

Suplementação de vitamina D durante a gravidez para a prevenção da deficiência de vitamina D em recém-nascidos: uma revisão sistemática e meta-análise

Tamy Colonetti ¹

 <http://orcid.org/0000-0003-1175-5583>

Antonio Jose Grande ⁴

 <https://orcid.org/0000-0001-7182-075X>

Amabile Scremin Paulino ²

 <https://orcid.org/0000-0003-0121-1566>

Laura Colonetti ⁵

 <http://orcid.org/0000-0001-5267-7492>

Jaíne Paulina Sartor ³

 <https://orcid.org/0000-0002-5583-7727>

Maria Inês da Rosa ⁶

 <http://orcid.org/0000-0001-6124-2538>

^{1,5,6}Laboratory of Biomedicine Translational. Graduate Program in Health Sciences. Universidade do Extremo Sul Catarinense. Av. Universitária, 1105. Bairro Universitário. Criciúma, SC, Brasil. CEP: 88.806-000. E-mail: tamycolonetti@hotmail.com

^{2,3} Universidade do Extremo Sul Catarinense. Criciúma, SC, Brasil

⁴ Laboratory of Evidence-based Practice. Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul. Campo Grande, MS, Brasil

Resumo

Objetivos: avaliar os efeitos da suplementação materna de vitamina D durante a gravidez nos desfechos concentração de vitamina D no recém-nascido, comprimento ao nascer, estado geral de saúde (Apgar), peso ao nascer e concentração de vitamina D materna após o nascimento.

Métodos: a pesquisa foi conduzida nas bases de dados eletrônicas MEDLINE, LILACS, EMBASE e Cochrane Library até dezembro de 2020, utilizando os termos “vitamin D”, “pregnancy”, “vitamin D deficiency”, “infant”, “newborn” e seus sinônimos. Pesquisou-se por ensaios clínicos randomizados avaliando os efeitos da suplementação materna de vitamina D no neonato. Os dados foram analisados pelo software RevMan 5.4 e a avaliação da qualidade das evidências pelo GRADE.

Resultados: o estado geral de saúde do recém-nascido foi apresentado como Apgar, com uma diferença de média (DM) de 0,15 (IC95%=0,06-0,25; p=0,002; I²=0%, dois estudos, 648 participantes, evidência de qualidade moderada) para o teste no primeiro minuto e 0,11 (IC95%=0,04-0,17; p=0,001; I²=0%, dois estudos, 648 participantes, evidência de qualidade moderada) para quinto minuto. Efeitos significativos também foram apresentados para o comprimento ao nascer em qualquer dose suplementada (DM=0,19 (IC95%=0,08-0,30; p=0,0010; I²=0%, 1452 participantes, evidência de baixa qualidade) e peso ao nascer em doses maiores que 4000UI/dia (DM=257,05 (IC95%=137,81-376,29; p<0,0001; I²=14%, 176 participantes, evidência de qualidade moderada).

Conclusão: a suplementação de vitamina D durante a gravidez melhora a concentração sérica de 25 (OH)D e sugere apresentar efeitos positivos no estado geral de saúde, comprimento ao nascer e peso ao nascer. PROSPERO CRD42017073292.

Palavras-chave Vitamina D, Suplementos nutricionais, Gravidez, Criança, Lactente, Recém-nascido



Introdução

A vitamina D difere de outras vitaminas por causa de suas funções pré-hormonais, embora seja definida como uma vitamina. A vitamina D pode ser obtida de diversas fontes alimentares, como óleo de fígado de bacalhau e peixes gordurosos (salmão selvagem, sardinha e cavala).¹ No entanto, a síntese cutânea endógena representa a fonte mais importante dessa vitamina.¹ A ingestão diária recomendada de vitamina D para população saudável é de 600UI até os 70 anos - sem diferença para gestantes. Para indivíduos acima de 70 anos, a recomendação é de 800UI diários de vitamina D.² Recomendam-se níveis séricos de vitamina D entre 30 e 100ng/mL (75 e 250nmol/L) e níveis entre 20 e 29ng/mL (50-74nmol/L) são considerados insuficientes e abaixo de 20ng/mL (50nmol/L) são considerados deficientes.¹

Atualmente, indica-se o aumento da deficiência de vitamina D na população geral.³ Dentre os fatores de risco atribuídos à deficiência de vitamina D, os mais prevalentes são: falta de exposição solar, pigmentação da pele, baixa ingestão de carnes, peixes e ovos, idade extrema, obesidade e uso de medicamentos, incluindo anticonvulsivantes, antirretrovirais e corticosteroides.³

A deficiência de vitamina D em mulheres em idade fértil está aumentando devido ao estilo de vida diário, incluindo o aumento do tempo gasto em ambientes de trabalho, ambientes domésticos fechados, obesidade materna e uso excessivo de protetores solares de amplo espectro.⁴

A vitamina D é essencial para a saúde da gestante e da criança. As concentrações de 25-hidroxivitamina D na circulação fetal e neonatal dependem das concentrações maternas de vitamina D.⁵ Durante a gestação, a deficiência ou insuficiência de vitamina D pode estar relacionada ao ganho de peso insuficiente, pré-eclâmpsia (PE), diabetes gestacional (DMG), parto prematuro e distúrbios na homeostase óssea da criança.^{6,7}

Na infância, níveis baixos de 25-hidroxivitamina D estão relacionados à asma, atopia, obesidade, doenças inflamatórias e maior incidência de pneumonia, infecção urinária de repetição e sepse.⁸ Um estudo publicado anteriormente mostrou que crianças acometidas por essas doenças apresentam maior frequência de deficiência ou insuficiência de vitamina D quando comparadas às crianças do grupo controle.⁹ Föcker *et al.*¹⁰ sugerem uma relação entre saúde mental na infância e adolescência com deficiência de vitamina D.

Em todo o mundo, 54% das gestantes e 75% dos nascidos vivos apresentam concentrações de vitamina D inferiores a 50nmol/L, que é um limiar comumente utilizado para descrever a deficiência da vitamina em questão.¹¹ Assim, esta revisão sistemática teve como

objetivo analisar o efeito da suplementação de vitamina D durante a gestação na prevenção da deficiência de vitamina D em recém-nascidos e seus efeitos no peso, comprimento ao nascer e perímetro cefálico ao nascer, estado geral de saúde (Apgar dos neonatos) e concentração materna de vitamina D após o parto.

Métodos

O presente estudo é uma revisão sistemática seguindo as diretrizes PRISMA.¹² O protocolo da revisão foi registrado no PROSPERO (*Prospective International Registry of Systematic Reviews*, <http://www.crd.york.ac.uk/prospero>; CRD42017073292).

Pesquisamos as seguintes bases de dados eletrônicas desde o início até dezembro de 2020: MEDLINE, LILACS, EMBASE e Cochrane Library, usando termos livres e indexados: “vitamina D”, “gravidez”, “deficiência de vitamina D”, “25-hidroxivitamina D”, “infantil”, “recém-nascido”, “criança”, “suplementação de vitamina D”, “ensaios clínicos” e seus sinônimos para pesquisar estudos relevantes. A pesquisa foi limitada a humanos, independentemente da linguagem dos estudos analisados. As listas de referências de todos os estudos selecionados foram verificadas, bem como a literatura cinzenta. Além disso, foram verificadas referências a meta-análises relevantes, diretrizes e comentários identificados no Medline, LILACS e Cochrane Library.

A inclusão dos artigos para essa revisão seguiu o PICO:

P (Participantes): Gestantes que receberam suplementação de vitamina D

I (Intervenção): Suplementação de vitamina D
C (Comparação): Placebo

O (“*Outcomes*” - Resultados): Primário: concentração de vitamina D no recém-nascido
Secundário: comprimento ao nascer, saúde geral (Apgar), peso ao nascer e concentração materna de vitamina D após o parto

S (“*Study type*” - Tipo de estudo): Ensaios clínicos randomizados.

Após executar as estratégias de busca nas bases de dados, os títulos selecionados foram exportados para o Endnote para identificação dos estudos duplicados e, em seguida, encaminhados ao Covidence para leitura dos títulos e resumos. Dois revisores de forma independente (A.S.P e J.P.S) analisaram os títulos e resumos dos estudos adquiridos pelas estratégias de busca. Os artigos potenciais para inclusão foram selecionados para leitura do texto completo. As discordâncias foram resolvidas com a ajuda de um terceiro revisor (T.C).

Dois pesquisadores (A.S.P e J.P.S) extraíram independentemente os dados dos estudos primários. Foi utilizado um formulário padronizado com as seguintes informações: autor, ano, país, objetivos do estudo, características dos pacientes, métodos, informações da intervenção e resultados de cada estudo incluído.

Todos os estudos incluídos foram avaliados quanto à sua qualidade metodológica. A ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane foi utilizada através do *software* RevMan 5.4. Os critérios para risco de viés consistiram em 7 itens: geração de sequência aleatória, ocultação de alocação, cegamento de participantes e pesquisadores, cegamento da avaliação dos resultados, dados de resultados incompletos, relato selecionado de desfechos e outros fontes de viés. Para a avaliação da qualidade da evidência produzidas nesta revisão sistemática, utilizou-se o GRADE *online*.

De acordo com o *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, recomenda-se que meta-análises incluam pelo menos 9 estudos para realizar a análise de assimetria do gráfico de funil. Assim, não foi recomendado testar a assimetria do gráfico de funil devido ao baixo número de estudos incluídos por desfecho avaliado.

Os dados foram analisados usando o *software* RevMan 5.4. Foram utilizados média e desvio padrão com intervalo de confiança de 95%. As estimativas de efeito foram realizadas utilizando o método de efeito aleatório de Mantel-Haenszel. A heterogeneidade do estudo foi determinada usando I^2 (onde valores superiores a 75% sugerem heterogeneidade substancial)¹³ e valores p do teste χ^2 . Os resultados foram expressos por meio de tabelas e gráficos.

Resultados

A busca identificou um total de 484 estudos. Destes, 68 estudos eram duplicados. Os 416 artigos restantes foram exportados para o Covidence, software online que auxilia na realização de revisões sistemáticas, para leitura de títulos e resumos. Destes, 334 artigos foram excluídos após a leitura dos títulos e resumos e 82 estudos foram analisados na íntegra. Após a conclusão da leitura, 65 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios; 25 apresentaram uma intervenção diferente, nove tiveram uma análise populacional diferente, oito não tinham desenho do estudo proposto, sete eram protocolos, sete não tinham resultados correspondentes, três estudos não foram encontrados (os autores dos estudos foram contatados, sem resposta), dois analisaram a população adulta, dois não eram ECRs (desenho de estudo diferente), um tinha um comparador diferente e um tinha a indicação de intervenção diferente. Assim, 17 artigos foram incluídos na análise qualitativa desta revisão sistemática. O processo de seleção dos estudos está resumido na Figura 1.

Dezessete estudos primários envolvendo 3.491 pacientes preencheram os critérios de inclusão e foram analisados. As características de todos os estudos incluídos estão resumidas na Tabela 1. Os estudos foram publicados entre os anos de 1980 a 2018. Todos os estudos incluíram gestantes que foram suplementadas com vitamina D durante a gravidez.

Risco de viés

A ferramenta de risco de viés Cochrane foi usada para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos. Os artigos foram classificados como de baixo risco, alto risco ou risco incerto de viés de acordo com cada critério atendido.

Cinco estudos foram julgados como de baixo risco de viés para todos os itens analisados.¹⁴⁻¹⁸ Dois estudos não foram claros em relação à randomização e ocultação de alocação.^{19,20} Cinco estudos não ficaram claros como a ocultação de alocação foi feita.²¹⁻²⁶ Um estudo não foi claro na análise de resultados incompletos.²² Quatro estudos não cegaram os participantes/pesquisadores e nem as pessoas que mediram os resultados. Kalra *et al.*²⁷ não foram claros na ocultação de alocação, cegamento do participante/pesquisador e cegamento do avaliador de resultados. Rodda *et al.*²⁸ não foram claros na ocultação de alocação e cegamento do avaliador de resultados e estava em alto risco de viés para cegamento do participante/investigador. Sablock *et al.*²⁹ não foram claros para cegamento de participantes/pesquisadores. Yesiltepe-Mutlu *et al.*³⁰ não foram claros na randomização e ocultação de alocação, apresentando alto risco de viés para o cegamento do participante/investigador e do avaliador de resultados (Figura 2).

Concentração sérica de vitamina D ao nascer

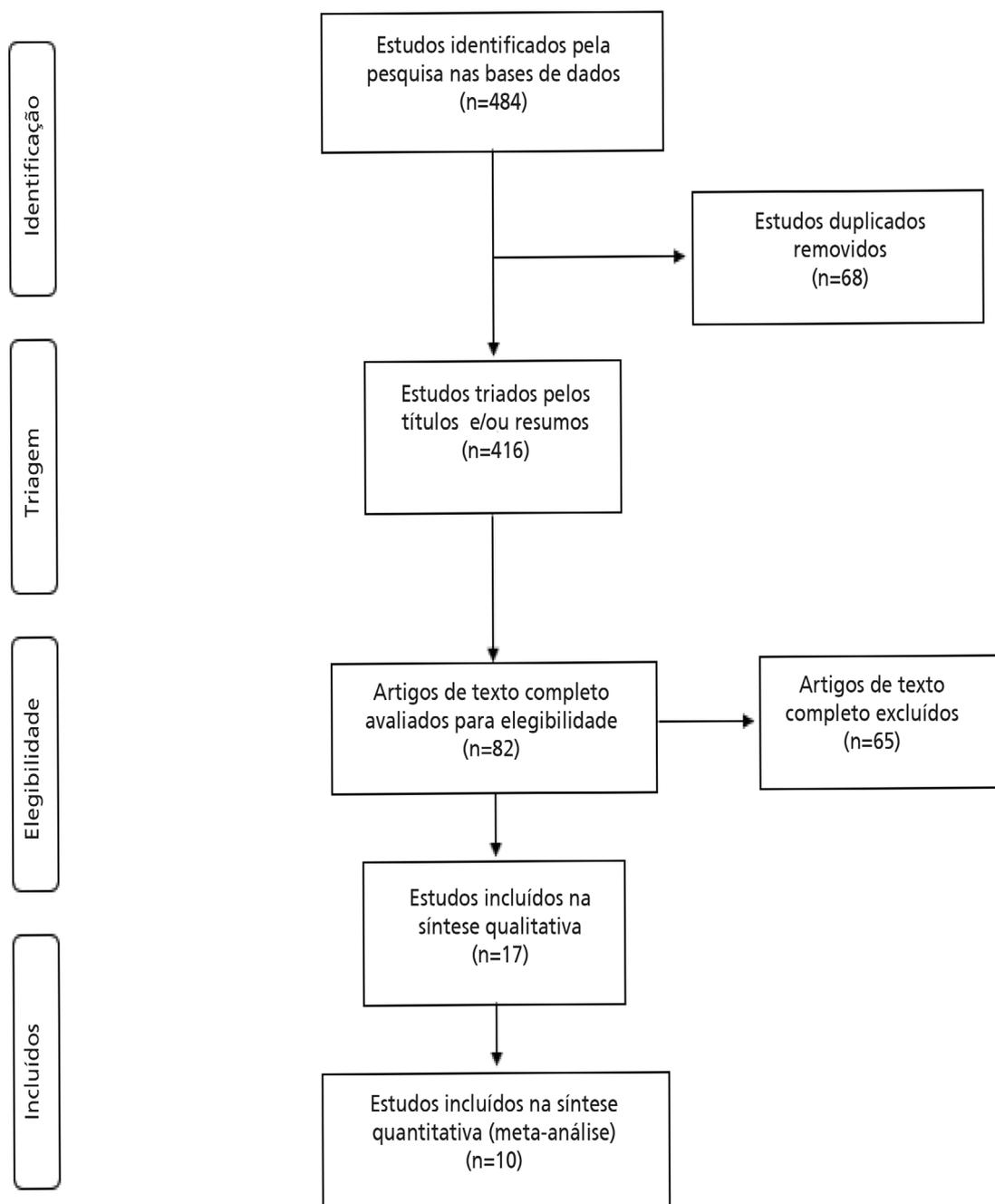
Todos os dezessete estudos avaliaram a concentração de vitamina D no recém-nascido de mães suplementadas e mães placebo, e os resultados foram analisados usando uma meta-análise de efeitos randômicos. Apenas doses superiores a 4.000 a 6.000UI/dia demonstraram efeito positivo na concentração de vitamina D dos recém-nascidos das mães suplementadas quando comparadas ao placebo no momento do parto. No entanto, suplementos abaixo de 500UI/dia a 4.000UI/dia não mostraram efeito significativo sobre a vitamina D sérica neonatal em comparação ao placebo. Doses entre 4.000UI/dia e 6.000UI/dia apresentaram efeito significativo ($p=0,04$), mas apresentaram alta heterogeneidade nos estudos incluídos ($I^2=98\%$)

Comprimento ao nascer

Um total de sete artigos analisaram o comprimento (cm) dos neonatos e os compararam ao grupo suplementado com placebo. As doses de suplementação variaram de

Figura 1

Fluxograma das diferentes fases da revisão sistemática.



200UI/dia²² a um máximo de 120.000UI divididas em uma dose no segundo trimestre e uma dose no terceiro.²⁷ Os resultados foram analisados pelo efeito fixo. A diferença na altura média foi de 0,19 (IC95%=0,08-0,30; $p=0,0010$; $I^2=0\%$, 1452 participantes, evidência de baixa qualidade). Rebaixamos a qualidade da evidência (-2) devido ao risco muito sério de viés. Assim, a suplementação materna de vitamina D durante a gestação parece trazer benefícios em relação ao comprimento ao nascer (Figura 3A).

Estado geral de saúde

Dois estudos^{24,25} analisaram os resultados do estado geral de saúde (teste de Apgar) comparando grupo que recebeu suplementação de vitamina D e placebo. A dose de suplementação foi de 4.000UI/dia ou 50.000UI a cada 2 semanas, respectivamente. Os resultados foram analisados pelo efeito fixo, com diferença média de 0,15 (IC95%=0,06-0,25; $p=0,002$; $I^2=0\%$, dois estudos, 648 participantes, evidência de qualidade moderada) para o

Tabela 1

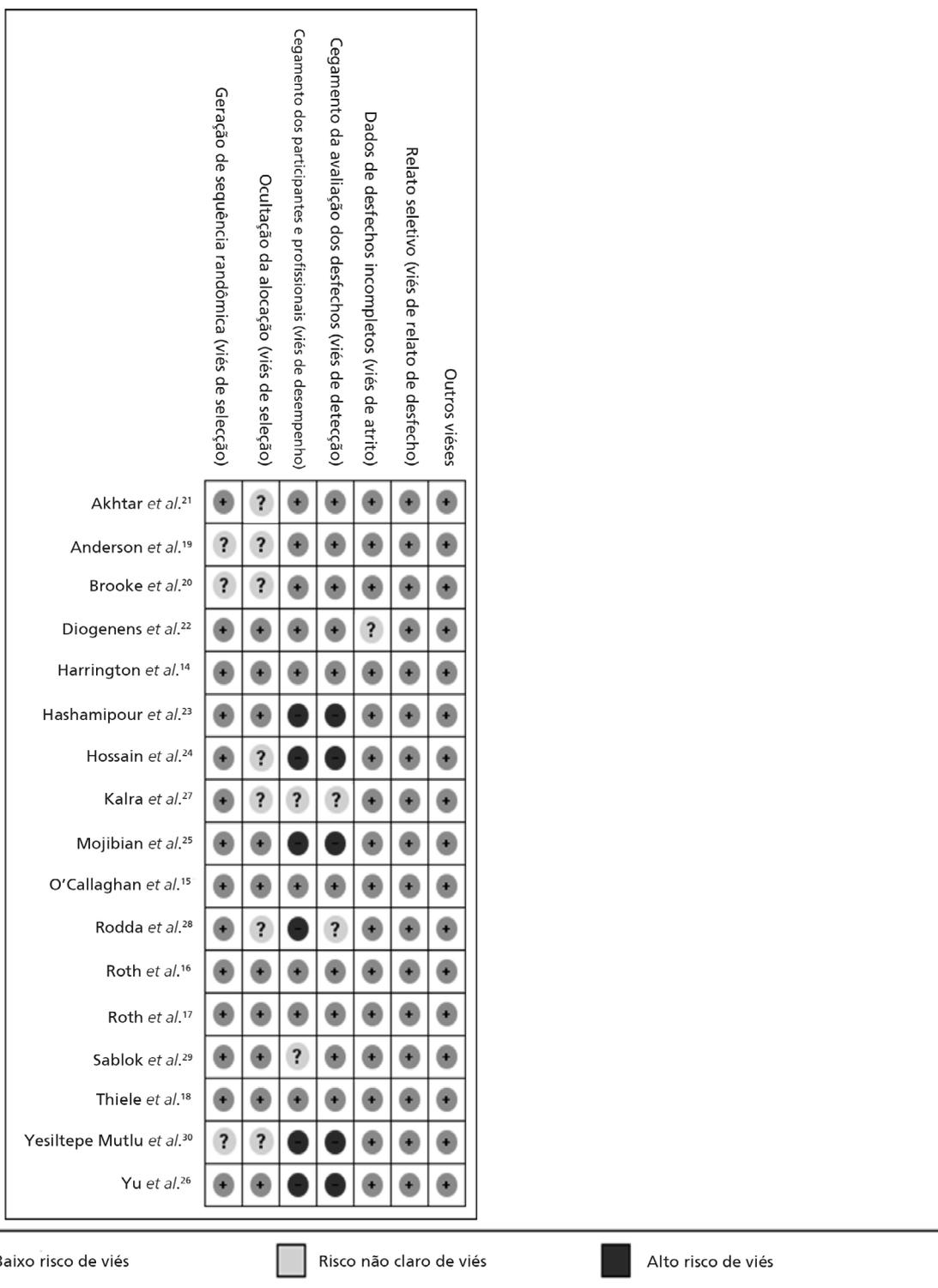
Características dos estudos incluídos.						
Autor/Ano	País	Tipo de estudo	Média de idade	Número total de participantes	Número de participantes no grupo suplementado	Resultado avaliado pelos autores
Akhtar et al., ²¹ 2016	Bangladesh	ECR	Grupo vitamina D: 22,43 ± 3,75; Grupo placebo: 22,85 ± 1,47	80	40	<p>1) Concentração sérica de vitamina D no cordão umbilical</p> <p>2) Efeito da suplementação pré natal na função das células T e B do cordão umbilical</p> <p>3) Concentração de citocinas nos linfócitos estimulados do cordão umbilical</p>
Anderson et al., ¹⁹ 2018	EUA	ECR	Não informado pelos autores	13	7	<p>1) Concentração sérica materna de vitamina D no parto e 4-6 semanas após</p> <p>2) Concentração sérica neonatal de vitamina D e 4-6 semanas após</p> <p>3) Efeito da suplementação pré natal na metilação do DNA materno e amamentação</p>
Brooke et al., ²⁰ 1980	Inglaterra	ECR	Grupo vitamina d: 23,9±4,8; Grupo controle: 23,7±3-1	126	59	<p>1) Concentração sérica materna de vitamina D, cálcio, fosfato, albumina, fosfatase alcalina e globulina carreadora de vitamina D no termo</p> <p>2) Concentração sérica no cordão umbilical de vitamina D, cálcio, fosfato, albumina, fosfatase alcalina placentária e globulina carreadora de vitamina D.</p> <p>3) Antropometria dos neonatos</p>
Roth, ¹⁶ 2013	Bangladesh	ECR	22,2 (±3,1)	160	80	<p>1) Concentração sérica materna de vitamina D, cálcio, PTH, Ca-albumina, e cálcio-creatinina urinário no parto</p> <p>2) Concentração no cordão umbilical de vitamina D</p>
Sablok et al., ²⁹ 2015	Índia	ECR	Não informado pelos autores	165	108	<p>1) Concentração sérica materna de vitamina D</p> <p>2) Concentração sérica de vitamina D no cordão umbilical</p> <p>3) Peso ao nascer e Apgar</p> <p>4) Complicações gestacionais</p>

Thiele et al., ¹⁸ 2017	USA	ECR	Grupo vitamina D: 30 ± 6.0 Grupo controle: 27 ± 5.5	13	7	Cápsula de vitamina D3 400UI vitamina D3 + 3400UI de vitamina D cápsula/dia	Vitamina pré-natal contendo 300 IU de vitamina D3 + uma cápsula placebo, ambos tomados diariamente	24-28 semanas de gestação até 4-6 semanas após o parto	1) Concentração de vitamina D, cálcio e PTH mater- no no nascimento e 4-6 semanas após 2) Concentração de vitamina D neonatal 24-72 horas após o nascimento e 4-6 semanas após 3) Medidas antropométricas do recém-nascido
Yesiltepe-Mutlu et al., ³⁰ 2014	Turquia	ECR	Grupo vitamina D 1: 26.2 ± 4.5 Grupo vitamina D 2: 26.6 ± 4.8 Grupo controle: 29 ± 5.7	91	63	Colecalciferol em gotas (50000UI em 15ml) Grupo 1: n=31 -> 1200UI/dia Grupo 2: n=32 -> 2000UI/dia	600 IU/dia de colecal- ciferol	Início 13-32 sema- nas até 3 meses após o início da suplementação de vitamina D	1) Concentração sérica materna de vitamina D, cálcio, PTH, fósforo e fosfatase alcalina 2) Concentração sérica neonatal de vitamina D, cálcio, PTH, fósforo e fosfatase alcalina 3) Peso ao nascer
Yu et al., ²⁹ 2009	Inglaterra	ECR	Asiáticas: Média de 29 anos Oriente Médio: Média de 31 anos Pretas: Média de 31 anos Caucasia- nas: Média de 33 anos	179	120	Ergocalciferol e Calciferol Grupo 1: n=60 -> 800UI/dia (ergocalciferol) Grupo 2: n=60 -> 20000UI/dose única (calciferol)	Nenhuma suplemen- tação	27 semanas até o parto	1) Concentração sérica de vitamina D, cálcio corrigi- do, PTH materno no parto 2) Concentração sérica de vitamina D e cálcio corrigi- do no cordão umbilical
O'Callaghan et al., ¹⁵ 2018	Irlanda	ECR	Grupo vitamina D 1: 34 ± 4 Grupo vitamina D 2: 35 ± 3 Grupo placebo: 32 ± 4	144	Grupo 1 e 2 Final: 48/48	Comprimido de vitamina D3 Grupo 1: 400UI/dia Grupo 2: 800UI/dia	Placebo com <0.02 µg/ day de Vitamina D3	Início com <18 semanas (média de 14) até 34-38 semanas (média de 36)	1) Concentração sérica materna de 25(OH)D, PTH e Ca antes e depois da suplementação 2) Dosagem de 25(OH)D no cordão umbilical
Roth et al., ¹⁷ 2018	India	ECR	Grupo 1: 260 (4.200UI/sem) Grupo 2: 259 (16.800UI/sem) Grupo 3: 260 (28.000UI/sem) Grupo 4: 260 (28.000UI/sem + 26 semana até 26 sema- nas após o parto)	1300	Grupo 1: 4.200UI/semana Grupo 2: 16.800UI/semana Grupo 3: 28.000UI/semanas Grupo 4: 28.000UI/ semana até 26 sema- nas após o parto	Comprimido de vitamina D3	Placebo não específica- do pelo autor	Início entre 17-24 semanas até o parto (grupo 1, 2 3, 4) ou até 26 semanas no pós parto (grupo)	1) Concentração materna de 25(OH)D e de PTH 2) Dados antropométricos do RN e acompanhamen- to do crescimento até 1 ano de idade

Rodda <i>et al.</i> , ²⁸ 2015	Austrália	ECR	Grupo vitamina D: 28.3 Grupo controle: 29.2	45	22	Comprimido de vitamina D3 2000UI/dia -> 4000UI/dia para as que ainda estavam com deficiência nas 28 semanas	Nenhuma suplementação	Início entre 12-16 semanas até 28 semanas. As mulheres que com 28 semanas ainda estavam com deficiência, tiveram a dose dobrada para 4000UI/dia	1) Concentração sérica materna antes e depois da suplementação 2) Dosagem de 25(OH)D no cordão umbilical
Mojibian <i>et al.</i> , ²⁵ 2015	Irã	ECR	Grupo vitamina D: 27.8 ± 5 Grupo controle: 27.3 ± 4.9	470	224	Comprimido de colecalciferol 50000UI a cada 2 semanas	400 IU/dia de colecalciferol	Início com 12 semanas até o parto	1) Concentração sérica de 25(OH)D materna + TTGO materno 2) Concentração de 25(OH)D do cordão umbilical 3) Dados antropométricos do RN e Apgar
Hossain <i>et al.</i> , ²⁴ 2014	Paquistão	ECR	Grupo vitamina D: 25.96 ± 3.13 Grupo controle: 25.19 ± 4.36	175	86	Cápsula de vitamina D3 + rotina de cuidado antenatal 4000UI/dia + 400 mg/dia de sulfato ferroso e 600mg/dia de lactato de cálcio	Rotina de cuidado antenatal	Início com 20 semanas até o parto	1) Concentração materna de 25(OH)D 2) Complicações durante a gestação 3) Concentração de 25(OH)D no neonato 4) Dados antropométricos do RN e Apgar
Kalra <i>et al.</i> , ²⁷ 2012	Índia	ECR	Grupo vitamina D 1: 26.3 ± 4.2 Grupo vitamina D2: 27.0 ± 3.8 Grupo Cuidado usual (Grupo 3): 26.2 ± 3.7	139	Grupo 1: 48 Grupo 2: 49 Grupo 3: 43	Comprimido de óleo de colecalciferol Grupo 1: 60.000UI, dose única no 2º trimestre Grupo 2: 120.000UI dose dupla, uma no 2º tri e outra no 3º trimestre	Cuidado usual (nenhuma suplementação de vitamina D)	Grupo 1: dose única no 2º trimestre Grupo 2: dose dupla, uma no 2º e outra no 3º trimestre	1) Concentração de 25(OH)D, PTH e Ca materno 2) Complicações durante a gestação 3) Concentração de 25(OH)D e Ca no cordão umbilical 4) Dados antropométricos do RN
Diogenes <i>et al.</i> , ²² 2015	Brasil	ECR	Grupo intervenção: 16.8 ± 1.5 Grupo placebo: 17.2 ± 1.0	56	30	Colecalciferol + Cálcio 200UI/dia + 600 mg/dia	Placebo não especificado pelos autores	Início entre 21-29 semanas até o parto	1) Concentração de 25(OH)D e Ca materno 2) Concentração de 25(OH)D no cordão umbilical 3) Dados antropométricos 4) Avaliação de crescimento durante a gestação (tamanho do fêmur)
Harrington <i>et al.</i> , ¹⁸ 2014	Bangladesh	ECR	Não informado pelos autores	130	67	Colecalciferol 35.000UI/semana (5.000UI/dia)	Administração à base de óleo sem vitamina D3	Início entre 26 e 30 semanas até o parto	1) Concentração materna de 25(OH)D, Ca, albumina, PTH 2) Concentração de 25(OH)D, Ca, albumina e PTH no cordão umbilical
Hashemipour <i>et al.</i> , ²³ 2013	Irã	ECR	Grupo vitamina D: 25.05 ± 4.62 Grupo controle: 27.62 ± 4.63	109	54	Colecalciferol 50.000UI/semana por 8 semanas (início entre 26-28 semanas)	Multivitamínico contendo 400UI de vitamina D3 + 200mg/dia de Ca até o final da gravidez	Início da suplementação de 50.000 entre 26-28 semanas por 8 semanas	1) Concentração de 25(OH)D e Ca materno 2) Concentração de 25(OH)D no cordão umbilical e de Ca sérico do RN

Figura 2

Resumo do risco de viés.



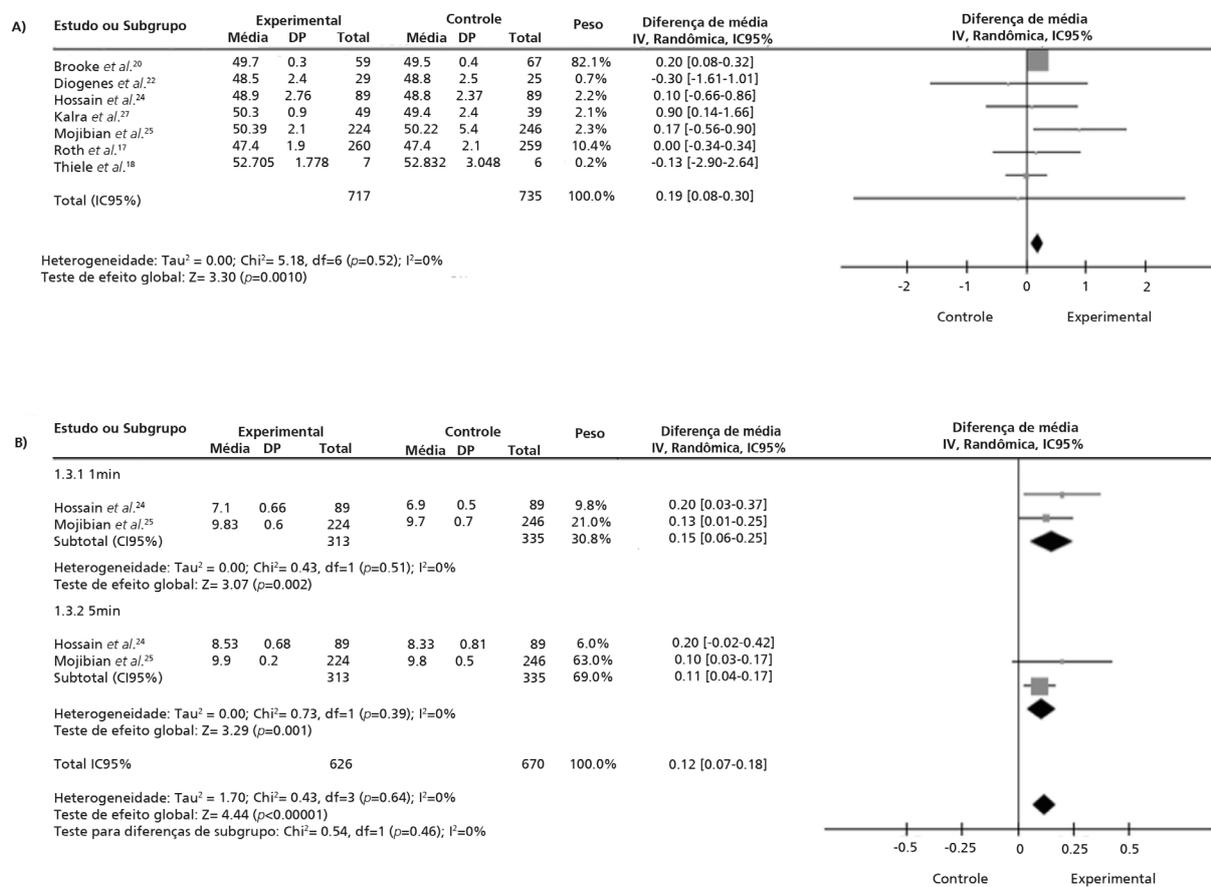
teste de 1 min e 0,11 (IC95%=0,04-0,17; $p=0,001$; $I^2=0\%$, dois estudos, 648 participantes, evidência de qualidade moderada) para o teste de 5 min. Rebaixamos a qualidade da evidência (-1) devido ao risco de viés. Assim, as crianças cujas mães foram suplementadas com vitamina D apresentaram melhor desempenho no teste (Figura 3B).

Peso ao nascer

Após as análises, em relação ao peso ao nascer (g), pode-se concluir que doses maternas de até 4000UI/dia de suplementação de vitamina D, os parâmetros permaneceram inalterados. No entanto, os dois estudos que avaliaram

Figura 3

Gráfico floresta: Vitamina D x placebo.



3A = Gráfico floresta: Vitamina D x placebo para comprimento ao nascer; 3B = Gráfico floresta: Vitamina D x placebo para o estado geral de saúde.

doses superiores a 4000UI apresentaram resultados favoráveis para o grupo de suplementação DM=257,05 (IC95%=137,81-376,29; $p \leq 0,0001$; $I^2=14\%$, 176 participantes, evidência de qualidade moderada) (Figura 4). Rebaixamos a qualidade da evidência (-1) devido ao sério risco de viés.

Concentração sérica materna de vitamina D

A concentração sérica materna de vitamina D foi analisada por quinze estudos em diferentes dosagens. Todos os resultados foram analisados pelo método de análise aleatória. As doses variaram de 500 a 6000UI/dia. Apesar de todas as doses acima de 1000UI/dia analisadas apresentarem resultados com significância estatística para as mães que receberam a suplementação em relação ao controle ($p < 0,002$), mas devido à alta heterogeneidade dos estudos ($I^2 > 90$), só podemos inferir que a dose até 500UI/dia não apresentam nenhum benefício para aumentar as concentrações maternas. Destes, dois estudos^{15,22} utilizaram doses inferiores a 500UI/dia, com média de -0,16 (IC95%=-0,56-0,24; $p=0,43$; $I^2=27\%$, 139 participantes, evidência de alta qualidade).

Discussão

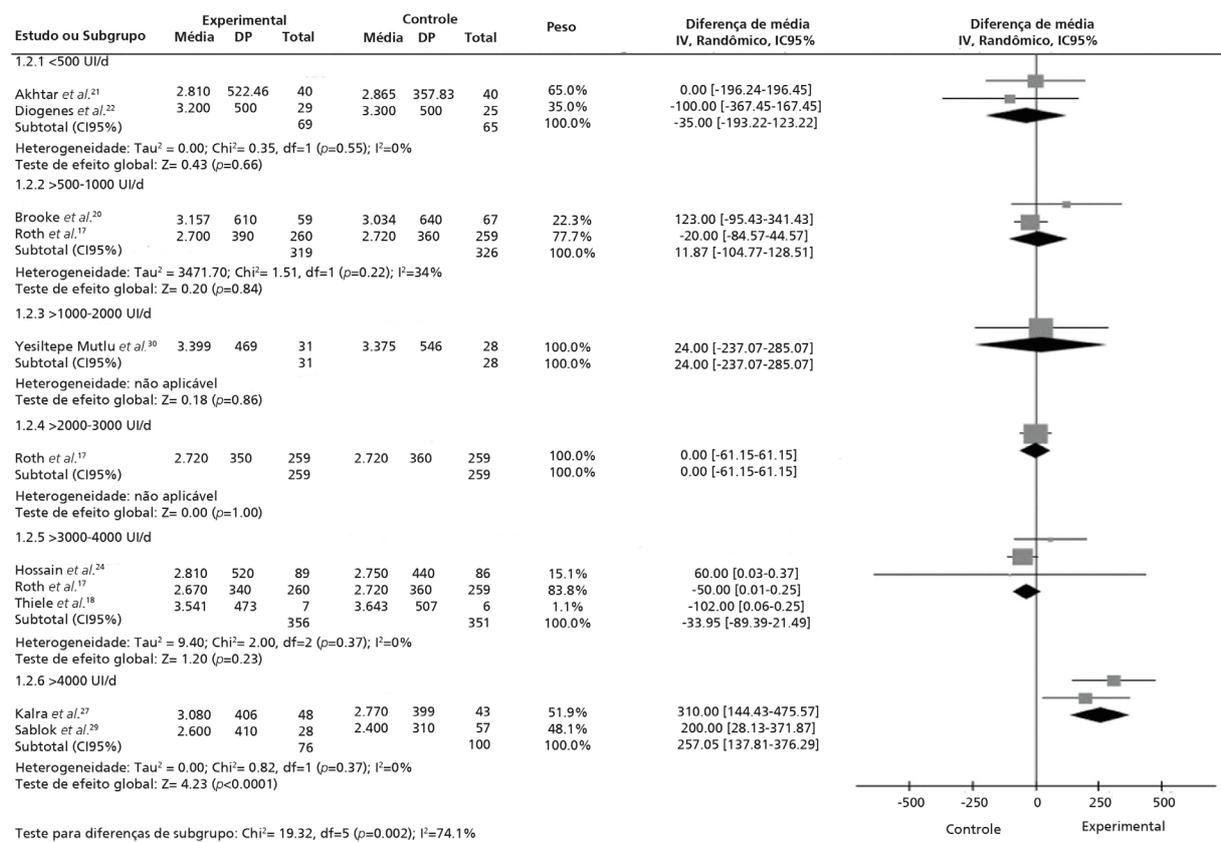
Esta revisão teve como objetivo sintetizar as evidências sobre a suplementação de vitamina D durante a gravidez e seus efeitos na concentração sérica materna, concentração sérica neonatal, índices antropométricos neonatais e estado geral de saúde (Apgar). Saraf *et al.*,¹¹ afirmaram que a deficiência de vitaminas durante a gravidez é muito comum e como o feto e o recém-nascido são dependentes dos valores maternos de vitamina D³¹, a suplementação é recomendada para gestantes.³²

Windham *et al.*,³³ em seu estudo, consideram deficientes níveis de vitamina D abaixo de 50nmol/L, insuficientes entre 50 e 74nmol/L e suficientes acima de 75nmol/L. Dentro desses parâmetros, esta revisão mostrou que doses superiores a 6.000UI/dia de suplementação materna são necessárias para atingir concentrações séricas consideradas suficientes no neonato.^{26,27,29}

Além disso, em nossa revisão, a suplementação de vitamina D durante a gravidez demonstrou efeito positivo na duração neonatal e no Apgar no 1º e 5º minutos de vida. No entanto, nenhuma diferença de efeito foi observada no

Figura 4

Gráfico Floresta: Vitamina D x placebo para peso ao nascer.



perímetro cefálico ao nascimento do grupo suplementado em comparação ao placebo.

Corroborando esses resultados, Sabour *et al.*³⁴ avaliaram a concentração materna e neonatal de vitamina D de quatrocentas e quarenta e nove mulheres e seus recém-nascidos e correlacionaram níveis suficientes de vitamina D com um índice de Apgar de 1º minuto mais satisfatório. Estudos de Yap *et al.*,³⁵ e Maghbolli *et al.*,³⁶ mostraram que não houve relação entre a concentração de vitamina D e o aumento do Apgar no 1º e 5º minuto de vida.

Assim como nos resultados do nosso estudo, Hashemipour *et al.*,³⁷ demonstraram que os filhos de mães suplementadas eram mais altos (0,8 cm mais altos) e apresentavam perímetro cefálico maior em relação ao grupo controle (50.000UI/semana por 8 semanas + 400UI/dia associado ao cálcio durante toda a gravidez). Marya *et al.*,³⁸ também encontraram diferenças significativas no comprimento ao nascer e perímetro cefálico de recém-nascidos de mães suplementadas com duas doses de 15.000 mcg de vitamina D no terceiro trimestre.

Asemi *et al.*³⁹ analisaram os efeitos da suplementação de 50.000UI de vitamina D em gestantes por meio de um ensaio clínico randomizado, no qual não encontraram efeito significativo da suplementação de vitamina D em relação ao peso ao nascer, contribuindo para os achados do presente estudo. Em outro estudo, Blighe *et al.*,⁴⁰

também mostram a não relação da suplementação pré-natal de vitamina D com efeitos positivos no peso do recém-nascido.

Dois outros estudos mostraram que não houve relação entre concentração de vitamina D e comprimento e perímetro cefálico ao nascimento.^{35,36} Asemi *et al.*,⁴¹ não relacionaram comprimento e perímetro cefálico aumentados com suplementação de vitamina D de 200UI/dia. Brough *et al.*,⁴² indicaram uma baixa relação com a suplementação de micronutrientes, incluindo vitamina D (200UI/dia), os valores de perímetro cefálico e comprimento ao nascer. Charandabi *et al.*,⁴³ não observaram diferenças significativas no comprimento e perímetro cefálico ao nascimento após suplementação de cálcio + vitamina D (1000UI/dia) por 8 a 9 semanas no terceiro trimestre.

Em relação à idade gestacional ideal para o início da suplementação, não foi possível avaliar nesta revisão sistemática, devido à baixa qualidade de alguns estudos e sua heterogeneidade. Mais ensaios controlados randomizados avaliando a idade gestacional mais eficaz para iniciar a suplementação de vitamina D são necessários para prevenir a deficiência de vitamina D em crianças menores de cinco anos.

O presente estudo apresentou algumas limitações quanto à análise do tempo e dosagem da suplementação

de vitamina D, bem como a idade gestacional para a abordagem terapêutica. Os estudos incluídos não utilizaram uma dosagem padrão para suplementação, o que influenciou nos intervalos de confiança (imprecisão) apresentados na revisão. Estudos futuros são necessários para avaliar o potencial terapêutico da suplementação de vitamina D em gestantes para a prevenção da deficiência de vitamina D em recém-nascidos.

Implicações para a prática: A presente revisão sistemática avaliou os efeitos da suplementação materna de vitamina D na concentração sérica materna e neonatal de 25(OH)D, estado geral de saúde (escore de Apgar), comprimento ao nascer e peso ao nascer. A suplementação de vitamina D durante a gravidez foi eficaz em alterar os parâmetros de comprimento ao nascimento, estado geral de saúde (Apgar), bem como a concentração de vitamina D neonatal em doses acima de 6.000UI. A concentração sérica materna de vitamina D teve efeito significativo quando suplementada com doses acima de 1000UI/dia. Por outro lado, os estudos avaliados quanto ao peso ao nascer e perímetro cefálico não apresentaram efeito significativo em relação ao placebo.

Implicações para pesquisas futuras: Com base nos resultados desta revisão, novos ensaios clínicos podem ser realizados buscando determinar uma dose padrão que seja mais eficaz para a população aqui estudada, indicando a dose para tratamento de acordo com a idade gestacional e tempo de uso de a suplementação, por exemplo, durante todo o período da gravidez ou em algum trimestre específico, para obter os melhores efeitos.

Contribuições dos autores

Colonetti T e Rosa MI: conceituação, análise formal, metodologia, administração do projeto, validação, redação – projeto original, redação – revisão e edição. Paulino AS e Sartor JP: curadoria de dados, análise formal, investigação, redação – projeto original. Grande AJ: análise formal, metodologia, redação – projeto original. Colonetti L: investigação, redação – projeto original, redação – revisão e edição. Todos os autores aprovaram a versão final do artigo e declaram não haver conflito de interesse.

Referências

1. Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, Bandeira F, *et al.* Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014 Jul; 58 (5): 411-33.
2. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, *et al.* The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin d from the institute of

medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jan; 96 (1): 53-8.

3. Hassan-Smith ZK, Hewison M, Gittoes NJ. Effect of vitamin D deficiency in developed countries. *Br Med Bull.* 2017 Jun; 122 (1): 79-89.
4. Pasco JA, Henry MJ, Nicholson GC, Sanders KM, Kotowicz MA. Vitamin D status of women in the Geelong Osteoporosis Study: association with diet and casual exposure to sunlight. *Med J Aust.* 2001 Out; 175 (8): 401-5.
5. Kiely M, Hemmingway A, O'Callaghan KM. Vitamin D in pregnancy: current perspectives and future directions. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2017 Jun; 9 (6): 145-54.
6. 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 Jun; 26 (9): 889-99.
7. Zhou SS, Tao YH, Huang K, Zhu BB, Tao FB. Vitamin D and risk of preterm birth: up-to-date meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *J Obstet Gynaecol.* 2017 Fev; 43 (2): 247-56.
8. Wang Y, Shi C, Yang Z, Chen F, Gao L. Vitamin D deficiency and clinical outcomes related to septic shock in children with critical illness: a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2019 Ago; 73 (8): 1095-101.
9. Jat KR, Khairwa A. Vitamin D and asthma in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lung India.* 2017 Jul/Ago; 34 (4): 355-63.
10. Föcker M, Antel J, Ring S, Hahn D, Kanal O, Öztürk D, *et al.* Vitamin D and mental health in children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2017 Set; 26 (9): 1043-66.
11. Saraf R, Morton SM, Camargo Junior CA, Grant CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status - a systematic review. *Matern Child Nutr.* 2016 Out; 12 (4): 647-8.
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; Prisma Group. Reprint—preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Phys Ther.* 2009 Set; 89 (9): 873-80.
13. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986 Set; 7 (3): 177-88.
14. Harrington J, Perumal N, Al Mahmud A, Baqui A, Roth DE. Vitamin D and fetal-neonatal calcium homeostasis: findings from a randomized controlled trial of high-dose antenatal vitamin D supplementation. *Pediatr Res.* 2014 Set; 76 (3): 302-9.
15. O'Callaghan KM, Hennessy Á, Hull GLJ, Healy K, Ritz C, Kenny LC, *et al.* Estimation of the maternal vitamin D intake that maintains circulating 25-hydroxyvitamin D in late gestation at a concentration sufficient to keep umbilical cord sera ≥ 25 -30nmol/L: a dose-response, double-blind,

- randomized placebo-controlled trial in pregnant women at northern latitude. *Am J Clin Nutr.* 2018 Jul; 108 (1): 77-91.
16. Roth DE, Al Mahmud A, Raqib R, Akhtar E, Black RE, Baqui AH. Pharmacokinetics of high-dose weekly oral vitamin D3 supplementation during the third trimester of pregnancy in Dhaka, Bangladesh. *Nutrients.* 2013 Mar; 5 (3): 788-810.
 17. Roth DE, Gernand AD, Al Mahmud A. Vitamin D supplementation in pregnancy and lactation and infant growth. *N Engl J Med.* 2018 Ago; 379 (19): 1881.
 18. Thiele DK, Ralph J, El-Masri M, Anderson CM. Vitamin D3 supplementation during pregnancy and lactation improves vitamin d status of the mother-infant dyad. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2017 Jan/Fev; 46 (1): 135-47.
 19. Anderson CM, Gillespie SL, Thiele DK, Ralph JL, Ohm JE. Effects of maternal vitamin D supplementation on the maternal and infant epigenome. *Breastfeed Med.* 2018 Jun; 13 (5): 371-380.
 20. Brooke OG, Brown IR, Bone CD, Carter ND, Cleeve HJ, Maxwell JD, *et al.* Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *Br Med J.* 1980 Mar; 280 (6216): 751-4.
 21. Akhtar E, Mily A, Haq A, Al-Mahmud A, El-Arifteen S, Baqui Ah, *et al.* Prenatal high-dose vitamin D3 supplementation has balanced effects on cord blood Th1 and Th2 responses. *Nutr J.* 2016; 15 (1): 75.
 22. Diogenes ME, Bezerra FF, Rezende EP, Donangelo CM. Calcium plus vitamin D supplementation during the third trimester of pregnancy in adolescents accustomed to low calcium diets does not affect infant bone mass at early lactation in a randomized controlled trial. *J Nutr.* 2015 Jul; 145 (7): 1515-23.
 23. Hashemipour S, Lalooha F, Mirdamadi SZ, Ziaee A, Ghaleh TD. Effect of vitamin D administration in vitamin D-deficient pregnant women on maternal and neonatal serum calcium and vitamin D concentrations: a randomized clinical trial. *Br J Nutr.* 2013 Nov; 110 (9): 1611-6.
 24. Hossain N, Kanani FH, Ramzan S, Kausar R, Ayaz S, Khanani R, *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.* 2014 Jul; 99 (7): 2448-55.
 25. Mojibian M, Soheilykhah S, Zadeh MAF, Moghadam MJ. The effects of vitamin D supplementation on maternal and neonatal outcome: a randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med.* 2015 Nov; 13 (11): 687-96.
 26. Yu CK, Sykes L, Sethi M, Teoh TG, Robinson S. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 Mai; 70 (5): 685-90.
 27. Kalra P, Das V, Agarwal A, Kumar M, Ramesh V, Bhatia E, *et al.* Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on neonatal mineral homeostasis and anthropometry of the newborn and infant. *Br J Nutr.* 2012 Set; 108 (6): 1052-8.
 28. Rodda CP, Benson JE, Vincent AJ, Whitehead CL, Polykov A, Vollenhoven B. Maternal vitamin D supplementation during pregnancy prevents vitamin D deficiency in the newborn: an open-label randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015 Set; 83 (3): 363-8.
 29. Sablok A, Batra A, Thariani K, Batra A, Bharti R, Aggarwal AR, *et al.* Supplementation of vitamin D in pregnancy and its correlation with fetomaternal outcome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015 Out; 83 (4): 536-41.
 30. Yesiltepe-Mutlu G, Ozsu E, Kalaca S, Yuksel A, Pehlevan Y, Cizmecioglu F, *et al.* Evaluation of vitamin D supplementation doses during pregnancy in a population at high risk for deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2014; 81 (6): 402-8.
 31. Karras SN, Shah I, Petroczi A, Goulis DG, Bili H, Papadopoulou F, *et al.* An observational study reveals that neonatal vitamin D is primarily determined by maternal contributions: implications of a new assay on the roles of vitamin D forms. *Nutr J.* 2013 Jun; 12: 77-84.
 32. Salle BL, Delvin EE, Lapillonne A, Bishop NJ, Glorieux FH. Perinatal metabolism of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2000 Mai; 71 (5 Supl 1): S1317-S24.
 33. Windham GC, Pearl M, Anderson MC, Poon V, Eyles D, Jones KL, *et al.* Newborn vitamin D levels in relation to autism spectrum disorders and intellectual disability: a case-control study in California. *Autism Res.* 2019 Jun; 12 (6): 989-98.
 34. Sabour H, Hossein-Nezhad A, Maghbooli Z, Madani F, Mir E, Larijani B. Relationship between pregnancy outcomes and maternal vitamin D and calcium intake: a cross-sectional study. *Gynecol Endocrinol.* 2006 Nov; 22 (10): 585-9.
 35. Yap C, Cheung NW, Gunton JE, Athayde N, Munns C, Duke A, *et al.* Vitamin D supplementation and the effects on glucose metabolism during pregnancy: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2014 Jul; 37 (7): 1837-44.
 36. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Shafaei AR, Karimi F, Madani FS, Larijani B. Vitamin D status in mothers and their newborns in Iran. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2007 Fev; 7: 1-6.
 37. Hashemipour S, Ziaee A, Javadi A, Movahed F, Elmizadeh K, Javadi EH, *et al.* Effect of treatment of vitamin D deficiency and insufficiency during pregnancy on fetal growth indices and maternal weight gain: a randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Jan; 172: 15-9.

38. Marya RK, Rathee S, Dua V, Sangwan K. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on fetal growth. *Indian J Med Res.* 1988 Dez; 88: 488-92.
39. Asemi Z, Karamali M, Esmailzadeh A. Favorable effects of vitamin D supplementation on pregnancy outcomes in gestational diabetes: a double blind randomized controlled clinical trial. *Horm Metab Res.* 2015 Jul; 47 (8): 565-70.
40. Blighe K, Chawes BL, Kelly RS, Mirzakhani H, McGeachie M, Litonjua AA, *et al.* Vitamin D prenatal programming of childhood metabolomics profiles at age 3 y. *Am J Clin Nutr.* 2017 Out; 106 (4): 1092-9.
41. Asemi Z, Samimi M, Siavashani MA, Mazloomi M, Tabassi Z, Karamali M, *et al.* Calcium-vitamin D co-supplementation affects metabolic profiles, but not pregnancy outcomes, in healthy pregnant woman. *Int J Prev Med.* 2016; 7: 49.
42. Brough L, Rees GA, Crawford MA, Morton RH, Dorman EK. Effect of multiple-micronutrient supplementation on maternal nutrient status, infant birth weight and gestational age at birth on a low-income, multiethnic population. *Br J Nutr.* 2010 Ago; 104 (3): 437-45.
43. Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Mirghafourvand M, Mansouri A, Najafi M, Khodabande F. The effect of vitamin D and calcium plus Vitamin D during pregnancy on pregnancy and birth outcomes: a randomized controlled trial. *J Caring Sci.* 2015 Mar; 4 (1): 35-44.

Recebido em 14 de Janeiro de 2021

Versão final apresentada em 5 de Dezembro de 2021

Aprovado em 17 de Dezembro de 2021