

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D DURANTE A GESTAÇÃO NO RECÉM-NASCIDO E LACTENTE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Effects of vitamin D supplementation during pregnancy on newborns and infants: an integrative review

Letícia Veríssimo Dutra^a , Fabíola Isabel Suano de Souza^a , Tulio Konstantyner^{a,*} 

RESUMO

Objetivo: Identificar os efeitos da suplementação de vitamina D durante a gestação no recém-nascido e lactente.

Fontes de dados: Revisão integrativa da literatura baseada em ensaios clínicos publicados em revistas indexadas nas bases de dados PubMed e Web of Science. Foi realizada uma busca em cada base de dados, que partiu da associação (*and*) dos descritores de saúde *vitamin D* e *pregnancy*. Na busca pelas informações, foram estabelecidos critérios de seleção e não houve limitação de idioma nem de ano de publicação.

Síntese de dados: A seleção final resultou em 44 ensaios clínicos — a maioria randomizada e duplo-cego —, que foram realizados em ambulatórios, hospitais de referência e universidades sobretudo da Europa. As amostras estudadas foram predominantemente de recém-nascidos. Nesses 44 ensaios, foram testadas 23 formas de suplementação de vitamina D na gestação, com diferentes doses, regimes e tempos de uso, e estudaram-se 14 desfechos diferentes nos recém-nascidos e lactentes. Dos 44 estudos, 35 demonstraram efeitos benéficos da suplementação de vitamina D durante a gestação nos recém-nascidos e lactentes de forma estatisticamente significativa, quando comparados aos do grupo controle.

Conclusões: A suplementação de vitamina D na gestação, por no mínimo três meses antes do parto, potencialmente influencia de forma positiva o metabolismo do cálcio, o crescimento físico e o desenvolvimento do sistema imunológico dos recém-nascidos e lactentes, entretanto não há conhecimento suficiente para a definição da dose ideal nem para garantir a inexistência de possíveis efeitos adversos em longo prazo.

Palavras-chave: Vitamina D; Gestação; Recém-nascido; Lactente; Suplementos naturais.

ABSTRACT

Objective: To identify the effects of vitamin D supplementation during pregnancy on newborns and infants.

Data sources: The present study is an integrative review of literature based on clinical trials published in journals indexed in the PubMed and Web of Science databases. Two searches were carried out, starting with the association (*and*) of the health term “vitamin D” with “pregnancy”. In the search for information, selection criteria were established, and there was no language limitation and year of publication.

Data synthesis: The final selection resulted in 44 clinical trials, most of which were randomized and double blind, which were carried out in outpatient clinics, referral hospitals and universities, mainly in Europe. The samples studied were predominantly of newborns. In these 44 trials, 23 types of different doses of vitamin D during pregnancy, with different doses, regimens and times of use, and 14 different outcomes were studied in newborns (NB) and infants. Of the 44 studies performed, 35 showed statistically significant beneficial effects of vitamin D supplementation during pregnancy on newborns and infants compared to control groups.

Conclusions: Vitamin D supplementation during pregnancy for at least three months before delivery has the potential of positively influencing calcium metabolism, physical growth and immune system development in newborns and infants. However, there is insufficient knowledge to define the optimal dose and to guarantee the absence of possible long-term adverse effects.

Keywords: Vitamin D; Pregnancy; Infant, newborn; Infant; Dietary supplements.

*Autor correspondente. E-mail: tkmed@uol.com.br (T. Konstantyner).

^aDepartamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Recebido em 09 de abril de 2020; aprovado em 09 de agosto de 2020; disponível on-line em 22 de fevereiro de 2021.

INTRODUÇÃO

A vitamina D é um hormônio que age no metabolismo ósseo e no funcionamento dos sistemas imunológico, respiratório, endócrino e cardiovascular.¹ Pode ser obtida por síntese endógena e por meio da dieta rica em alimentos como peixes gordurosos (por exemplo, atum e salmão), que contêm colecalciferol (vitamina D3), e em plantas e fungos, que contam com ergocalciferol (vitamina D2).^{1,2} O organismo humano tem na exposição solar a sua principal fonte de síntese (vitamina D3) e, em menor quantidade, na alimentação (vitamina D3 e D2).

A exposição solar permite que o 7-deidrocolesterol, sintetizado por intermédio do colesterol,² localizado nas camadas bilipídicas das membranas celulares da epiderme, ao receber a radiação ultravioleta B (UVB), promova a realocação dos elétrons nos carbonos 9 e 10 do anel B, ocasionando sua abertura.¹ Essa nova conformação da molécula é chamada pré-vitamina D3, que, por ser instável, sofre isomerização promovida pelo calor atingindo a conformação da vitamina D3.¹

O colecalciferol sofre alterações até atingir sua forma ativa. Primeiramente, ele é transportado até o fígado, sofrendo a primeira hidroxilação no carbono 25, pela enzima 25-hidroxilase, transformando-se em 25(OH)D, forma inativa abundantemente encontrada na circulação sanguínea. A segunda hidroxilação ocorre no rim, pela ação da enzima 1 α -hidroxilase, transformando-se em 1,25(OH)₂D, forma metabolicamente ativa.¹

A deficiência e a insuficiência de vitamina D são um problema de saúde pública mundial que afeta cerca de um bilhão de pessoas de todas as idades, sexos e regiões geográficas do mundo.^{3,4} Essa deficiência é altamente prevalente sobretudo em grupos de risco, como gestantes e crianças.³

A prevalência da deficiência e insuficiência de vitamina D durante a gestação pode chegar a 96 e 99,4%, respectivamente.^{5,6} Essas proporções têm sido associadas a doença hipertensiva específica da gestação, diabetes *mellitus* gestacional, parto cesárea, doenças infecciosas e parto prematuro.⁷ Para seus descendentes, há associação entre essa deficiência e crescimento intrauterino restrito, diabetes *mellitus* tipo 1, asma e distúrbios inflamatórios.⁴ Em lactentes, a deficiência de vitamina D também é frequente em diversos países, cuja prevalência atinge cerca de 50–70% deles nos Estados Unidos e 60% no Brasil.⁷

São considerados níveis adequados de vitamina D (25(OH)D) aqueles acima de 30 ng/mL (75 nmol/L), insuficiência entre 21–29 ng/mL (51–74 nmol/L) e deficiência as concentrações abaixo de 20 ng/mL (50 nmol/L).⁵

Estudos associaram a suplementação de 25(OH)D com benefícios na gestação e no feto, como redução do risco de infecção, diminuição do risco de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, asma, sepse e prematuridade.⁷ Apesar de algumas pesquisas mostrarem benefícios da suplementação de vitamina

D na gestação, os resultados não são unânimes e não existe comparação dos métodos usados por cada um deles, o que limita a recomendação rotineira dessa suplementação pela Organização Mundial da Saúde.⁸ Especificamente no Brasil, não há dados populacionais representativos que justifiquem a suplementação preventiva de vitamina D para todas as gestantes, apesar da sua característica de país em desenvolvimento e da existência de estudos regionais que evidenciam baixo consumo e elevada prevalência de deficiência/insuficiência de vitamina D em gestantes.⁷

Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi identificar os efeitos da suplementação de vitamina D durante a gestação nos desfechos de saúde dos recém-nascidos e lactentes.

MÉTODO

O presente estudo é uma revisão integrativa⁹ e seguiu as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (<http://www.prisma-statement.org>) para a seleção dos artigos científicos. A busca das informações de interesse foi realizada nas bases de dados internacionais PubMed e Web of Science, nas quais foram selecionados artigos até o mês de dezembro de 2019, a fim de identificar os estudos que avaliaram a suplementação de vitamina D durante a gestação e seus efeitos em recém-nascidos (RNs) e lactentes.

Foram critérios de inclusão dos artigos o aparecimento nas bases de acordo com os descritores utilizados e a avaliação de recém-nascidos e lactentes. Além da duplicidade entre as buscas realizadas, constituíram critérios de exclusão no processo de seleção dos estudos: pesquisas que não suplementaram gestantes, desenhos observacionais, artigos de revisão, artigos duplicados entre as bases, cartas ao editor, materiais editoriais, resumos de reunião, artigos de procedimento, comentários, pesquisas que suplementaram múltiplos nutrientes, relatos de caso, notas editoriais e pesquisa em não humanos. Também, excluíram-se os artigos que não avaliaram os efeitos da suplementação de vitamina D na gestação em RNs e lactentes.

Dessa forma, na base de dados PubMed, foram utilizados os termos do Medical Subject Headings (MeSH) *vitamina D e gestação* (vitamin D and pregnancy), sendo encontrados 2.828 artigos. Com o uso dos filtros idade *nascimento há 23 meses e ensaio clínico* (infant birth-23 months and clinical trial), as publicações encontradas foram reduzidas a 80 artigos (Figura 1).

Na base de dados Web of Science, utilizaram-se as palavras *vitamina D e gestação* (vitamin D and pregnancy), sendo encontrados 3.894 artigos. Após essa etapa, foram realizadas três estratégias distintas:

- Uso do filtro *pediatrics*, que gerou 333 artigos.
- Acréscimo do descritor *infant*, gerando 778 artigos.
- Acréscimo do descritor *infant, newborn*, com a geração de mais 166 artigos.

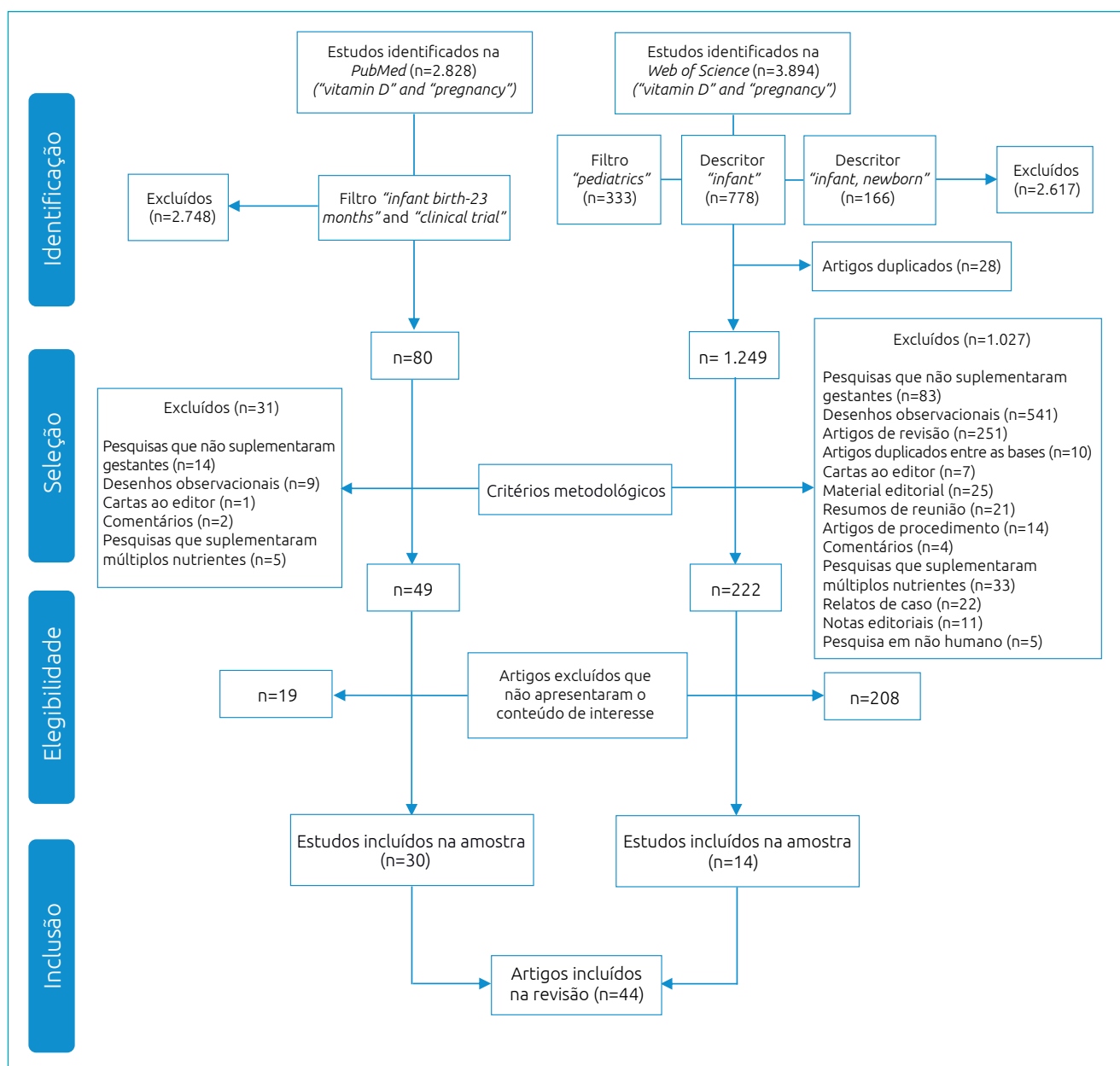


Figura 1 Fluxograma do processo de revisão integrativa.

Assim, totalizaram-se 1.277 artigos. Destes, foram excluídas 28 pesquisas que apareceram em mais do que uma das três estratégias (Figura 1).

Nessa etapa, as buscas nas duas bases de dados resultaram na seleção inicial de 1.329 pesquisas, que foram avaliadas quanto às suas características metodológicas.

A seleção dos artigos foi feita por dois revisores, de forma independente, desde a busca nas bases de dados até a leitura e seleção de títulos, resumos e artigos na íntegra. No fim de cada etapa da seleção, as discordâncias foram decididas por consenso entre ambos os profissionais. Dos 1.329 estudos, foram excluídos

31 da PubMed e 1.027 da Web of Science, por não atenderem aos critérios metodológicos estabelecidos, resultando em 271 artigos.

Na etapa de elegibilidade, esses 271 artigos foram avaliados quanto à existência do conteúdo de interesse (avaliação dos efeitos da suplementação de vitamina D na gestação em RNs e lactentes). Aqueles que não apresentavam informações para responder à questão da pesquisa foram excluídos (19 da PubMed e 208 da Web of Science).

Por fim, incluíram-se 44 artigos na revisão para comparação e interpretação de seus resultados. A Figura 1 demonstra o processo de seleção dos artigos.

RESULTADOS

O método empregado para a busca da informação de interesse resultou em 44 ensaios clínicos randomizados. Esses estudos foram realizados entre os anos de 1980 a 2019, englobaram 10.401 gestantes com tempo médio de suplementação de vitamina D de 19 semanas e foram realizados em ambulatorios, hospitais de referência e universidades de 15 diferentes países do mundo.

Os níveis de referência de concentrações de vitamina D utilizados na maioria dos estudos estavam de acordo com os *guidelines* da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia,⁵ definidos como suficiência ≥ 30 ng/mL (75 nmol/L), insuficiência entre 20 e 29 ng/mL (50 e 74 nmol/L) e deficiência < 20 ng/mL (50 nmol/L).⁵ Foram estudadas 23 formas de suplementação de vitamina D na gestação, com diferentes doses, regimes e tempos de uso. As doses variaram de 200 a 200.000 UI de vitamina D, com média de aproximadamente 1.750 UI/dia, 30.700 UI/semana, 60.000 UI/mês, 111.500 UI/dose única, 85.000 UI/duas doses e 120.000 UI/quatro doses.

=Os estudos avaliaram o efeito da suplementação de vitamina D na gestação sobre 14 desfechos de saúde em RNs e lactentes: comprimento, peso e perímetro cefálico de nascimento (nove estudos),¹⁰⁻¹⁸ concentração de vitamina D (22 estudos),¹⁸⁻³⁹ concentração de cálcio, saúdes óssea e dentária (sete estudos),^{14,18,39-43} doença respiratória e chiado (infecções do trato respiratório) (cinco estudos),⁴⁴⁻⁴⁸ uso dos serviços de saúde (um estudo),⁴⁹ metilação do ácido desoxirribonucleico (DNA) (dois estudos),^{47,50} variações genéticas de proteína transportadora de vitamina D (um estudo),⁵¹ fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) ao nascer (um estudo)⁵² e microbiota intestinal (um estudo).⁵³ As amostras estudadas foram predominantemente compostas de RNs.

Dos 44 ensaios selecionados, a suplementação de vitamina D na gestação apresentou associação estatisticamente significativa com pelo menos um dos desfechos avaliados em 35 estudos.^{12,16-22,24-42,44-48,50-53} Em relação aos desfechos antropométricos, os efeitos foram: maiores comprimento,^{16,18} peso¹⁶ e perímetro cefálico ao nascer¹⁶ e maior crescimento linear no primeiro ano de vida.¹²

As doses de 1.000 a 4.000 UI/dia, 14.000 a 35.000 UI/semana e 50.000 UI/mês de vitamina D3 foram identificadas como as mínimas necessárias para garantir concentrações adequadas de vitamina D no início da infância.^{12,25-31,33-36,38,53}

Quanto à concentração de cálcio e padrão ósseo, doses de 50.000 UI/semana em gestantes deficientes resultaram em concentrações adequadas de cálcio no RN. Além disso, garantiram concentrações plasmáticas de 25(OH)D acima de 20 ng/mL no cordão umbilical sem induzir hipercalcemia.^{19,22,39} O estudo que avaliou esmalte dentário e cáries não apresentou resultados estatisticamente significantes.⁴³ Três estudos suplementaram vitamina D com cálcio durante a gestação. Em um deles, o cálcio

não interferiu em seus resultados,⁴⁰ mas nos outros estudos essa suplementação combinada resultou em maiores adequações das medidas antropométricas.^{12,16,18} A suplementação de vitamina D isolada na gestação não influenciou os padrões ósseos do RN.^{14,40-42}

Alguns estudos associaram a suplementação materna de vitamina D com doenças respiratórias.^{44-45,47} Grant et al. mostraram associação com a redução da proporção de crianças sensibilizadas a ácaros aos 18 meses de idade.⁴⁵ Outra pesquisa realizada em 2015 evidenciou associação com a redução do número de consultas de cuidados primários para infecção respiratória aguda durante a primeira infância,⁴⁴ e Mirzakhani et al. indicaram associação com menor risco de chiado na infância.⁴⁷

Mais especificamente, dois estudos avaliaram a associação da suplementação de vitamina D durante a gestação com concentração de 25(OH)D no RN por grupo de mães de acordo com variações genéticas de transportador de vitamina D.^{48,51}

Por fim, uma investigação recente encontrou que a suplementação de vitamina D durante a gestação com dose de 3.800 UI/dia apontou alteração epigenética (metilação do DNA em dinucleotídeos citosina-guanina — CpGs) nos RNs amamentados com idade de 4 a 6 semanas de vida, nos quais os genes que sofreram alteração de metilação apresentaram associação com processos metabólicos do colágeno e regulação da apoptose.⁵⁰

Em relação às intervenções testadas nos 44 ensaios, sete iniciaram a suplementação de vitamina D no primeiro trimestre de gestação,^{18,27,37,38,47,51,53} 21 no segundo^{13,15-17,22,25,26,28,29,31-33,36,40-43,46,48,50,52} e 16 no terceiro.^{10-12,14,19-21,23,24,30,34,35,39,44,45,49} Os estudos que começaram a suplementação no primeiro trimestre encontraram diferença estatisticamente significativa quanto a peso,¹⁸ estatura,¹⁸ tamanho da fontanela,¹⁸ concentração de vitamina D^{27,37,38,51} e chiado no primeiro ano de vida.⁴⁷ Os estudos que deram início à suplementação no segundo trimestre apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos, relacionados aos desfechos concentração de vitamina D,^{22,25,26,28,29,31-33,36} saúde óssea,^{41,42} antropometria^{16,17} e risco de chiado persistente.⁴⁶ Por sua vez, as pesquisas com suplementação do terceiro trimestre em diante resultaram em diferenças estatisticamente significantes concernentes aos desfechos concentração de vitamina D,^{19-21,24,30,34,35} concentração de cálcio²⁹ e infecções respiratórias.^{44,45}

Por outro lado, dois dos estudos selecionados apontaram resultados de eventos adversos: um deles encontrou hipercalcemia materna²⁹ e o outro hipercalcemia neonatal.³⁹

O ano de publicação, as características metodológicas e os principais resultados dos 44 estudos selecionados estão descritos nas Tabelas 1, 2 e 3, as quais foram organizadas de acordo com os diferentes desfechos estudados: efeito da suplementação da vitamina D nas concentrações de 25(OH)D (Tabela 1), padrão de crescimento e ósseo (Tabela 2) e outros desfechos clínicos e laboratoriais na criança (Tabela 3).

Tabela 1 Caracterização dos artigos selecionados, de acordo com a suplementação de vitamina D na gestação e a concentração de 25(OH)D.

Autor, ano	Métodos		Principais resultados
	Desenho	Intervenção	
Delvin, 1986 ¹⁹	ECR C n=40	Gi: 1.000 UJ/dia; GP: Ti: 3º trimestre até o parto	\bar{x} [25(OH)D] CU: Gi 18 vs. GP 7 ng/mL (p<0,001); \bar{x} [25(OH)D] (4 dias): Gi 13 vs. GP 5 ng/mL (p<0,001); \bar{x} [Ca], [P] e [PTH] CU e 4 dias: p>0,05
Yu, 2009 ²⁰	ECR n=180	Gi1: 1x 200.000 UJ; Gi2: 800 UJ/dia; GP: Ti: IG 26–27 semanas até o parto	\bar{x} [25(OH)D] de CU: Gi2=26 vs. Gi1 25 vs. GP 17 nmol/L (p=0,001)
Roth, 2012 ²¹	ECR n=27	Gi: 1x 70.000 UI. Ti: IG 27–30 semanas	[25(OH)D] CU e materna (próximo do parto): coeficiente de Pearson=0,64 (p=0,002)
Hashemipour, 2013 ²²	ECR A n=109	Gi (<30 ng/mL): 8x 50.000 UJ/semana; GP: 400 UJ/dia+200 mg de Ca/dia. Ti: IG 24–26 semanas até o parto	\bar{x} [25(OH)D]: Gi 27,7 vs. GP 9 ng/mL (p<0,01) \bar{x} [Ca]: Gi 99 vs. GP 91 mg/L (p<0,001)
Roth, 2013 ²³	ECR n=28	Gi1: 1x 70.000 UJ+35.000 UJ/semanas até o parto; Gi2: 14.000 UJ/semanas até o parto. Ti: IG 27–30 por 10 semanas	\bar{x} [25(OH)D]: Gi1 17 vs. Gi2 98 ng/mL (p=0,074) % [25(OH)D] \geq 50 nmol/L: Gi1 e Gi2 100%
Roth, 2012 ²⁴	ECR DC CP n=130	Gi: 35.000 UJ/semanas; GP: Ti: IG 26–29 semanas até o parto	\bar{x} [25(OH)D]: Gi 103 vs. GP 39 nmol/L (p<0,001) % [25(OH)D] >50 nmol/L: Gi 95 e GP 19
Shakiba, 2013 ²⁵	ECR n=51	Gi1: 50.000 UJ/m; Gi2: 50.000 UI a cada duas semanas; Gi3 4x 50.000 UJ/semanas+50.000 UJ/mês. Ti: IG 13 semanas até o parto	% [25(OH)D] CU >30 ng/mL: Gi1 35; Gi2 59; Gi3 82 (p<0,01) \bar{x} [25(OH)D] CU: Gi1 25 ng/mL vs. Gi2 32 ng/mL (p=0,03)
Wagner, 2013 ²⁶	ECR DC CP n=504	Gi1: 2.000 UJ/dia; Gi2: 4.000 UJ/dia; GP: 400 UJ/dia Ti: IG 16 semanas até o parto	% [25(OH)D] CU \geq 20 ng/mL: GP 39,2, Gi1 58,2, Gi2 76 (p<0,001) % [25(OH)D] CU \geq 32 ng/mL: GP 12,7%, Gi1 15,2%, Gi2 2,6% (p=0,020)
Dawodu, 2013 ²⁷	ECR n=162	GP: 400 UJ/dia; Gi1: 2.000 UJ/dia; Gi2: 4.000 UJ/dia Ti: IG 12–16 semanas até o parto	% [25(OH)D] \geq 20 ng/mL CU: GP 9; Gi1 18; Gi2 34 (p<0,001)
Mutlu, 2014 ²⁸	ECR n=91	Gi1: 600 UJ/dia; Gi2: 1.200 UJ/dia; Gi3: 2.000 UJ/dia Ti: IG 13–32 semanas até o parto	\bar{x} [25(OH)D]: Gi1 18,8 ng/mL; Gi2 23,6 ng/mL; Gi3 34 ng/mL (p=0,015) % [25(OH)D] >30 ng/mL: Gi1 36; Gi2 52; Gi3 92 (p=0,023)
Hossain, 2014 ²⁹	ECR n=175	Gi: 4.000 UJ/dia; GP: Ti: IG 20 semanas até o parto	\bar{x} [25(OH)D]: Gi 19,22 ng/dL; GP 6,27 ng/dL (p<0,05)
Grant, 2014 ³⁰	ECR DC CP n=260	Gi1: 1.000 UJ/dia (mãe)+400 UJ/dia (bebê); Gi2: 2.000 UJ/dia (mãe)+800 UJ/dia (bebê); GP: Ti: IG 27 semanas até o parto e do nascimento a 6 meses	\bar{x} [25(OH)D] CU: GP 13 ng/mL; Gi1 24 ng/mL; Gi2 26 ng/mL (p<0,01) 6 meses: GP 31 ng/mL; Gi1 34 ng/mL; Gi2 38 ng/mL (p=0,004)
Rodda, 2015 ³¹	ECR A CP n=78	Gestantes (<75 nmol/L): Gi: 2.000 UJ/dia até 28 semanas; GP: Ti: IG 12–16 semanas até o parto	\bar{x} [25(OH)D] CU: Gi: 81 nmol/L vs. GP: 42 nmol/L (p<0,01) [25(OH)D] materna no parto e CU (coeficiente de Spearman: 0,880; p<0,0001)
Sablak, 2015 ³²	ECR DC CP n=180	Gi (\geq 50 nmol/L): 1x 60.000 UJ IG 20 semanas ou (<50 nmol/L) 2–4x 120.000 UJ/mês início 20 semanas; GP	\bar{x} [25(OH)D] CU: GP 43,1 nmol/L vs. Gi 56,8 nmol/L (p<0,001) % [25(OH)D] >50 nmol/L: GP 14 vs. Gi 46,2 (p<0,001)
March, 2016 ³³	ECR DC CP n=226	Gi1: 400 UJ/dia; Gi2: 1.000 UJ/dia; Gi3: 2.000 UJ/dia; GP: Ti: IG 13–24 semanas até 8 semanas	\bar{x} [25(OH)D] (8 semanas): Gi1 69 nmol/L vs. Gi2 78 nmol/L vs. Gi3 88 nmol/L (p<0,05) [25(OH)D] >30 nmol/L (8 semanas): Gi3 ~98%
Wall, 2016 ³⁴	ECR DC CP n=75	Gi1: 1.000 UJ/dia; Gi2: 2.000 UJ/dia; GP: Ti: IG 27 semanas até o parto	\bar{x} [25(OH)D] CU: GP 44 nmol/L vs. Gi1 64 nmol/L vs. Gi2 78 nmol/L (p=0,0002)
Perumal, 2017 ³⁵	ECR n=160	Gi: 35.000 UJ/sem; GP: Ti: IG 26–29 semanas até o parto	\bar{x} [25(OH)D] <1 mês: Gi 80 nmol/L vs. GP 22 nmol/L (p<0,01)
Thiele, 2017 ³⁶	ECR DC n=13	Gi: 3.800 UJ/dia; G2: 400 UJ/dia Ti: IG 24–28 semanas até 4–6 semanas pós-parto	\bar{x} [25(OH)D] CU: G2 23,4 nmol/L vs. Gi 32,6 ng/mL (p=0,017) \bar{x} [25(OH)D] 4–6 semanas+AME: G2 17,0 nmol/L vs. Gi 24,9 ng/mL (p=0,256)
Motamed, 2019 ³⁷	ECR A n=84	Gi1: 1.000 UJ/dia; Gi2: 2.000 UJ/dia Ti: IG 12 semanas até o parto	\bar{x} [25(OH)D]: Gi1 24,0 nmol/L vs. Gi2 46,7 nmol/L (p=0,001)
Enkhmaa, 2019 ³⁸	ECR CP n=119	Gi1: 600 UJ/dia; Gi2: 2.000 UJ/dia; Gi3: 4.000 UJ/dia Ti: IG 12–16 semanas até o parto	% [25(OH)D] CU >50 nmol/L: Gi1 17, Gi2 71 e Gi3 80 (p<0,001)

ECR: ensaio clínico randomizado; DC: duplo-cego; CP: controlado por placebo; C: cego; A: aberto; Gi: grupo intervenção; GP: grupo placebo; Ti: tempo de intervenção; Ca: cálcio; P: fósforo; PTH: paratormônio; \bar{x} : média; AME: aleitamento materno exclusivo; 25(OH)D: concentração de 25(OH)D; CU: cordão umbilical; IG: idade gestacional.

Tabela 2 Caracterização dos artigos selecionados, de acordo com a suplementação de vitamina D na gestação e o padrão de crescimento e ósseo como desfecho clínico.

Autor, ano	Métodos		Principais resultados
	Desenho	Desfecho	
Brooke, 1980 ¹⁰	ECR DC n=126	Antropometria	<p>Intervenção</p> <p>GI: 1.000 UJ/dia; GP TI: 3º trimestre até o parto</p> <p>Principais resultados</p> <p>Peso, comprimento do antebraço e PC: GP vs. GI (p>0,05) Área da fontanela: GP (6,1 cm) vs. GI (4,1 cm) (p<0,05)</p>
Kalra, 2012 ¹⁸	ECR n=140	Ca, FA e 25(OH)D e antropometria ao nascer	<p>Intervenção</p> <p>GI1: 1x 60.000 UJ no início e com IG 28 semanas; GP: 1g de Ca/dia TI: IG 12–24 semanas até o parto</p> <p>Principais resultados</p> <p>̄ [FA] CU: GI1 41,9 µkat/L; GI2 38,9 µkat/L; GP 66,7 µkat/L (p=0,031) ̄ peso: GI1 3,08 kg; GI2 3,03 kg; GP 2,77 kg (p=0,03); ̄ comprimento: GI1 50,3 cm; GI2 50,1 cm; GP 49,4 cm (p<0,01); ̄ Fontanela: GI1 2,6 cm; GI2 2,5 cm; GP 3,3 cm (p<0,01). ̄ [Ca]: GI1 vs. GI2 vs. GP (p=0,48) [25(OH)]: GI1 26,2 nmol/L; GI2 58,7 nmol/L (p<0,001)</p>
Roth, 2013 ¹¹	ECR DC CP n=160	Antropometria ao nascer	<p>Intervenção</p> <p>GI: 35.000 UJ/semanas; GP TI: IG 26–29 semanas</p> <p>Principais resultados</p> <p>̄ Peso, comprimento e PC: GP vs. GI (p=0,86; p=0,55 e p=0,71)</p>
Roth, 2013 ¹²	ECR n=160	E/I ao nascer a 1 ano de idade	<p>Intervenção</p> <p>GI: 35.000 UJ/sem; GP TI: IG 26<30 semanas até o parto</p> <p>Principais resultados</p> <p>Escore z E/I ao nascer: GI -0,56 vs. GP -0,82 (p=0,14) Escore z E/I (1 ano): GI -0,89 vs. GP -1,33 (p=0,02)</p>
Harrington, 2014 ³⁹	ECR DC CP n=132	Ca e 25(OH)D	<p>Intervenção</p> <p>GI: 35.000 UJ/sem; GP TI: IG 26–30 semanas até o parto</p> <p>Principais resultados</p> <p>̄ [25(OH)D] CU: GI 102,8 nmol/L vs. GP 39 nmol/L (p<0,01) ̄ [Ca] CU: GI: 2,66 nmol/L vs. GP: 2,61 nmol/L (p=0,04) ̄ [Ca] 3º dia de vida: GI 2,53 nmol/L vs. GP 2,45 nmol/L (p=0,08)</p>
Hashemipour, 2014 ¹⁶	ECR A n=109	Antropometria ao nascer	<p>Intervenção</p> <p>GI: 50.000 UJ/semanas por oito semanas; GP: 400 UJ/dia+200 mg de cálcio/dia TI: IG 24–26 semanas até o parto</p> <p>Principais resultados</p> <p>̄ comprimento: GI 49 cm vs. GP 48,2 cm (p=0,001), PC: GI 35,9 cm vs. GP 35,3 cm (p=0,001) e peso: GI 3.429 g vs. GP 3.258,8g (p=0,01)</p>
Asemi, 2015 ¹³	ECR DC CP n=45	Antropometria ao nascer e hiperbilirrubinemia	<p>Intervenção</p> <p>Gestantes com DMG. GI: 2x de 50.000 UJ; GP TI: IG 24–28 semanas</p> <p>Principais resultados</p> <p>Peso, comprimento e PC: GP vs. GI (p=0,39, p=0,46, p=0,62) Hiperbilirrubinemia neonatal: GP 60,9% vs. GI 27,3% (p=0,02)</p>
Diogenes, 2015 ⁴⁰	ECR CP n=52	Padrão ósseo (5 semanas)	<p>Intervenção</p> <p>Gestantes adolescentes. GI: 200 UJ/dia+600 mg/dia de Ca; GP. TI: IG 21–29 semanas até o parto</p> <p>Principais resultados</p> <p>̄ CMO, AO e DMO: GI vs. GP (p=0,63; p=0,55 e p=0,34)</p>
Vaziri, 2016 ¹⁴	ECR DC CP n=127	Antropometria	<p>Intervenção</p> <p>GI: 2.000 UJ/dia até o parto; GP TI: IG 26–28 semanas até o parto</p> <p>Principais resultados</p> <p>̄ Peso, comprimento e PC (ao nascer, 4 e 8 semanas): GI vs. GP (p>0,05)</p>
Cooper, 2016 ⁴¹	ECR DC CP n=965	Padrão ósseo ao nascer	<p>Intervenção</p> <p>GI: 1.000 UJ/dia; GP TI: IG 14 semanas até o parto</p> <p>Principais resultados</p> <p>Teor mineral ósseo (DXA): GI 61,6 vs. GP 60,5 g (p=0,21)</p>
Abotorabi, 2017 ¹⁵	ECR n=110	Antropometria ao nascer	<p>Intervenção</p> <p>Gestantes com hipocalcemia leve e DVD GI: 50.000 UJ/semanas por oito semanas; GP TI: IG 22–26 semanas até o parto</p> <p>Principais resultados</p> <p>̄ Peso, comprimento e PC: GI vs. GP (p>0,05)</p>
Sahoo, 2017 ⁴²	ECR DC CP n=150 com DVD grave	25(OH)D e padrão ósseo (12–16 meses)	<p>Intervenção</p> <p>GI1: 60.000 UJ/semanas (D3) por 4 semanas + 1 g Ca; GI2: 60.000 UJ/semanas por oito semanas+1 g Ca; GP: 400 UJ/dia. TI: IG 14–20 semanas até o parto</p> <p>Principais resultados</p> <p>[25(OH)D] CU: GI1 47,8 17,8 nmol/L vs. GI2 31 17,8 nmol/L vs. GP 17,8 nmol/L (p<0,01) CMO corpo total: GI1 213,1 g vs. GI2 202,9 g vs. GP 250,8 g (p=0,006) DMO: GI1 0,295 g/cm² vs. GI2 0,287 g/cm² vs. GP 0,335 g/cm² (p=0,001)</p>
Roth, 2018 ¹⁷	ECR DC CP n=1.300	Antropometria ao nascer e seguimento	<p>Intervenção</p> <p>GI1: 4.200 UJ/semanas; GI2: 16.800 UJ/semanas; GI3: 28.000 UJ/semanas de 17–24 semanas até o parto GI4: 28.000 UJ/dia nascimento a 26 semanas; GP</p> <p>Principais resultados</p> <p>̄ Peso, comprimento e PC ao nascer e com 12 meses (p>0,05)</p>

ECR: ensaio clínico randomizado; DC: duplo-cego; CP: controlado por placebo; A: aberto; GI: grupo intervenção; GP: grupo placebo; TI: tempo de intervenção; DVD: deficiência de vitamina D; Ca: cálcio; PC: perimetro cefálico; CMO: conteúdo mineral ósseo; DMO: densidade mineral óssea; AO: área óssea; E/I: estatura para idade; ̄: média; ̄: concentração de 25(OH)D; CU: cordão umbilical; DXA: *dual-energy X-ray absorptiometry*; IG: idade gestacional; DMG: diabetes *mellitus* gestacional.

Tabela 3 Caracterização dos artigos selecionados, de acordo com a suplementação de vitamina D na gestação e outros desfechos clínicos e laboratoriais.

Autor, ano	Métodos			Principais resultados
	Desenho	Desfecho	Intervenção	
Griffiths, 2015 ⁴⁹	ECR CP n=180	Custo com serviços de saúde (até três anos)	GI1: 800 UI/dia (D2) até o parto; GI2: 1x de 200.000 UI (D3); GP TI: IG 27 semanas até o parto	Diferença média nos custos totais: GI1 vs. GP (1,07; IC95% -1,62; 1,86); GI2 vs. GP (1,06; -1,40, IC95% -2,45; 1,24)
Grant, 2015 ⁴⁴	ECR DC CP n=236	Infecção respiratória aguda	GI1: 1000 UI/dia (mãe)/400 UI/dia (bebê) (D3); GI2: 2.000 UI/dia (mãe)/800 UI/dia (bebê) (D3); GP TI: IG 27 semanas até o parto e nos bebês até 6 meses	% de crianças que fizeram visita para infecção respiratória aguda: GP 99% vs. GI2 87% (p=0,004) e GP 99% vs. GI1 76% (p=0,17) N. de visitas entre 6 e 18 meses: GP 4 vs. GI1 3 vs. GI2 2,5 (p=0,048)
Grant, 2016 ⁴⁵	ECR DC CP n=260	Sensibilização a aeroalérgicos e doenças respiratórias atópicas	GI1: 1.000 UI/dia (mãe)/400 UI/dia (bebê) (D3); GI2: 2.000 UI/dia (mãe)/800 UI/dia (bebê) (D3); GP TI: IG 27 semanas até o parto e nos bebês até 6 meses	Crianças sensibilizadas diferiram para quatro antígenos de ácaros: Der-f1, Der-f2, Der-p1 e Der-p2: GP, GI1 e GI2, respectivamente (todos p<0,05): Der-f1 (18, 10, 2%), Der-f2 (14, 3, 2%), Der-p1 (19, 14, 3%) e Der-p2 (12, 2, 3%). Visitas por asma: GP 11%, GI1 0%, GI2 4%, p=0,002
Chawes, 2016 ⁴⁶	ECR DC CP n=581	Chiado persistente	GI: 2.800 UI/dia (D3); GP: 400 UI/dia (D3) TI: IG 24 semanas até uma semana pós-parto	Chiado persistente: GI 47 (16%) vs. GP 57 (20%) (HR 0,76, p=0,16). X de episódios de sintomas: GI 5,9 vs. GP 7,2 (IRR 0,83, p=0,02)
Anderson, 2018 ⁵⁰	ECR DC CP n=29	Metilação do DNA	GI: 3.800 UI/dia; GP: 400 UI/dia TI: IG 24-28 semanas a seis semanas pós-parto	X [25(OH)D] de CU: GI: 32,3 ng/mL / GP: 23,7 ng/mL (p<0,05) e com 4-6 semanas de vida: GI: 24,9 ng/mL / GP: 11,4 ng/mL (p<0,10) Metilação do DNA 4-6 semanas de vida: GI 217 CpGs expressaram processos metabólicos do colágeno e 213 CpGs deixaram de expressar regulação da apoptose (p<0,05)
Sordillo, 2017 ⁵³	ECR DC CP n=333	Microbiota intestinal	GI 4.000 UI/dia; GP 400 UI/dia TI: IG 10-18 semanas até o parto	VD do CU estava ligada ao aumento de <i>Lachnobacterium</i> (p=0,039), mas diminuiu o <i>Lactococcus</i> (p=0,03)
Mirzakhani, 2019 ⁴⁷	ECR DC CP n=169	Expressão de genes associados VD de CU e risco de chiado (1º ano)	GI: 4.400 UI/dia; GP: 400 UI/dia TI: entre 10 e 18 semanas	Mutação nos genes Lyn, Notch1 e PHF12 foi significativamente associada ao risco de chiado no primeiro ano de vida (p<0,01). Mediana [25(OH)D] (>31 ng/mL vs. <13 ng/mL) (p=0,03)
Newton, 2019 ⁵¹	ECR DC CP n=513	25(OH)D com SNVs de GC	GI1: 2.000 UI/dia; GI2: 4.000 UI/dia GP: 400 UI/dia TI: entre 12 e 16 semanas	Crianças afro-americanas: X 25(OH)D mais alta para os 20% portadores do alelo VDBP 1S (77 vs. 61 nmol/L; p=0,038). Crianças com genótipo homozigoto Gc1S/1S que atenderam à RDA de VD: X 25(OH)D 51% maior (p<0,001)
Schoos, 2019 ⁴⁸	ECR DC CP n=623	SNVs GC e 25(OH)D relacionados à asma	GI: 2.800 UI/dia; GP: 400 UI/dia TI: 24 semanas a uma semana pós-parto	Houve variação na concentração de 25(OH)D em gestantes portadoras do SNV rs4588, com 24 semanas (p<0,001)
Nørrisgaard, 2019 ⁴³	ECR DC CP n=623	Esmalte dentário e cárie	GI: 2.800 UI/dia; GP: 400 UI/dia TI: 24 semanas a uma semana pós-parto	Defeitos de esmalte na dentição permanente: GI 15,1% vs. GP 27,5%; <i>Odds Ratio</i> =0,47; (IC95%, 0,27-0,81). Cárie (p>0,05)
Bilic, 2019 ³²	ECR CP n=559	IGF ao nascer (CU)	GI1: 4.200 UI/semanas; GI2: 16.800 UI/semanas GI3: 28.000 UI/semanas; GP TI: IG 17-24 semanas até o parto	IGF-I (p=0,398), IGF-II (p=0,525), proteínas de ligação (BPs) IGFBP-1 (p=0,170), IGFBP-3 (p=0,203) ou a razão molar de IGF-I/IGFBP-3 (p=0,941)

ECR: ensaio clínico randomizado; DC: duplo-cego; CP: controlado por placebo; GI: grupo intervenção; GP: grupo placebo; TI: tempo de intervenção; VD: vitamina D; CpG: dinucleótidos de citosina-guanina; Der-f1 e Der-f2: *Dermatophagoides farinae*; Der-p1 e Der-p2: *Dermatophagoides pteronyssinus*; SNV: variante de nucleotídeo único; GC: gene que codifica a proteína transportadora de vitamina D (VDBP); RDA: recomendação adequada diária; X: média; IGF: fator de crescimento semelhante à insulina; CU: cordão umbilical; HR: *hazard ratio*; IRR: *incidence risk ratio*; DNA: ácido desoxirribonucleico; IG: idade gestacional; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

DISCUSSÃO

Nos 44 ensaios clínicos incluídos nessa revisão, foram estudadas 23 formas de suplementação de vitamina D na gestação, com variados momentos, doses, regimes e tempos de uso e 14 tipos de desfechos diferentes nas crianças. Desses estudos, 35 demonstraram benefícios dessa suplementação para as crianças, quando comparadas às do grupo controle.

Apesar de todos os estudos serem ensaios clínicos randomizados, houve diversidade dos métodos empregados, quanto à amostra, ao tipo e à dose de vitamina D, ao período gestacional, ao tempo de intervenção e ao desfecho medido. A dosagem de 2.000 UI/dia de vitamina D3 foi a mais utilizada e a que mais resultou em diferenças estatisticamente significantes nos desfechos estudados.^{14,25-27,30,31,33,34,37,38,44,45,51}

Este estudo foi uma revisão integrativa e baseou-se em uma metodologia criteriosa e sensível de busca das informações de interesse em duas bases de dados de reconhecida qualidade de produção de conhecimento científico.⁹ A estratégia partiu do cruzamento de descritores de saúde, o que minimiza a perda de pesquisas que estudaram o tema. Além disso, a escolha de ensaios clínicos, que são o desenho de estudo ideal para a identificação de efeitos de intervenções, possibilitou a interpretação dos achados com menor influência de possíveis fatores de confundimento.⁹ Apesar da escolha de duas bases de dados de abrangência mundial composta de revistas de alto impacto, deve-se considerar que outros estudos publicados em revistas indexadas em outras bases de dados não foram incluídos aqui.

Dos artigos analisados, a maior parte suplementou vitamina D durante o segundo^{13,15-17,22,25,26,28,29,31-33,36,40-43,46,48,50,52} e o terceiro^{10-12,14,19-21,23,24,30,34,35,39,44,45,49} trimestre de gestação, encontrando associações positivas com seus desfechos. Tal fato pode ser explicado pela maior transferência de 25(OH)D para o feto pela via transplacentária nos últimos meses de gestação, sendo tal via a principal fonte dessa vitamina ao RN nos primeiros meses de vida.⁷ Além disso, a placenta contém receptor de vitamina D e produz a enzima 1 α -hidroxilase, que converte a 25(OH)D para a sua forma ativa e, conseqüentemente, aumenta a oferta de vitamina D para o feto.⁷

A maioria dos estudos administrou vitamina D3, pois, como já conhecido, as moléculas de vitamina D (D2 e D3) se diferem não somente pela origem vegetal e animal/exposição solar, respectivamente, mas por apresentar diferenças em sua estrutura — a vitamina D2 possui um carbono a mais (28 carbonos) que a vitamina D3, um grupo metil extra e dupla ligação entre os carbonos 22 e 23. A vitamina D2 também apresenta apenas de um terço à metade da potência biológica da vitamina D3 para ser convertida em 25(OH)D.¹ Portanto, a vitamina D3 foi a principal escolha de administração de suplementação entre os ensaios. Sabe-se que a mãe é a única fonte de vitamina D para

o feto durante a gestação, que é disponibilizada pela placenta, o mais importante local extrarrenal de conversão de 25(OH)D em 1,25(OH)₂D em gestantes, pela elevada atividade da enzima 1 α -hidroxilase. Logo, as concentrações maternas e fetais estão diretamente relacionadas.²

Dos desfechos analisados, a concentração de vitamina D no RN foi a mais estudada. Todos os 23 estudos selecionados que avaliaram esse desfecho^{18-39,50} mostraram concentrações de 25(OH)D de cordão significativamente mais altas do que as dos grupos controle, não havendo contradições em relação ao benefício da suplementação de vitamina D na gestação, mesmo com diferentes momentos, doses, regimes e tempo de uso. A maioria desses estudos testou a dose de 2.000 UI por dia,^{26-28,30-31,33,34,37,38} porém outros utilizaram doses diárias menores ou semanais, mensais e únicas. Apesar dos resultados positivos com diferentes momentos e regimes de uso, doses diárias de no mínimo 1.000 UI foram efetivas em aumentar as concentrações de 25(OH)D nos RNs. Especificamente, o estudo que incluiu 119 gestantes da Mongólia demonstrou que doses diárias de 2.000 e 4.000 UI, a partir do segundo trimestre, foram não apenas suficientes para atingir concentrações adequadas de vitamina D materna e no RN, mas também seguras.³⁸ Tal evidência suscita que a dose diária de melhor relação custo-benefício de suplementação de vitamina D na gestação não deve ultrapassar 4.000 UI.

Dos estudos que analisaram padrão de crescimento e ósseo,^{12,18,19,39,41} quatro deles avaliaram as concentrações de cálcio, e doses semanais de 35.000 a 50.000 UI de vitamina D na gestação foram necessárias para atingir as maiores concentrações nos RNs do grupo intervenção comparado ao controle.^{18,22,24,39} Em um dos estudos, participaram gestantes com deficiência de vitamina D, que receberam também suplementação de cálcio.²²

Dos padrões ósseos, quatro estudos analisaram a densidade ou o conteúdo mineral ósseo,^{14,40-42} e a suplementação materna de vitamina D não influenciou esses desfechos nos RNs nem nos lactentes estudados. Além disso, dos oito estudos que examinaram os índices antropométricos ao nascer,¹⁰⁻¹⁷ apenas um deles¹⁶ encontrou maior comprimento, perímetro cefálico e peso no grupo que recebeu suplementação de vitamina D na gestação. Tal diferença pode estar relacionada ao fato de que esse foi o único estudo que suplementou vitamina D associada ao cálcio em gestantes com deficiência de vitamina D, usando uma dose elevada (50.000 UI por semana por oito semanas).

Esses achados sugerem que a suplementação de vitamina D na gestação para melhorar o padrão ósseo de RNs potencialmente beneficia apenas gestantes com deficiência de vitamina D e necessidade de consumo adequado de cálcio. Isso corrobora a mensagem final de uma revisão sistemática que incluiu 76 estudos, comparou concentrações de vitamina D durante

a gestação e desfechos nos RNs e concluiu que as evidências foram insuficientes para recomendar a suplementação rotineira para gestantes.⁵⁵

A vitamina D desempenha papel esquelético, sendo preciso maiores concentrações de cálcio para promover o adequado padrão ósseo. Entende-se que a vitamina D participa do metabolismo esquelético promovendo a mineralização óssea e a reabsorção renal de cálcio e fósforo. Ao reduzir as concentrações sanguíneas de cálcio, ocorre aumento da síntese de paratormônio (PTH) e da produção renal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Na gestação, as concentrações plasmáticas de cálcio aumentam, pela maior necessidade de cálcio para o desenvolvimento esquelético do feto, por meio da produção de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pela placenta e da ação de seu receptor de vitamina D (VDR), que independe de PTH,⁵⁵ justificando a necessidade aumentada de cálcio nesse período.

Os estudos que avaliaram infecção respiratória aguda e sensibilidade a aeroalérgenos encontraram menores frequências desses eventos associados à suplementação de vitamina D na gestação, o que pode indicar e reforçar o efeito imunomodulador desse micronutriente. A vitamina D estimula a maioria das células imunes, tornando-as capazes de promover esse efeito.⁴ A suplementação de vitamina D na gestação está ligada à diminuição do risco de sepse em RNs, o que pode ser explicado pelo aumento dos níveis de catelicidinas LL-37 (antimicrobianas), como mostram os estudos turco e dinamarquês com lactentes que apresentaram sepse neonatal de início precoce e deficiência nos níveis de vitamina D pós-parto.⁵ Também, o Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial (VDAART), nos Estados Unidos, demonstrou que a suplementação de 4.000 UI/dia de vitamina D₃ reduziu incidência de chiado nos RNs⁴. Tais achados corroboram os resultados dos estudos selecionados nessa revisão: a suplementação de vitamina D durante a gestação regulou positivamente o perfil imune das vias aéreas.

As ações da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ são mediadas pelo seu receptor VDR, codificado pelo gene de mesmo nome VDR (gene ID 7421), que está presente em quase todas as células humanas e participa da síntese proteica de cerca de 5 a 10% do genoma humano, podendo promover mudanças hereditárias na expressão gênica que não é mediada por alterações na sequência do DNA, fenômeno conhecido como epigenética.² Nesse contexto, a suplementação de vitamina D na gestação alterou a metilação de dinucleotídeos citosina-guanina, que parecem associar-se a processos metabólicos do colágeno e à regulação da apoptose. Estudos mostram que a deficiência de vitamina D durante a gravidez altera a epigenética e a expressão gênica, contribuindo para complicações na gestação e no bebê.⁵⁴ Hollis et al. encontraram que a suplementação de vitamina D na gestação em doses que garantam que as concentrações plasmáticas de $25(\text{OH})\text{D}$

atingam 40 ng/mL está associada com a regulação epigenética, porém sem resultados sobre os efeitos em eventos clínicos dessa suplementação em longo prazo nas crianças.¹

Identificamos apenas um estudo que avaliou o efeito da suplementação diária de 4.000 UI de vitamina D sobre a microbiota intestinal, mostrando modificações quantitativas de algumas bactérias. Apesar da mudança da composição da microbiota e da plausibilidade biológica apontada pelos autores, é muito cedo para considerar o efeito benéfico dessa suplementação em longo prazo.⁵³

Na gestação ocorrem alterações fisiológicas, como o aumento do volume plasmático, que se inicia no primeiro trimestre e persiste até o parto.⁵⁴ Essa hemodiluição ocorre em desproporção ao volume eritrocitário mesmo com reservas nutricionais adequadas, o que resulta em modificação nas necessidades de vitaminas e minerais.⁵⁴

Outro ponto que influencia as mudanças fisiológicas da gestação e modificam as necessidades de micronutrientes é a afinidade com as proteínas plasmáticas. A vitamina D pode estar livre, ligada à albumina e, com maior frequência, a *vitamin D binding protein* (proteína transportadora/ligadora de vitamina D — DBP). As concentrações de DBP influenciam na disponibilidade de $25(\text{OH})\text{D}$; ligadas a ela, reduzem a concentração de $25(\text{OH})\text{D}$ livre para a atividade biológica. A DBP é a principal proteína transportadora de $25(\text{OH})\text{D}$ e de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ e é codificada pelo gene GC. Além disso, suas variantes podem alterar a afinidade de ligação e concentração de $25(\text{OH})\text{D}$.⁵⁴

A placenta é o principal local extrarrenal de conversão de $25(\text{OH})\text{D}$ em $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ em gestantes, pela elevada atividade da enzima 1α -hidroxilase. A vitamina D materna, portanto, está diretamente relacionada às concentrações de vitamina D no feto.^{6,55}

Adequados níveis de vitamina D para a gestante devem compreender valores maiores que 30 ng/mL,⁶ porém Hollis et al. sugerem que para atingir concentrações suficientes de $25(\text{OH})\text{D}$ para o feto são necessários níveis sanguíneos de 100 nmol/L (40 ng/mL), pois a conversão de $25(\text{OH})\text{D}$ a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ em gestantes não é tão diretamente proporcional como em mulheres não gestantes.²

No Brasil, a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, baseada no Institute of Medicine e na Endocrine Society, recomenda 600 UI/dia de vitamina D na gestação, mas ainda não existem dados populacionais para recomendar doses exatas de vitamina D a esse grupo especificamente.⁵ Alguns países e organizações científicas internacionais sugerem a suplementação de gestantes com doses de vitamina D que variam de 400–600 UI/dia (Institute of Medicine e Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) e 1.500–2.000 UI/dia (Endocrine Society e Canadian Society of Endocrinology and

Metabolism).⁵ Apesar do número crescente de evidências que mostram a elevada prevalência de deficiência de vitamina D entre gestantes e de a normalização dessas concentrações, por meio da suplementação medicamentosa, estar associada com alguns desfechos favoráveis, como demonstrado pela presente revisão, a Organização Mundial da Saúde ainda não preconiza a suplementação universal nessa população.⁶

Cabe ressaltar que, embora todos os estudos incluídos nessa revisão sejam ensaios clínicos randomizados, foram identificadas diferenças e limitações metodológicas entre os estudos que podem interferir na comparabilidade e interpretação dos resultados e, conseqüentemente, diminuir sua confiabilidade. Das limitações identificadas, as principais foram o pequeno tamanho da amostra, a perda de seguimento dos participantes e a homogeneidade étnica das amostras. Nesse sentido, destaca-se a pigmentação da pele como possível viés de seleção, que não foi considerada na maioria dos estudos e que influencia diretamente na concentração de vitamina D, uma vez que a maior quantidade de melanina na pele interfere na síntese endógena de vitamina D (7-deidrocolesterol para vitamina D₃), bloqueando os raios UVB e aumentando o risco de deficiência¹. Apenas dois estudos, um multicêntrico e outro realizado no Brasil, selecionaram amostras heterogêneas.

A presente revisão identificou a existência de desfechos clínicos benéficos da suplementação de vitamina D em gestantes e seus efeitos em crianças, que potencialmente estão associados às concentrações basais de vitamina D pré-gestacional e ao tempo

e à dose de suplementação, entretanto esses estudos devem ser interpretados com cuidado, pois são poucos os que avaliaram os mesmos desfechos. Assim, não se tem dados suficientes para fundamentar uma conclusão definitiva.

Nesse contexto, os resultados aqui apresentados sugerem que a suplementação de vitamina D por no mínimo três meses antes do parto resulta em aumento dos níveis de vitamina D no RN. Além disso, previne a ocorrência de infecção respiratória aguda e sensibilidade a aeroalérgenos em RNs e lactentes. Apesar da plausibilidade biológica, essa intervenção não influenciou de forma positiva o metabolismo do cálcio nem o crescimento físico, exceto quando feita em gestantes com deficiência de vitamina D. Mesmo que as evidências favoráveis apontem para o uso dessa suplementação, não se podem afirmar ainda a dose ideal nem os possíveis efeitos adversos em longo prazo. Logo, outros estudos são necessários para confirmar os efeitos benéficos da suplementação de vitamina D na gestação e para definir a melhor forma de uso (momento, dose, regime e tempo), levando em conta as particularidades do metabolismo de vitamina D durante a gestação, a individualidade das gestantes e a variabilidade genética de cada população.

Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev.* 2016;96:365-408. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015>
2. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: Improvements in birth outcomes and complications through direct genomic alteration. *Mol Cell Endocrinol.* 2017;453:113-30. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.01.039>
3. Pligt P, Willcox J, Szymlek-Gay EA, Murray E, Worsley A, Daly RM. Associations of maternal vitamin D deficiency with pregnancy and neonatal complications in developing countries: a systematic review. *Nutrients.* 2018;10:640. <https://doi.org/10.3390/nu10050640>
4. Wolsk HM, Harshfield BJ, Laranjo N, Hollis BW, Weiss ST, Litonjua AA, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy, prenatal 25(OH)D levels, race, and subsequent asthma or recurrent wheeze in offspring: secondary analyses from the Vitamin D antenatal asthma reduction trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:1423-9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.01.013>
5. Maeda SS, Borba VZ, Camargo MB, Silva DM, Borges JL, 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 Metab.* 2014;58:411-33. <http://dx.doi.org/10.1590/0004-2730000003388>
6. Roth DE, Abrams SA, Aloia J, Bergeron G, Bourassa MW, Brown KH, et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries. *Ann NY Acad Sci.* 2018;1430:44-79. <https://doi.org/10.1111/nyas.13968>
7. Karras SN, Fakhoury H, Muscogiuri G, Grant WB, Ouweland JM, Colao AM, et al. Maternal vitamin D levels during pregnancy and neonatal health: evidence to date and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2016;8:124-35. <https://doi.org/10.1177/1759720X16656810>
8. World Health Organization. Guideline: Vitamin D supplementation in pregnant women. Geneva: WHO; 2012.
9. Ercole FF, Melo LS, Alcoforado CL. Integrative review versus systematic review. *Rev Min Enferm.* 2014;18:09-11. <https://doi.org/10.5935/1415-2762.20140001>

10. 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;280:751-4. <https://doi.org/10.1136/bmj.280.6216.751>
11. Roth DE, Al Mahmud A, Raqib R, Akhtar E, Perumal N, Pezzack B, et al. Randomized placebo-controlled trial of high-dose prenatal third-trimester vitamin D3 supplementation in Bangladesh: the AViDD trial. *Nutr J.* 2013;12:47. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-47>
12. Roth DE, Perumal N, Al Mahmud A, Baqui AH. Maternal vitamin D3 supplementation during the third trimester of pregnancy: effects on infant growth in a longitudinal follow-up study in Bangladesh. *J Pediatr.* 2013;163:1605-11. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.07.030>
13. 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;47:565-70. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1394414>
14. Vaziri F, Dabbaghmanesh MH, Samsami A, Nasiri S, Shirazi PT. Vitamin D supplementation during pregnancy on infant anthropometric measurements and bone mass of mother-infant pairs: a randomized placebo clinical trial. *Early Hum Dev.* 2016;103:61-8. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.07.011>
15. Abotorabi S, Poor S, Esmailzadehha N, Ziaee A, Khoeiniha M. Effect of treatment with vitamin D on maternal and neonatal indices in pregnant women with hypocalcemia: a randomized controlled trial. *Int J Pediatr.* 2017;5:5733-9. <https://doi.org/10.22038/IJP.2017.22146.1851>
16. 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;172:15-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.10.010>
17. Roth DE, Morris SK, Zlotkin S, Gernand AD, Ahmed T, Shanta SS, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy and lactation and infant growth. *N Engl J Med.* 2018;379:535-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800927>
18. 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;108:1052-8. <https://doi.org/10.1017/S0007114511006246>
19. Delvin EE, Salle BL, Glorieux FH, Adeleine P, David LS. Vitamin D supplementation during pregnancy: effect on neonatal calcium homeostasis. *J Pediatr.* 1986;109:328-34. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(86\)80396-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(86)80396-1)
20. Yu CK, Sykes L, Sethi M, Teoh TG, Robinson S. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70:685-90. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03403.x>
21. Roth DE, Al Mahmud A, Raqib R, Black RE, Baqui AH. Pharmacokinetics of a single oral dose of vitamin D3 (70,000 IU) in pregnant and non-pregnant women. *Nutr J.* 2012;11:114. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-11-114>
22. Hashemipour S, Lalooha F, Zahir Mirdamadi S, Ziaee A, Dabaghi Ghaleh T. Effect of vitamin D administration in vitamin D-deficient pregnant women on maternal and neonatal serum calcium and vitamin D concentrations: a randomised clinical trial. *Br J Nutr.* 2013;110:1611-6. <https://doi.org/10.1017/s0007114513001244>
23. 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;5:788-810. <https://doi.org/10.3390/nu5030788>
24. Roth DE, Mahmud AA, Raqib R, Baqui AH. Effects of high-dose antenatal 3rd-trimester vitamin D supplementation (35,000 IU/week) on maternal and newborn vitamin D status: a randomized placebo-controlled trial in Dhaka, Bangladesh. *Faseb J.* 2012;26 (Suppl 1):392-3. https://doi.org/10.1096/fasebj.26.1_supplement.392.3
25. Shakiba M, Iranmanesh MR. Vitamin D requirement in pregnancy to prevent deficiency in neonates: a randomised trial. *Singapore Med J.* 2013;54:285-8. <https://doi.org/10.11622/smedj.2013110>
26. Wagner CL, McNeil RB, Johnson DD, Hulsey TC, Robinson C, Hamilton SA, et al. Health characteristics and outcomes of two randomized vitamin D supplementation trials during pregnancy: a combined analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;136:313-20. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.01.002>
27. Dawodu A, Saadi HF, Bekdache G, Javed Y, Altaye M, Hollis BW. Randomized controlled trial (RCT) of vitamin D supplementation in pregnancy in a population with endemic vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:2337-46. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1154>
28. Mutlu GY, 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;81:402-8. <https://doi.org/10.1159/000358833>
29. 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;99:2448-55. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3491>
30. Grant CC, Stewart AW, Scragg R, Milne T, Rowden J, Ekeroma A, et al. Vitamin D during pregnancy and infancy and infant serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Pediatrics.* 2014;133:e143-53. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-2602>
31. 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;83:363-8. <https://doi.org/10.1111/cen.12762>
32. 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;83:536-41. <https://doi.org/10.1111/cen.12751>
33. March KM, Chen NN, Karakochuk CD, Shand AW, Innis SM, Dadelszen P, et al. Maternal vitamin D₃ supplementation at 50 µg/d protects against low serum 25-hydroxyvitamin D in infants at 8 wk of age: a randomized controlled trial of 3 doses of vitamin D beginning in gestation and continued in lactation. *Am J Clin Nutr.* 2015;102:402-10. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.106385>

34. Wall CR, Stewart AW, Camargo CA Jr, Scragg R, Mitchell EA, Ekeroma A, et al. Vitamin D activity of breast milk in women randomly assigned to vitamin D3 supplementation during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2016;103:382-8. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.114603>
35. Perumal N, Al Mahmud A, Baqui AH, Roth DE. Prenatal vitamin D supplementation and infant vitamin D status in Bangladesh. *Public Health Nutr*. 2017;20:1865-73. <https://doi.org/10.1017/s1368980015003092>
36. 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;46:135-47. <https://doi.org/10.1016/j.jogn.2016.02.016>
37. Motamed S, Nikooyeh B, Kashanian M, Hollis BW, Neyestani TR. Efficacy of two different doses of oral vitamin D supplementation on inflammatory biomarkers, and maternal and neonatal outcomes. *Matern Child Nutr*. 2019;15:e12867. <https://doi.org/10.1111/mcn.12867>
38. Enkhtuur D, Tanz L, Ganmaa D, Enkhtur S, Oyun-Erdene B, Stuart J, et al. Randomized trial of three doses of vitamin D to reduce deficiency in pregnant Mongolian women. *EBioMedicine*. 2019;39:510-9. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.11.060>
39. 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;76:302-9. <https://doi.org/10.1038/pr.2014.83>
40. 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;145:1515-23. <https://doi.org/10.3945/jn.114.208140>
41. Cooper C, Harvey NC, Bishop NJ, Kennedy S, Papageorgiou AT, Schoenmakers I, et al. Maternal gestational vitamin D supplementation and offspring bone health (MAVIDOS): a multicentre, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:393-402. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)00044-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)00044-9)
42. Sahoo SK, Katam KK, Das V, Agarwal A, Bhatia V. Maternal vitamin D supplementation in pregnancy and offspring outcomes: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Metab*. 2017;35:464-71. <https://doi.org/10.1007/s00774-016-0777-4>
43. Nørrisgaard PE, Haubek D, Kühnisch J, Chawes BL, Stokholm J, Bønnelykke K, et al. Association of high-dose vitamin D supplementation during pregnancy with the risk of enamel defects in offspring: a 6-year follow-up of a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2019;173:924-30. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.2545>
44. Grant CC, Kaur S, Waymouth E, Mitchell EA, Scragg R, Ekeroma A, et al. Reduced primary care respiratory infection visits following pregnancy and infancy vitamin D supplementation: a randomised controlled trial. *Acta Paediatr*. 2015;104:396-404. <https://doi.org/10.1111/apa.12819>
45. Grant CC, Crane J, Mitchell EA, Sinclair J, Stewart A, Milne T, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy and infancy reduces aeroallergen sensitization: a randomized controlled trial. *Allergy*. 2016;71:1325-34. <https://doi.org/10.1111/all.12909>
46. Chawes BL, Bønnelykke K, Stokholm J, Vissing NH, Bjarnadóttir E, Schoos AM, et al. Effect of Vitamin D3 supplementation during pregnancy on risk of persistent wheeze in the offspring: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:353-61. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.18318>
47. Mirzakhani H, Al-Garawi AA, Carey VJ, Qiu W, Litonjua AA, Weiss ST. Expression network analysis reveals cord blood vitamin D-associated genes affecting risk of early life wheeze. *Thorax*. 2019;74:200-2. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211962>
48. Schoos AM, Vinther C, Nørgaard S, Brustad N, Stokholm J, Bønnelykke K, et al. Environmental and genetic determinants of serum 25(OH)-vitamin D levels during pregnancy and early childhood. *Children (Basel)*. 2019;6:116. <https://doi.org/10.3390/children6100116>
49. Griffiths M, Goldring S, Griffiths C, Shaheen SO, Martineau A, Cross L, et al. Effects of pre-natal vitamin D supplementation with partial correction of vitamin D deficiency on early life healthcare utilisation: a randomised controlled trial. *PLoS One*. 2015;10:e0145303. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145303>
50. 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;13:371-80. <https://doi.org/10.1089/bfm.2017.0231>
51. Newton DA, Baatz JE, Kindy MS, Gattioni-Celli S, Shary JR, Hollis BW, et al. Vitamin D binding protein polymorphisms significantly impact vitamin D status in children. *Pediatr Res*. 2019;86:662-9. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0322-y>
52. Bilic M, Qamar H, Onoyovwi A, Korsiak J, Papp E, Mahmud A, et al. Prenatal vitamin D and cord blood insulin-like growth factors in Dhaka, Bangladesh. *Endocr Connect*. 2019;8:745-53. <https://doi.org/10.1530/EC-19-0123>
53. Sordillo JE, Zhou Y, McGeachie MJ, Ziniti J, Lange N, Laranjo N, et al. Factors influencing the infant gut microbiome at age 3-6 months: findings from the ethnically diverse Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial (VDAART). *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:482-91. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.045>
54. Akinlaja O. Hematological changes in pregnancy - the preparation for intrapartum blood loss. *Obstet Gynecol Int J*. 2016;4:00109. <https://doi.org/10.15406/ogij.2016.04.00109>
55. Liu NQ, Hewison M. Vitamin D, the placenta and pregnancy. *Arch Biochem Biophys*. 2012;523:37-47. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2011.11.018>