan. 2014.
6. SHAO, H, et al. Vitamin D levels and other factors related to bone mineral density during pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, Melbourne, v. 52, n. 6, pp. 571-575, dez. 2012.
7. HOLICK, MF, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, Washington D.C., v. 96, n. 7, pp. 1911-1930, jul. 2011.
8. DAWODU, A, et al. Randomized Controlled Trial (RCT) of vitamin D supplementation in pregnancy in a population with endemic vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*,



- Washington D.C., v. 98, n. 6, pp. 2337-2346, jun. 2013.
9. URRUTIA-PEREIRA, M, et al. Deficiência de vitamina D na gravidez e seu impacto sobre o feto, o recém-nascido e na infância. *Rev Paul Pediatr, São Paulo*, v. 33, n. 1, pp. 104-113, 2015.
 10. BENACHI, A, et al. Vitamin D and pregnancy. *Presse Med, Paris*, v. 42, n. 10, pp. 1377-1382, out. 2013.
 11. BUI, T, et al. Vitamin D and pregnancy. *Ann Endocrinol, Paris*, v. 72, supl. 1, p. 23-28, out. 2011.
 12. REEVES, I, et al. Hemodynamic correlates of low umbilical cord vitamin D and ionized calcium. *Clin Exp Hypertens, Nova York*, v. 36, n. 7, 2014.
 13. HOSSAIN, N, et al. Obstetric and neonatal outcomes of maternal vitamin D supplementation: results of an open-label, randomized controlled trial of antenatal vitamin D supplementation in pakistani women. *J Clin Endocrinol Metab, Washington D.C.*, v. 99, n. 7, pp. 2448-2455, jul. 2014.
 14. CHRISTESEN, HT, et al. The impact of vitamin D on pregnancy: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand, Copenhagen*, v. 91, n. 12, p. 1357-1367, dez. 2012.
 15. DE-REGIL, LM, et al. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev, Londres*, v. 2, fev. 2012.
 16. WEI, SQ, et al. Longitudinal vitamin D status in pregnancy and the risk of pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol, Oxford*, v. 119, n. 7, pp. 832-839, jun. 2012.
 17. ABEDI, P., et al. The relationship of serum vitamin D with pre-eclampsia in the iranian women. *Matern Child Nutr, New Jersey*, v. 10, n. 2, pp. 206-212, abr. 2014.
 18. ROBINSON, CJ, et al. Association of maternal vitamin D and placenta growth factor with the diagnosis of early onset severe pre-eclampsia. *Am J Perinatol, Nova York*, v. 30, n. 3, pp. 167-172, mar. 2013.
 19. ASEMI, Z, et al. Effects of vitamin D supplementation on glucose metabolism, lipid concentrations, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr, Bethesda*, v. 98, n. 2, out. 2013.
 20. POEL, YH, et al. Vitamin D and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med, Londres*, v. 23, n. 5, pp. 465-469, jul. 2012.
 21. ALLEN, KL, et al. Maternal vitamin D levels during pregnancy and offspring eating disorder risk in adolescence. *Int J Eat Disord, New Jersey*, v. 46, n. 7, pp. 669-676, nov. 2013.
 22. EL RIFAI, NM, et al. Vitamin D deficiency in egyptian mothers and heir neonates and possible related factors. *J Matern Fetal Neonatal Med, Londres*, v. 27, n. 10, pp. 1064-1068, jul. 2014.
 23. LEHTONEN, E, et al. Use of vitamin D supplements during infancy in an international feeding trial. *Public Health Nutr, Londres*, v. 17, n. 4, pp. 1-13, abr. 2013.
 24. VILJAKAINEN, HT. Maternal vitamin D status determines bone variables in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab, Washington D.C.*, v. 95, n. 4, pp. 1749-1757, abr. 2010.



25. MASLOVA, E, et al. Vitamin D intake in mid-pregnancy and child allergic disease: a prospective study in 44,825 danish mother-child Pairs. *BMC Pregnancy Childbirth*, Londres, v. 13, n. 1, p. 199, out. 2013.
26. BARTOSZEWICZ, Z, et al. Vitamin D insufficiency in healthy pregnant women living in Warsaw. *Ginekol Pol*, Varsóvia, v. 84, n. 5, pp. 362-367, mai. 2013.