



REVISTA PAULISTA DE PEDIATRIA

www.rpped.com.br



ARTIGO DE REVISÃO

Deficiência de vitamina D na gravidez e o seu impacto sobre o feto, o recém-nascido e na infância



Marilyn Urrutia-Pereira^{a,*} e Dirceu Solé^b

^a Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS), Porto Alegre, RS, Brasil

^b Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 24 de janeiro de 2014; aceito em 9 de maio de 2014

Disponível na Internet em 7 de fevereiro de 2015

PALAVRAS-CHAVE

Vitamina D;
Gestação;
Lactação;
Feto;
Recém-nascido;
Criança;
Programação fetal

Resumo

Objetivo: Deficiência de vitamina D (DVD) nas gestantes e seus filhos é problema de saúde, com consequências graves à saúde de ambos. Assim, esta revisão visou reavaliar a magnitude e as consequências da DVD na gestação, lactação e infância, fatores de risco associados, métodos de prevenção, além de explorar os mecanismos epigenéticos na vida fetal capazes de explicar benefícios não-esqueléticos da vitamina D (ViD).

Fontes de dados: Selecionaram-se artigos originais, de revisão e consensos com nível elevado de evidência para decisões clínicas relacionadas à DVD na saúde das gestantes e seus filhos e artigos sobre sua ação sobre os mecanismos epigenéticos da programação fetal de doenças crônicas na vida adulta, publicados no PubMed nos últimos 20 anos, empregando-se *VitD status*, e em combinação com *Pregnancy, Offspring health, Child outcomes e Programming*.

Síntese dos dados: Abordou-se fisiologia, metabolismo, fatores de risco para a DVD e implicações na gravidez, lactação e infância, concentração de corte para definir DVD, variabilidade de métodos na sua detecção, recomendações sobre a reposição de ViD nas gestantes, no recém-nascido e na criança, bem como sobre ter as influências epigenéticas da ViD.

Conclusões: DVD é frequente entre gestantes de alto risco e seus filhos. Monitorar rotineiramente os níveis séricos de 25(OH)D₃ no período antenatal é imperativo. Medidas preventivas precoces devem ser instituídas à menor suspeita de DVD na gestante, para reduzir morbidades durante a gestação e a lactação, bem como seu posterior impacto sobre o feto, o recém-nascido e na infância.

© 2014 Associação de Pediatria de São Paulo. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

E-mail: urrutiamarilyn@gmail.com (M. Urrutia-Pereira).

KEYWORDS

Vitamin D;
Pregnancy;
Lactation;
Fetus;
Newborn;
Children;
Fetal programming

Vitamin D deficiency in pregnancy and its impact on the fetus, the newborn and in childhood**Abstract**

Objective: Vitamin D deficiency (VDD) in pregnant women and their children is an important health problem with severe consequences for the health of both. Thus, the objectives of this review were to reassess the magnitude and consequences of VDD during pregnancy, lactation and infancy, associated risk factors, prevention methods, and to explore epigenetic mechanisms in early fetal life capable of explaining many of the non-skeletal benefits of vitamin D (ViD).

Data source: Original and review articles, and consensus documents with elevated level of evidence for VDD-related clinical decisions on the health of pregnant women and their children, as well as articles on the influence of ViD on epigenetic mechanisms of fetal programming of chronic diseases in adulthood were selected among articles published on PubMed over the last 20 years, using the search term *VitD status*, in combination with *Pregnancy*, *Offspring health*, *Child outcomes*, and *Programming*.

Data synthesis: The following items were analyzed: ViD physiology and metabolism, risk factors for VDD and implications in pregnancy, lactation and infancy, concentration cutoff to define VDD, the variability of methods for VDD detection, recommendations on ViD replacement in pregnant women, the newborn and the child, and the epigenetic influence of ViD.

Conclusions: VDD is a common condition among high-risk pregnant women and their children. The routine monitoring of serum 25(OH)D₃ levels in antenatal period is mandatory. Early preventive measures should be taken at the slightest suspicion of VDD in pregnant women, to reduce morbidity during pregnancy and lactation, as well as its subsequent impact on the fetus, the newborn and the child.

© 2014 Associação de Pediatria de São Paulo. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A deficiência de vitamina D (DVD) é apontada como um problema de saúde pública em muitos países, e as gestantes têm sido identificadas como um grupo de alto risco, em quem a prevalência de DVD oscila entre 20-40%.¹

Apesar de reconhecer-se que a suplementação com vitamina D (ViD) é efetiva na prevenção da DVD, muitas crianças nascem com deficiência o que gera questionamentos: como e porque a DVD afeta a gestação, o feto e a saúde do recém-nascido?²

O aumento no número de estudos sobre este tema revela resultados conflitantes sobre a associação entre os níveis de 25(OH)D na gravidez e os efeitos adversos para a saúde materna e fetal, esqueléticos e não esqueléticos (doenças autoimunes, doenças cardiovasculares, diabetes e certos tipos de câncer via “fetal imprinting”).³ Assim, é oportuno rever a DVD nas mães e seus filhos para que sejam implantadas estratégias na sua prevenção na gestação, na lactação, com o intuito de evitar seu impacto sobre o feto, o recém-nascido e na infância, visando uma possível redução no desenvolvimento futuro de doenças crônicas na idade adulta.

Método

Para a seleção dos artigos empregados na presente revisão, foi utilizada a base de dados do PubMed, avaliando-se como período de busca os últimos 20 anos. Foram empregados

os seguintes termos de busca: *VitD status* isolado e em combinação com os termos: *Pregnancy*, *Offspring health*, *Child outcomes*, *Programming*. Entre os trabalhos encontrados foram excluídos os de relato de caso, os de intervenção sem randomização, sendo selecionados artigos originais, artigos de revisão e consensos com nível elevado de evidência para decisões clínicas relacionadas à DVD na saúde das gestantes e seus filhos. Selecionaram-se também os artigos que avaliaram a influência da ViD nos mecanismos epigenéticos da programação fetal de doenças crônicas na vida adulta, focalizando-se nos mais recentes. Os artigos mais relevantes segundo os objetivos da presente revisão foram os escolhidos.

Fisiologia e metabolismo da vitamina D

Para o ser humano, existem duas fontes de ViD. Uma exógena fornecida pela dieta sob a forma de vitamina D₂ e D₃. Na produção endógena, o colecalciferol (D₃), principal fonte de ViD, é sintetizado na pele por ação da radiação ultravioleta B (UVB) pela fotólise do 7-deidrocolesterol e transformação em vitamina D₃. A exposição suficiente à luz solar ou radiação UVB é a de até 18UI/cm² em 3 horas. Este processo transcorre em duas etapas: a primeira acontece nos estratos profundos da derme e consiste na foto conversão do 7-deidrocolesterol em pré-vitamina D ou pré-calciferol (fig. 1).⁴

Na segunda etapa, há uma isomerização química dependendo da temperatura corporal, e a pré-vitamina D se

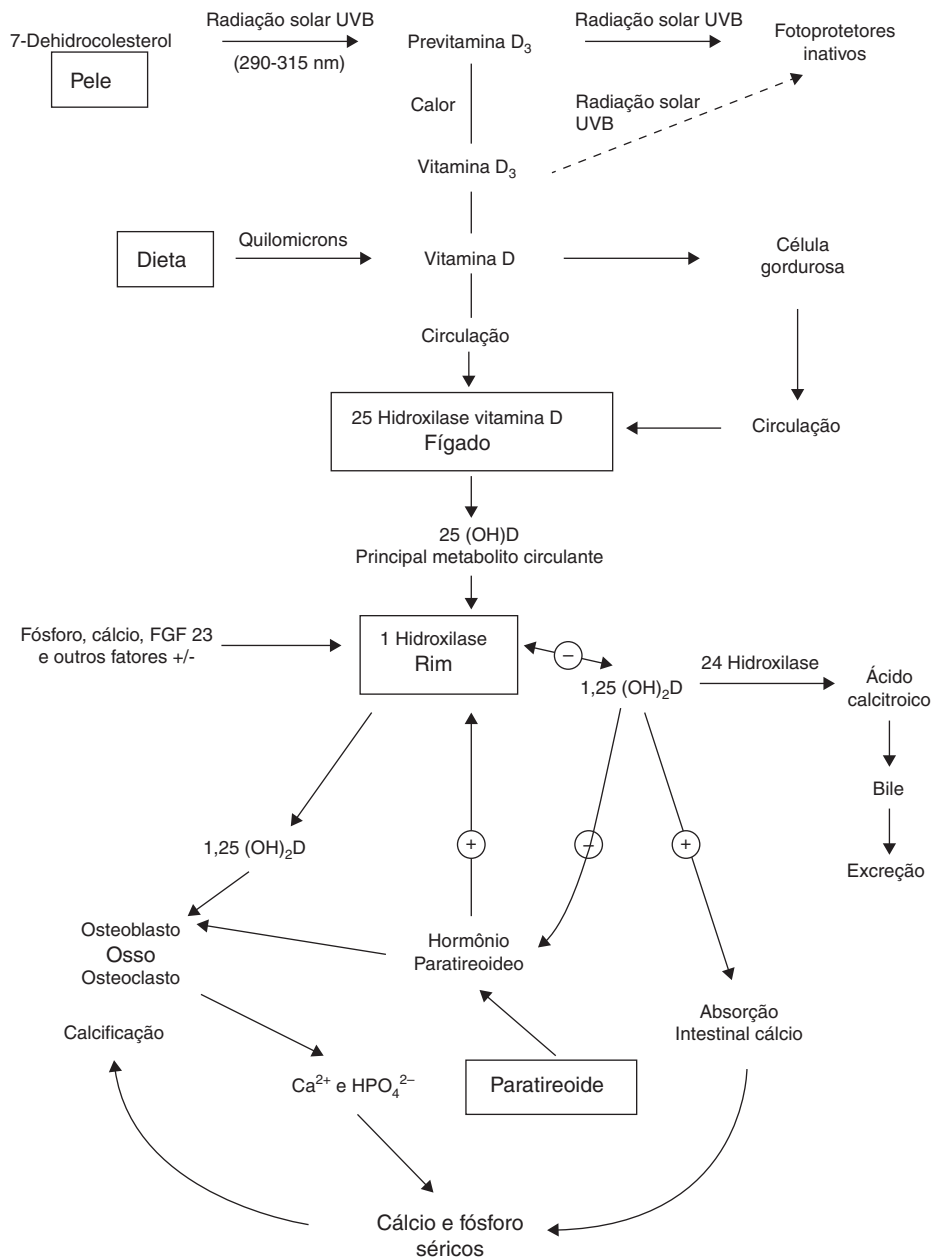


Figura 1 Síntese e metabolismo da vitamina D assim como sua ação na regulação dos níveis de cálcio, fósforo e metabolismo ósseo.⁸

UVB, raios ultravioleta B; 25(OH)D, 25-hidroxivitamina D; 1,25(OH)₂D, 1,25-di-hidroxivitamina D; FGF-23, fator de crescimento de fibroblastos 23; Ca²⁺, íons cálcio; HPO₄²⁻, íons fósforo.

transforma lenta e progressivamente em vitamina D₃ que tem alta afinidade pela proteína transportadora de ViD (DBP) e a pré-vitamina D, com menor afinidade de ligação, permanece na pele.⁴ Ao chegar à rede capilar cutânea, a ViD é transportada ao fígado, unida à DBP, onde inicia sua transformação metabólica.⁴

Os dois tipos de ViD sofrem processamentos complexos para serem metabolicamente ativos.⁵ Inicialmente o pré-hormônio sofre hidroxilação no fígado, no carbono 25 por ação da 25-vitamina D 1 α -hidroxilase (1-OHase), que compõe um sistema enzimático dependente do citocromo P-450 (CYP27B) presente nas mitocôndrias e microsomas

hepáticos e origina a 25-hidroxi-vitamina D (25(OH)D), a forma circulante mais abundante de ViD.⁴ Sua concentração sanguínea média é 20-50 ng/ml (50-125 nmol/L) e tem vida média de aproximadamente 3-4 semanas.⁴ Estima-se que seu *pool* circulante esteja em equilíbrio dinâmico com as reservas de 25(OH)D (músculo e tecido adiposo), o que torna a concentração sanguínea fidedigna do estado das reservas de ViD no organismo.⁴ Em situações de normalidade, a porcentagem de conversão a 25(OH)D é baixa, com distribuição de quase 50% nos compartimentos gorduroso e muscular. Havendo ingestão em excesso de ViD, a maior parte é fixada nos depósitos graxos.⁴

Como a 25(OH)D possui baixa atividade biológica, é transportada ao rim onde sofre a segunda hidroxilação, obtendo-se as formas ativas: o calcitriol (1α -dihidroxitamina D) ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) e a 24,25 dihidroxivitamina D ($24,25(\text{OH})_2\text{D}$) pela ação respectiva das enzimas 1-OHase e da 24-vitamina D-hidroxilase (24-OHase), presentes nas mitocôndrias das células do túbulo contornado proximal.⁵

A DBP e a 25(OH)D são filtradas pelo glomérulo e absorvidas no túbulo proximal por receptores de lipoproteína de baixa densidade, que regulam a captação do complexo 25(OH)D-DBP dentro das células do tubo e a posterior hidroxilação a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.⁴

A 1-OHase é encontrada também em outros tecidos que expressam receptores de ViD, como placenta, cólon, células mononucleares ativadas e osteoblastos que poderiam produzir $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ com função local autócrina ou parácrina.⁶

Numerosos fatores regulam os níveis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$: a 1-OHase cuja hidroxilação é ativada pelo paratormônio (PTH) e a calcitonina, e é inibida pelos níveis plasmáticos de cálcio, fósforo e da própria $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ cuja vida média é de 15 dias.⁶

A concentração sanguínea de fósforo atua de forma direta, sem intervenção do PTH, a hipofosfatemia aumenta a produção de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

Assim, além da principal ação da ViD em manter os níveis fisiológicos de cálcio e fósforo capazes de permitir o

metabolismo, a transmissão neuromuscular e a mineralização óssea, tem sido descrita a presença de receptores de ViD no osso, medula óssea, cartilagem, folículo piloso, tecido adiposo, suprarrenal, cérebro, estômago, intestino delgado, túbulo renal distal, colón, pâncreas (células B), fígado, pulmão, músculo, linfócitos B e T ativados, coração, células do músculo liso vascular, gônadas, próstata, retina timo e tireoides, o que reforçam funções tão diversas e importantes para a ViD (fig. 2).⁵ A figura 3 resume os mecanismos envolvidos no controle dos níveis séricos de cálcio e fósforo.⁷

Fatores de risco para deficiência de vitamina D

A principal fonte de ViD para crianças e adultos é a exposição à luz natural, portanto a principal causa da DVD é a diminuição da sua produção endógena. Qualquer fator que afete a transmissão da radiação UVB ou interfira com a sua penetração na pele determinará a diminuição de 25(OH)D.⁴

- Uso de protetor solar com fator de proteção 30 reduz a síntese de ViD na pele, acima de 95%.
- Pessoas com pele mais escura têm uma proteção natural ao sol, pois a melanina absorve a radiação UVB e necessitam de um tempo de exposição solar 3 a 5 vezes maior

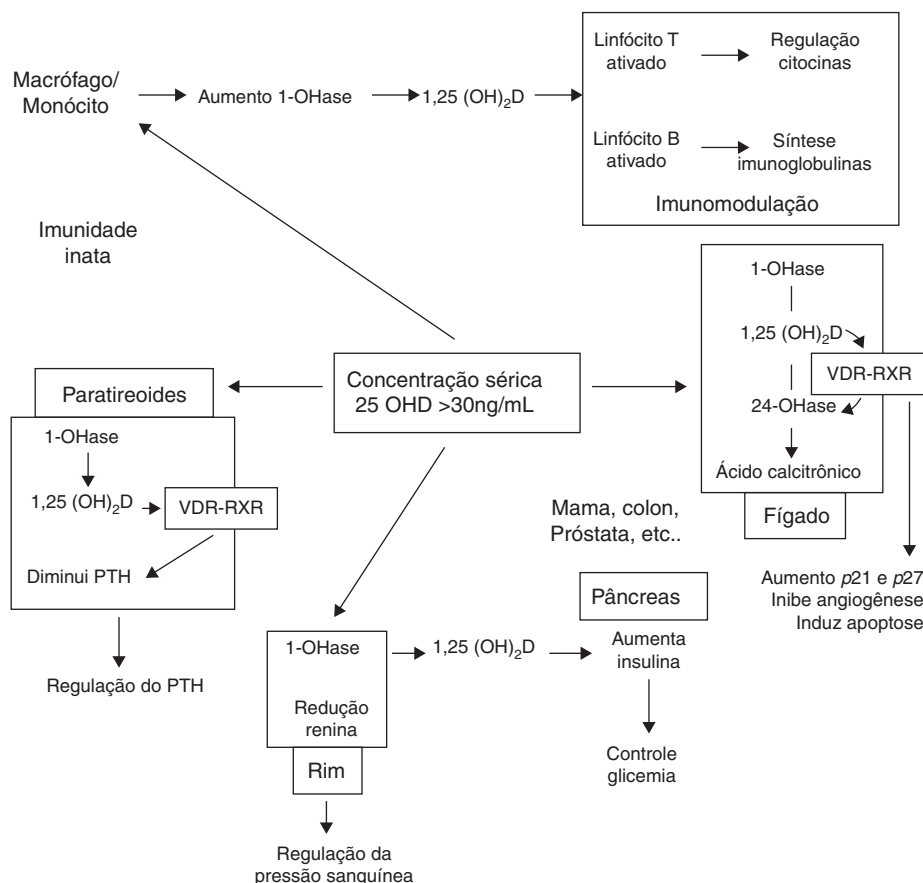


Figura 2 Funções não esqueléticas da 1,25-dihidroxitamina D. Adaptado de Holick MF et al.⁸

VDR, receptor da vitamina D; RXR, região alvo; 1-OHase, 25-hidroxitamina D- 1α -hidroxilase; 25(OH)D, 25-hidroxitamina D; $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, 1,25-di-hidroxitamina D; 24-OHase, 25-hidroxitamina D-24-hidroxilase; *p21* e *p27*, genes envolvidos no controle da proliferação, inibição da angiogênese e apoptose celulares.

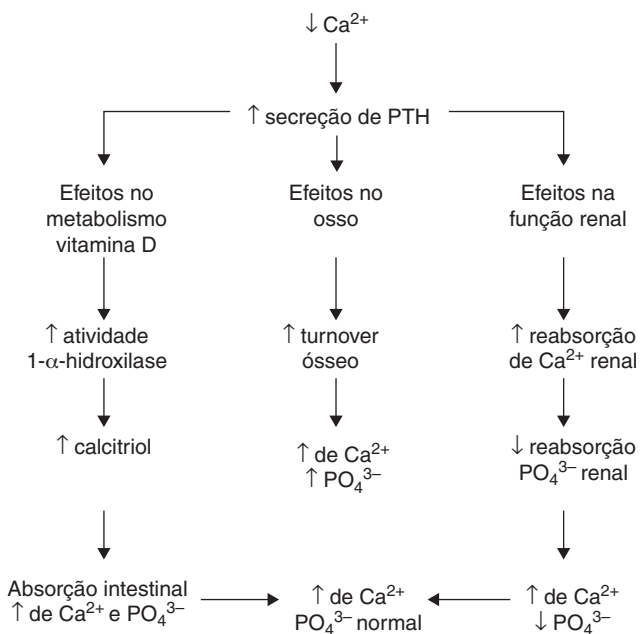


Figura 3 Mecanismos regulatórios dos níveis séricos de cálcio e fósforo. Adaptado de Ross AC et al.⁷ PTH, hormônio da paratireoide; Ca^{2+} , íon cálcio; PO_4^{3-} , íons fosfato; ↑, aumento; ↓, redução.

para sintetizar a mesma quantidade de ViD que as de pele clara.

- O envelhecimento da pele e a idade diminuem a capacidade cutânea da produção da ViD, por menor disponibilidade de 7-deidrocolesterol.
- Os danos na pele como queimadura diminuem a produção de ViD.
- A contaminação atmosférica e a nebulosidade podem atuar como filtro solar.
- A estação do ano e, a hora do dia influí dramaticamente na produção cutânea de ViD.

A segunda causa é a ingestão reduzida de ViD, pois poucos alimentos contêm quantidades elevadas de ViD (peixes azuis, gema de ovo). O aumento da ingestão de ViD pode ser com produtos fortificados como os derivados lácteos, embora a quantidade de ViD neles presente pode ser insuficiente para um estado adequado de ViD.⁸

A obesidade também pode associar-se à DVD, pois a ViD, lipossolúvel, é sequestrada pela gordura corporal. Outro fator é a má absorção de gorduras, como ocorre como o uso de quelantes dos ácidos biliares (colestiramina), na fibrose cística, na doença celíaca, na doença de Crohn, entre outras etc...⁸ Além disso, medicamentos anticonvulsivantes, glicocorticoides, e para tratamento para HIV por aumentarem a expressão hepática do citocromo P-450 e o catabolismo de 25(OH)D. Na insuficiência hepática grave, doença crônica granulomatosa, alguns linfomas e no hipoparatiroidismo primário, os pacientes têm o metabolismo de 25(OH)D a 1,25(OH)₂D aumentado e assim alto risco de DVD.⁸

Deficiência de vitamina D na gravidez e programação fetal

Durante a vida fetal os tecidos e órgãos do corpo passam por períodos críticos de desenvolvimento que coincidem com fases de rápida divisão celular.⁹ A programação fetal é um processo pelo qual um estímulo ou insulto, durante um determinado período de desenvolvimento teria efeitos ao longo da vida,¹⁰ esse termo é usado para descrever os mecanismos que determinam a adaptação fetal a essas mudanças que acompanham a interação gene-ambiente durante períodos específicos do desenvolvimento fetal.⁹

Demonstra-se que exposições ambientais e nutricionais durante esses períodos sensíveis da vida podem influenciar o crescimento fetal e o desenvolvimento das funções fisiológicas de órgãos e sistemas. Alterações permanentes em muitos processos fisiológicos dessa programação podem modificar os padrões de expressão de genes com influências sobre fenótipos e funções (mecanismos epigenéticos).¹¹

Assim, quanto mais próximas da fertilização essas modificações acontecerem, maior o potencial para que alterações epigenéticas e sua correspondência no recém-nascido ocorram em resposta a alterações ambientais. Essas mudanças na placenta/embrião/feto fornecem uma explicação plausível para o conceito da origem fetal das doenças no adulto.¹²

Reconhece-se hoje que a nutrição no início da vida e outros fatores ambientais desempenham um papel-chave na patogênese e na predisposição de doenças, que parecem se propagar a gerações subsequentes. As modificações epigenéticas estabelecem uma ligação com o estado nutricional durante períodos críticos do desenvolvimento e provocam mudanças na expressão gênica que podem levar ao desenvolvimento de fenótipos de doenças.¹³

Evidências recentes apontam que os nutrientes podem modificar a programação imunológica e metabólica durante períodos sensíveis do desenvolvimento fetal e pós-natal. Assim, padrões modernos de dieta poderiam aumentar o risco de desregulação imunológica e metabólica associado ao incremento de uma ampla gama de doenças não comunicáveis.¹¹ Entre esses nutrientes destaca-se a ViD, cujos efeitos sobre a programação fetal e a regulação dos genes poderiam explicar porque ela tem sido relacionada a tantos benefícios para a saúde ao longo da vida.^{8,14,15}

Parece haver uma janela de desenvolvimento precoce na vida que pode moldar a natureza da resposta imunológica na vida adulta, assim eventos precoces na vida que predisõem os indivíduos a doenças pulmonares crônicas, não estariam limitados somente ao período pós-natal, evidências indicam que existem efeitos intrauterinos como o tabagismo materno, a dieta, a ViD, que influenciam no desenvolvimento do pulmão e o posterior desenvolvimento de asma e doença pulmonar obstrutiva crônica.^{16,17}

Como grande parte da reprogramação que ocorre durante a infância pode passar despercebida até a idade adulta, o melhor entendimento da interação entre a genética e a epigenética em janelas de tempo crítico do desenvolvimento, melhorariam nossa capacidade de determinar a

suscetibilidade individual para uma ampla gama de doenças.¹³ Embora essas mudanças epigenéticas pareçam ser potencialmente reversíveis, pouco se sabe ainda sobre a velocidade e a extensão das melhorias em resposta às modificações positivas do ambiente, incluindo a nutrição, assim como ainda se desconhece o quanto elas são dependentes da duração da exposição a um meio ambiente materno deficiente.¹⁸

Assim, pode-se observar que, apesar de todo esse novo leque de informações, a nutrição materna tem recebido pouca atenção no contexto de implantação de metas efetivas de prevenção (*MDG, Millennium Development Goals*). Isto poderia ser atribuído à falta de uma base sólida e forte para justificar o enorme esforço necessário para aprimorar o estado nutricional de todas as mulheres em idade reprodutiva.¹⁹ Elucidar o verdadeiro papel da epigenética nutricional^{13,14} na programação fetal das mulheres grávidas, especialmente aquelas com DVD, permitiria a utilização de medidas de prevenção eficazes destinadas a melhorar a saúde materna e fetal e evitar o desenvolvimento de futuras doenças crônicas.

Metabolismo da vitamina D e cálcio na gravidez

Durante a gravidez e a lactação, ocorrem mudanças significativas no metabolismo do cálcio e ViD para prover as necessidades daquele na mineralização óssea fetal. No primeiro trimestre, o feto acumula 2-3 mg/dia de cálcio no esqueleto, que dobra no último trimestre.¹

A gestante se adapta às necessidades fetais e aumenta a absorção de cálcio no início da gravidez, atingindo um nível máximo no último trimestre.¹ A transferência é contrabalançada pelo aumento da absorção intestinal e redução da excreção urinária de cálcio.

Os níveis plasmáticos de 1,25(OH)₂D aumentam no início da gravidez, chegando ao máximo no terceiro trimestre, e voltando ao normal durante a lactação. O estímulo para o aumento da síntese de 1,25(OH)₂D não é claro, porque os níveis de PHT não mudam durante a gestação.¹

Um estímulo potente à transferência placentária de cálcio e síntese placentária de ViD é o peptídeo relacionado ao PTH (PTHrP), produzido na paratireoide fetal e nos tecidos placentários e que aumenta a síntese de ViD.¹ O PTHrP pode atingir a circulação materna e atua através do receptor de PTH/PTHrP no rim e no osso, sendo mediador do aumento da 1,25(OH)₂D e auxiliando na regulação dos níveis de cálcio e do PTH na gestante.¹

Outros sinais envolvidos nessa regulação incluem a prolactina e o hormônio lactogênio placentário, que aumentam a absorção intestinal de cálcio, diminuem a excreção urinária de cálcio e estimulam a produção de PTHrP e 1,25(OH)₂D. Também o aumento dos níveis sanguíneos maternos de calcitonina e osteoprotegina protegem o esqueleto materno da reabsorção excessiva de cálcio.¹

Além disso, durante a lactação, há deficiência relativa de estrógeno decorrente da elevação dos níveis de prolactina, o que determina a reabsorção óssea e a supressão dos níveis de PHT. Os níveis de PTHrP estão elevados e atuam como um substituto do PHT, continuando a absorção de cálcio urinário e a reabsorção óssea.¹

Implicações da deficiência de vitamina D na gestação

Estudos recentes enfatizam a importância de papéis não clássicos da ViD na gestação e na placenta e relacionam a DVD na gravidez à: pré-eclâmpsia, resistência à insulina, diátese gestacional, vaginose bacteriana e aumento da frequência de parto cesáreo.²⁰

A suplementação com ViD reduz o risco de pré-eclâmpsia. Estudos em mulheres com pré-eclâmpsia têm demonstrado baixa excreção urinária de cálcio, níveis baixos de cálcio ionizado, níveis altos de PTH e níveis baixos de 1,25(OH)₂D.²¹ Documentou-se, também, relação entre DVD materna (<50 nmol/L) e aumento do risco de diátese gestacional (OR:2,66; IC95%:1,01-7,02),²² como também ser a DVD fator de risco independente de vaginose bacteriana na gravidez.²³ Estudo randomizado e controlado recente demonstrou que a suplementação com 4.000 UI/d durante a gravidez, associou-se à redução do risco de morbidades combinadas como: infecções maternas, parto cesáreo e parto prematuro.²¹⁻²⁴

Estudo prospectivo demonstrou ser o parto cesáreo quatro vezes mais comum em mulheres com DVD (<37,5 nmol/L) em comparação a mulheres com valores normais (OR:3,84; IC95%:1,71-8,62).²⁵

Implicações da deficiência de vitamina D na lactação e infância

Níveis adequados de ViD são também importantes para a saúde do feto e do RN e a mineralização deficiente do esqueleto *in utero* decorrente da DVD pode manifestar-se no RN por: raquitismo congênito, crânio tabes ou osteopenia.¹

A DVD materna é um dos principais fatores de risco de DVD na infância, pois, nas primeiras 6-8 semanas de vida os RN dependem da ViD transferida pela placenta no útero materno. Essa relação é linear²⁶ e os níveis de 25(OH)D do RN correspondem a 60-89% dos valores maternos.²

Esses níveis diminuem na oitava semana, e, portanto, os lactentes amamentados exclusivamente têm risco elevado de DVD, pois o leite humano tem baixa concentração de ViD (aproximadamente 20-60 IU/L; 1,5-3% do nível materno). Essa concentração não é suficiente para manter níveis ótimos de ViD, sobretudo quando a exposição solar é limitada,²⁷ podendo induzir convulsões por hipocalcemia e miocardiopatia dilatada.¹

Estudos observacionais demonstraram que os níveis baixos de ViD na gestação e a DVD na infância estão relacionados ao aumento de outras manifestações não esqueléticas,² como a maior incidência de infecções agudas do trato respiratório inferior e sibilâncias recorrentes nos primeiros cinco anos de vida.²⁸

Resultados contraditórios são observados com relação ao aumento do risco de das enfermidades alérgicas asma, eczema e rinite na DVD.²⁹ Entretanto, estudo de coorte documentou aumento de asma e eczema entre as crianças cujas mães tinham níveis séricos altos de 25(OH)D durante a gravidez.³⁰

Escolares japoneses suplementados com ViD (1200 UI/d) tiveram redução de 42% na incidência de Influenza tipo A.¹

Estudo de coorte demonstrou que a suplementação com 2000 UI/d de ViD, durante o primeiro ano de vida, associou-se a redução da incidência de diabetes tipo I durante o seguimento de 30 anos.³¹

Esses resultados demonstram a importância da manutenção de níveis adequados de ViD na vida fetal e nos primeiros anos de vida e na infância.

Deficiência, insuficiência e suficiência de vitamina D

Questiona-se o ponto de corte para definir o estado de ViD em base aos valores de 25(OH)D. Atualmente existem dois critérios:

O Comitê do Instituto de Medicina (IOM, Estados Unidos)³² considera valores inferiores a 20ng/ml (50nmol/L) como indicadores de DVD sendo 10ng/ml (25nmol/L) DVD grave e de 10-19ng/ml (25-49nmol/L) insuficiência. Concentrações inferiores a 10 ng/ml associam-se a raquitismo e osteomalácia, em crianças e adultos. Já entre 10-19ng/ml há aumento da reabsorção óssea e risco elevado de hipoparatiroidismo secundário. Por isso a IOM recomenda uma concentração limite de 20 ng/ml como adequada para manter a saúde óssea em todas as idades.

A *Endocrine Society* (Estados Unidos) propõe a DVD com concentrações inferiores a 20ng/ml e a insuficiência às entre 20-30ng/ml (50-75nmol/L).³³ Na prática clínica um paciente teria nível suficiente, quando a concentração de 25(OH)D fosse superior a 30ng/ml. Numerosos autores apoiam esta concentração de corte para a saúde musculoesquelética e do metabolismo mineral (prevenção do raquitismo e da osteomalácia, níveis elevados de PTH, fraturas por osteoporose e quedas em pessoas mais velhas).³⁴

As principais diferenças entre a IOM³² e a *Endocrine Society*³³ estão nos pontos finais da saúde em geral. A IOM faz recomendações para garantir a saúde do esqueleto e sugere haver falta de evidências para que recomendações dos possíveis benefícios não esqueléticos da ViD sejam feitas, considerando que os indivíduos com valores inferiores a 20ng/ml não são deficientes, já que 97% dos sujeitos com esses níveis têm uma saúde óssea adequada.³²

A *Endocrine Society*³³ considera que os níveis séricos superiores a 30ng/ml proporcionam maiores benefícios para a saúde em geral, comparado aos de 20ng/ml e que a saúde do esqueleto não está garantida com os valores inferiores a 30ng/ml, dados apoiados por três supostas observações:

A elevação de PTH tem uma meseta quando o 25(OH)D sérico é igual ou maior que 30ng/ml.

Há redução do risco de fraturas nas pessoas maiores com níveis iguais ou superiores a 30ng/ml.

A absorção do cálcio é máxima para os níveis séricos de 30ng/ml.

Método de detecção

As concentrações séricas de 25(OH)D são o melhor indicador do estado de ViD. Entretanto, questões metodológicas limitam a comparação entre os estudos assim como a adoção de pontos de corte para definir a hipovitaminose D.⁴

Diante do método empregado é importante considerar-se: 1) O método quantifica o nível real de ViD? e se 2) Estes resultados são reprodutíveis e comparáveis entre os laboratórios?⁴

A Cromatografia Líquida Acoplada à Espectrometria de Massas (LC-MS/MS) foi recomendada como o método preferido pelo *National Diet and Nutrition Survey*.³⁴ Em linhas gerais, todos os métodos disponíveis são válidos para detectar DVD graves. Já para as moderadas, há risco de erro que pode ser diminuído considerando-se os valores de referência de cada laboratório, entretanto, para estudos de investigação, os métodos empregados devem ser padronizados.⁶

Recomendações

Se a principal fonte de ViD advém da exposição solar, é difícil estabelecer-se requerimentos generalizados da sua ingestão, especialmente pelas muitas variáveis associadas à sua deficiência.⁶

Na [tabela 1](#) são apresentadas as diferentes doses diárias recomendadas de ViD. Embora o IOM recomende a ingestão diária de 200UI de ViD, esta mostrou-se insuficiente para manter concentrações de 25(OH)D acima de 50nmol/L.³⁵

Tabela 1 Ingestas dietéticas de referência e ingestas máximas toleráveis de Vitamina D em diferentes etapas da vida – IOM, 2010³²

Idade	Vitamina D mcg/dia			
	IA	REM	IDR	NMIT
Lactentes (0 a 6 meses)	10 (400 UI)	-	-	25 (1000 UI)
6 a 12 meses	10 (400 UI)		15 (600 UI)	38 (1520 UI)
13 meses a 3 anos	-	10 (400 UI)	15 (600 UI)	63 (2520 UI)
4 a 8 anos	-	10 (400 UI)	15 (600 UI)	75 (3000 UI)
Homens: 9 a 70 anos	-	10 (400 UI)	20 (800 UI)	100 (4000 UI)
Mulheres: 9 a 70 anos	-	10 (400 UI)	15 (600 UI)	100 (4000 UI)
Maiores de 70 anos	-	10 (400 UI)	20 (800 UI)	100 (4000 UI)
Gravidez (14 a 50 anos)	-	10 (400 UI)	15 (600 UI)	100 (4000 UI)
Lactação (14 a 50 anos)	-	10 (400 UI)	15 (600 UI)	100 (4000 UI)

IA, ingestas adequadas; REM, requerimento estimado médio; IDR, Ingesta diária recomendada; NMIT, Nível máximo de ingestas toleráveis; entre parênteses o valor correspondente em unidades internacionais (UI).

Tabela 2 Fontes alimentares de Vitamina D₂ e Vitamina D₃

Fonte	Conteúdo de Vitamina D
Salmão	
Selvagem – 100 g	600-1000UI de Vit D ₃
Criado em cativeiro – 100 g	100-250 UI Vit D ₃ ou D ₂
Enlatado – 100g	300-600 UI Vit D ₃
<i>Sardinha enlatada – 100g</i>	~ 300 UI Vit D ₃
<i>Cavalinha enlatada – 100g</i>	~ 250 UI Vit D ₃
<i>Atum enlatado – 100g</i>	~ 230 UI Vit D ₃
<i>Óleo de fígado de bacalhau (1 colher sopa)</i>	~ 400-1000 UI Vit D ₃
<i>Cogumelo Shiitake fresco – 100g</i>	~ 100 UI Vit D ₃
<i>Cogumelo Shiitake seco – 100g</i>	~ 1600 UI Vit D ₃
<i>Gema de ovo</i>	~ 20 UI Vit D ₃ ou D ₂
Alimentos fortificados	
Leite fortificado - 240 mL	~ 100 UI Vit D ₃
Suco de laranja - 240 mL	~ 100 UI Vit D ₃
Fórmulas infantis - 240 mL	~ 100 UI Vit D ₃
logurtes fortificados - 240 mL	~ 100 UI Vit D ₃
Manteiga fortificada – 100g	~ 50 UI Vit D ₃
Margarina fortificada – 100g	~ 430 UI Vit D ₃
Queijos fortificados – 85g	~ 100 UI Vit D ₃
Cereais fortificados - porção refeição	~ 100 UI Vit D ₃

Por outro lado, mesmo reconhecendo que a exclusão de exposição solar habitual é um risco para a DVD, desconhece-se qual o nível de exposição segura e suficiente para manter níveis adequados de ViD.³⁵ Na [tabela 2](#) são apresentados os diferentes conteúdos de alimentos fortificados ou não com ViD disponíveis para consumo nos Estados Unidos da América do Norte. No Brasil, tais dados são escassos e na maioria das vezes não refletem o conteúdo de todos os alimentos industrializados disponíveis.

Na maioria dos países, o monitoramento dos níveis séricos de 25(OH)D durante a gravidez não é realizado, entretanto, é recomendado que mulheres com um ou mais fatores de risco para DVD sejam monitorizadas no início e na metade da gestação.³⁶ Assim, reduzir-se-ia o risco da DVD na gestação e os efeitos negativos sobre a mãe e o feto, entretanto, a dose apropriada de suplementação de ViD para a gestante com a finalidade de evitar DVD é desconhecida.

Há poucos estudos que avaliaram a suplementação de ViD na gravidez, assim como os níveis ótimos a serem oferecidos. Vários fatores dificultam a observação de dose-resposta adequada entre níveis baixos de 25(OH)D e os resultados clínicos: falta de dados com níveis séricos extremos de 25(OH)D e grande variedade de indivíduos estudados (diversidade de localização, latitude, estação, etnia, índice de massa corpórea, tipo de dieta, estilo de vida, pigmentação da pele, história familiar de complicações metabólicas na gravidez, atividade física e método usado para quantificar 25(OH)D).¹

Uma metanálise de estudos em adultos em suplementação de ViD (2000UI/d) e saúde óssea demonstrou que, para cada 1UI de vitamina D₃ ingerida, corresponde aumento de 0,016nmol/L nos níveis séricos de 25(OH)D.³⁷

Apesar de evidências limitadas sobre os efeitos da suplementação de ViD na gravidez e os resultados na saúde da mãe, nos efeitos perinatais e na infância, a suplementação de ViD (800-1000UI/d) acompanhou-se de efeito protetor aos RN com baixo peso.^{9,38}

A *Canadian Academy of Pediatrics*³⁷ recomenda suplementar com 2000UI/d durante a gravidez e lactação.³⁸ Segundo o *American College of Obstetricians and Gynecologists*³⁸ na presença de DVD diagnosticada durante a gestação deverá ocorrer a reposição com 1000-2000UI/dia de ViD.

Estudos demonstram que a exposição materna na gravidez a concentrações séricas de 25(OH)D acima de 75nmol/L não influenciam na inteligência e saúde psicológica das crianças ou no sistema cardiovascular, mas poderia aumentar o risco de doenças atópicas.³⁰

Em resumo, os níveis séricos de ViD na gravidez são uma grande preocupação e a prevenção da DVD, na gestante e nos seus RN é vital e urgente.

Recomendações de vitamina D para recém-nascido e crianças

A *Canadian Academy of Pediatrics* define as necessidades de ViD durante o primeiro ano de vida como: 200 UI/d para RN prematuros e 400 UI/d para as outras crianças. Todavia, o incremento de peso observado no primeiro ano de vida seria acompanhado por aumento nas necessidades de ViD de modo peso dependente.³⁸ Além disso, recomenda também que lactantes e crianças sejam expostas ao sol por períodos curtos, provavelmente menores de 15 minutos.³⁸

A *American Academy of Pediatrics* recomenda que toda criança amamentada exclusivamente ao seio, deva receber suplementação com 400UI/dia de ViD logo após o nascimento e continuar a ingestão durante seu desenvolvimento até a adolescência.⁵ Preocupados com a saúde óssea de RN prematuros, recomendam o monitoramento bioquímico dos seus níveis de 25(OH)D durante a internação, e recomendam 200-400 UI/d de ViD, tanto durante a internação como após a alta hospitalar.^{39,40} Recentemente, IOM recomendou 400 UI/d para crianças menores de 1 ano e 600UI/d para as entre 1-8 anos.³²

Conclusão

A DVD nas gestantes e seus filhos é importante problema de saúde, com potenciais consequências adversas à saúde global. Estratégias de prevenção devem assegurar a suficiência de ViD nas mulheres durante a gravidez e a lactação. Intervenções baseadas em evidências para melhorar a nutrição materna e fetal, como de ViD, se acompanham de redução do seu impacto na saúde de seus filhos.⁴¹

As ambiguidades entre a definição do estado de ViD combinado à falta de consistência nas recomendações relacionadas a: incorporação do teste de rotina de 25(OH)D no pré-natal, principalmente nas gestantes com fatores de risco para DVD, dose e idade gestacional para o início da suplementação de ViD, pontos de corte universais para valores normais de ViD, a falta de educação sobre os benefícios da ViD e da necessidade de uma exposição solar adequada, representam barreiras importantes no avanço da

implantação de guias de suplementação de ViD, para melhorar EM curto prazo este importante problema de saúde nas gestantes e seus filhos. São necessários estudos de larga escala, em diversas localidades geográficas para identificar o verdadeiro papel da ViD na saúde das gestantes e no "fetal imprinting" dos seus filhos.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202:429, e1-9.
- Dawodu A, Wagner CL. Prevention of vitamin D deficiency in mothers and infants worldwide - a paradigm shift. *Paediatr Int Child Health.* 2012;32:3-13.
- Soubierbielle JC, Body JJ, Lappe JM, Plebani M, Shoenfeld Y, Wang TJ, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev.* 2010;9:709-15.
- Chicote CC, Lorencio FG. Comité de Comunicación de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Vitamina D: una perspectiva actual. Barcelona, Comité de Comunicación de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. 2013.
- Wagner CL, Greer FR. American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents *Pediatrics.* 2008;122:1142-52.
- Masvidal Aliberch RM, Ortigosa Gómez S, Baraza Mendoza MC, Garcia-Algar O. Vitamin D: pathophysiology and clinical applicability in paediatrics. *An Pediatr (Barc).* 2012;77:279, e1-279e10.
- Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. Overview of vitamin D. Washington: National Academies Press; 2011.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-81.
- Cunningham S, Cameron IT. Consequences of fetal growth restriction during childhood and adult life. *Curr Obstet Gynecol.* 2003;13:212-7.
- Kim YJ. In utero programming of chronic disease. *J Womens Med.* 2009;2:48-53.
- Amarasekera M, Prescott SL, Palmer SL. Nutrition in early life, immune-programming and allergies: the role of epigenetics. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2013;31:175-82.
- McMillen IC, MacLaughlin SM, Muhlhausler BS, Gentili S, Duffield JL, Morrison JL. Developmental origins of adults health and disease: the role of periconceptual and fetal nutrition. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008;102:82-9.
- Jang H, Serra C. Nutrition Epigenetics, and Diseases. *Clin Nutr Res.* 2014;3:1-8.
- Hossein-Nezhad A, Holick MF. Optimize dietary intake of Vitamin D: an epigenetic perspective. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012;15:567-79.
- Hossein-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D. for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013;88:720-55.
- Hykema MN, Blacuire MJ. Intrauterine effects of maternal smoking on sensitization asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6:660-2.
- Sharma S, Chhabra D, Kho AT, Hayden LP, Tantisira KG, Weiss ST. The genomic origins of asthma. *Thorax.* 2014;69:481-4.
- Hambidge KM, Krebs NF, Westcott JE, Garces A, Goudar SS, Kodkany BS, et al. Preconception maternal nutrition: a multi-site randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:111.
- Shrimpton R. Global policy and programme guidance on maternal nutrition: what exists, the mechanisms for providing it, and how to improve them? *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012;26(S1):315-25.
- Kaushal M, Magon. Vitamin D in pregnancy: a metabolic outlook. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17:76-82.
- Taufield PA, Ales KL, Resnick LM, Druzin ML, Gerther JM, Laragh JH. Hypocalcemia in preeclampsia. *N Engl J Med.* 1987;316:715-8.
- Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, van Dam RM, Bralley A, et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS ONE.* 2008;3:e3753.
- Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginose in the first trimester of pregnancy. *J Nutr.* 2009;139:1157-61.
- Wagner CL, McNeil R, Hamilton SA, Winkler J, Rodriguez Cook C, Warner G, et al. A randomized trial of vitamin D supplementation in 2 community health center networks in South Carolina. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208:137e1-413e.
- Merewood A, Mehta SD, Chen TC, Baucher H, Holick MF. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:940-5.
- Hillman LS, Haddad JG. Human perinatal vitamin D metabolism I: 25-Hydroxyvitamin D in maternal and cord blood. *J Pediatr.* 1974;84:742-9.
- American Academy of Pediatrics. Policy statement - ultraviolet radiation: a hazard to children and adolescents. *Pediatrics* [periódico na Internet]. 2011; 104:328 [acessado em 28 de fevereiro de 2011]. Disponível em: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2011/02/28/peds.2010-3501.Abstract>
- Camargo CA, Ingham T, Wickens K, Thadhani R, Silvers KM, Epton MJ, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics.* 2011;127:180-7.
- Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:853-9.
- Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javaid MK, Jiang B, Martyn CN, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62:68-77.
- Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001;358:1500-3.
- 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;96:53-8.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911-30.
- De la Hunty A, Wallace AM, Gibson S, Viljakainen H, Lamberg-Allardt C, Ashwell M. UK Food Standards Agency Workshop Consensus Report: the choice of method for measuring 25-hydroxyvitamin D to estimate vitamin D status for the UK national diet and nutrition survey. *Br J Nutr.* 2010;104:612-9.
- Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL,

- Yaktine AL, Del Valle HB. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington: National Academies Press; 2011.
36. Ponsonby AL, Lucas RM, Lewis RM, Halliday J. Vitamin D status during pregnancy and aspects of offspring. *Nutrients*. 2010;2:389–407.
 37. Thorne-Lyman A, Fawzi WW. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012;26 Suppl 1:S75–90.
 38. Canadian Paediatric Society. Vitamin D supplementation: recommendations for Canadian mothers and infants. *Paediatr Child Health*. 2007;12:583–9.
 39. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG committee opinion No. 495: Vitamin D: screening and supplementation during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011; 118:197-8.
 40. Abrams SA. Committee on Nutrition. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics*. 2013;131, e1676-83.
 41. Bhutta ZA, Das JK, Rizvi A, Gaffey MF, Walker N, Horton S, et al. Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: what can be done and at what cost? *Lancet*. 2013;382:452–77.