

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS MÉDICAS

ANA CAROLINA CÂNDIDA DA SILVA
PAULO SÉRGIO VIANA PONTES FILHO

SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D EM GESTANTES

Uma Revisão Sistemática da Literatura

Campina Grande

2018

ANA CAROLINA CÂNDIDA DA SILVA E PAULO SÉRGIO VIANA PONTES FILHO

SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D EM GESTANTES

Uma Revisão Sistemática da Literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de Campina Grande.

Orientador(a): Professora Mestre Cátia Sueli de Sousa Eufrazino Gondim

Campina Grande

2018

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG

S586s

Silva, Ana Carolina Cândida da.

Suplementação de vitamina D em gestantes: uma revisão sistemática da literatura / Ana Carolina Cândida da Silva, Paulo Sérgio Viana Pontes Filho – Campina Grande, 2018.

50f.; gráf.; il; tab.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências Médicas, Curso de Medicina, Campina Grande, 2018.

Orientadora: Cátia Sueli de Sousa Eufrazino Gondim, Me.

1.Deficiência de vitamina D. 2.Gestação. 3.Suplementação. I.Pontes Filho, Paulo Sérgio Viana. II.Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CAMPINA GRANDE

ANEXO VI

Ata da Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina da UAMED/CCBS/UFCA

Às 17:25 horas do dia **30/07/2018**, nas dependências do Hospital Universitário Alcides Carneiro, da Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, realizou-se a defesa do TCC intitulado: **SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D EM GESTANTES :UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA** de autoria dos discentes:

Ana Carolina Cândida da Silva e Paulo Sérgio Viana Pontes Filho sendo orientado(s) por:

Cátia Sueli de Sousa Eufrazino Gondim.

Estiveram presentes os seguintes componentes da Banca Examinadora:

Luíza Cristina Lopes Farias
Mayra Pereira dos Santos

Iniciados os trabalhos, o Presidente da Banca Examinadora sorteou o aluno:

Paulo Sérgio Viana Pontes Filho

passando a palavra ao mesmo para iniciar a apresentação, que teve 30 minutos para fazê-lo. A apresentação durou 20 minutos, após a qual foi iniciada a discussão e arguição pela Banca Examinadora. A seguir, os discentes retiraram-se da sala para que fosse atribuída a nota. Como resultado, a Banca resolveu APROVAR o trabalho, conferindo a nota final de 10.0. Não havendo mais nada a tratar, deu-se por encerrada a sessão e lavrada a presente ata que vai assinada por quem de direito.

Campina Grande, 30/ julho /2018.

Orientador

Cátia S.S. Eufrazino

Titular 1

Mayra Pereira dos Santos

Titular 2

Luíza Cristina Lopes de Farias

Suplente

Deborah Rose Galvão Santos

RESUMO

A gestação é um período de intensas modificações no organismo materno. Alterações das necessidades nutricionais e dos níveis hormonais, intrínsecas ao processo gestacional, são imprescindíveis ao crescimento e desenvolvimento fetal. A hipovitaminose D, consequente desse aumento do aporte metabólico materno – quando ignorada – pode causar alterações profundas e graves nos períodos pré-natal, perinatal e pós-natal. Apesar disso, a suplementação de vitamina D, durante a gestação, não é realizada rotineiramente no Brasil. Assim, nesta presente Revisão Sistemática da Literatura, discutimos o metabolismo da vitamina D e suas implicações no processo gestacional, os efeitos da deficiência de vitamina D para o binômio materno-fetal e revisamos a faixa terapêutica preconizada em uma eventual suplementação dessa vitamina. Nossos resultados demonstram fortes indícios para a afirmação de uma faixa terapêutica ideal, na suplementação de vitamina D gestacional, que compreende o intervalo de 1120 a 4460UI diárias e que o período mais frequente de início dessa intervenção consiste no segundo trimestre gestacional. Dessa forma, concluímos que embora essa faixa terapêutica seja segura e bem representada nos estudos revisados, definir se a dose exata ideal está mais próxima do menor valor estabelecido (1120UI/dia) ou do maior valor estabelecido (4460UI/dia) é um ponto que carece de maior aprofundamento. Além disso, apesar da maioria dos estudos revisados terem iniciado a suplementação de vitamina D no segundo trimestre da gestação, esse dado pode corresponder apenas a uma casualidade, uma vez que definir o período de início da suplementação não era o objetivo específico de nenhuma publicação revisada.

Palavras-Chave: Deficiência de vitamina D; Gestação; Suplementação.

ABSTRACT

Pregnancy is a period full of important adaptations on the maternal organism. The changes on the nutritional needs and on the hormonal levels, intrinsic to the gestational process, are immensely necessary to fetal growth and development. Vitamin D deficiency, understood as a result of this increased maternal metabolic rate – if unattended – can cause deep and worrisome alterations on prenatal, perinatal and postnatal periods. Despite this, vitamin D supplementation during pregnancy is not a common practice on Brazil. Therefore, on this Systematic Review, we discuss the metabolism of vitamin D and its implications on pregnancy, the effects of vitamin D deficiency on mothers and their offspring and we review recommended the therapeutic range of an eventual supplementation of this vitamin. Our results show that there are strong indications allowing the affirmation of an ideal therapeutic range, on vitamin D supplementation during pregnancy, comprehending the interval that goes from 1120 to 4460 daily international units. Also, our results show that the most common starting period for this intervention was the second gestational trimester. This way, we conclude that, although this therapeutic range is secure and well established on the studies we revised, defining if the exact ideal dose is closer to the lower established value (1120UI/day) or closer to the higher value established (4460UI/day) is a point that requires further deepening. Besides that, despite the vast majority of the studies revised having started their supplementations on the second gestational trimester, this data might correspond to causality, as defining this aspect of vitamin D supplementation was not a specific objective on any of the revised articles.

Key-words: Vitamin D deficiency; Pregnancy; Supplementation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma do metabolismo da vitamina D.....	8
Figura 2 – Fluxograma de seleção das publicações.....	14
Figura 3 – Histograma de frequências absolutas das doses de vitamina D suplementadas nas publicações revisadas.....	24
Figura 4 – Histograma de frequências absolutas das doses de vitamina D suplementadas nas publicações revisadas com intervalos de doses.....	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características gerais dos Estudos.....	18
Tabela 2 – Características específicas dos Estudos.....	20
Tabela 3 – Classificação das publicações conforme a qualidade do Estudo.....	21
Tabela 4 – Distribuição dos trimestres de início da suplementação gestacional de vitamina D.....	22
Tabela 5 – Dados estatísticos aferidos a partir das características específicas dos estudos.....	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1-OHase	1-hidroxilase
25(OH)D	25-hidroxi-vitamina D
ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
CYP27B1	Citocromo p-450 27B1
DBP	<i>Vitamin D Binding Protein</i>
DMP	Dose média ponderada
DP	Desvio padrão
IOM	<i>Institute of Medicine</i>
ng/mL	Nanograma por mililitro
PIG	Pequeno para a idade gestacional
PTH	Paratormônio
SBEM	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
UI	Unidades Internacionais
UI/dia	Unidades Internacionais por dia
UVB	Radiação ultravioleta B
Vmax	Dose máxima encontrada nos estudos revisados
Vmin	Dose mínima encontrada nos estudos revisados

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 JUSTIFICATIVA	4
3 OBJETIVOS	5
3.1 OBJETIVOS GERAIS.....	5
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	5
4 REVISÃO DE LITERATURA	6
4.1 METABOLISMO DA VITAMINA D.....	6
4.2 DEFICIÊNCIA E SUFICIÊNCIA EM VITAMINA D.....	9
4.3 VITAMINA D E GESTAÇÃO.....	9
4.4 HIPOVITAMINOSE D GESTACIONAL	10
5 METODOLOGIA	12
5.1 MODELO DO ESTUDO.....	12
5.2 OBJETO DE ESTUDO.....	12
5.3 ESTRATÉGIA DE RECUPERAÇÃO DE PUBLICAÇÕES.....	12
5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE PUBLICAÇÕES.....	12
5.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DE PUBLICAÇÕES.....	13
5.6 ESTRATÉGIA DE SISTEMATIZAÇÃO DAS PUBLICAÇÕES RASTREADAS.....	13
5.7 CLASSIFICAÇÃO DAS PUBLICAÇÕES SISTEMATIZADAS QUANTO À QUALIDADE DOS RELATOS.....	14
5.8 ESTRATÉGIA UTILIZADA PARA SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES SISTEMATIZADAS.....	15
5.9 ESTRATÉGIA UTILIZADA PARA A ABORDAGEM ESTATÍSTICA DAS INFORMAÇÕES SINTETIZADAS.....	15
5,10 ESTRATÉGIA UTILIZADA PARA ABORDAGEM DESCRITIVA DAS INFORMAÇÕES.....	16
5.11 CONFLITOS DE INTERESSES.....	16
6 RESULTADOS	17
6.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DAS PUBLICAÇÕES EM ANÁLISE.....	17
6.2 CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DAS PUBLICAÇÕES EM ANÁLISE.....	19
6.3 QUALIDADE DAS PUBLICAÇÕES EM ANÁLISE.....	21

SUMÁRIO

6.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA DAS INFORMAÇÕES COLETADAS.....	22
7. DISCUSSÃO.....	25
8 CONCLUSÃO.....	29
9 REFERÊNCIAS.....	30
10 ANEXOS.....	35
10.1 APÊNDICE I.....	35

1 INTRODUÇÃO

A gestação, compreendida como o período de tempo desde a fecundação do óvulo até o parto, é um momento de profundas alterações físicas, morfológicas e metabólicas na mulher. Nesse período, ocorrem mudanças nas necessidades nutricionais e nos níveis hormonais da gestante que são imprescindíveis ao crescimento e desenvolvimento fetal. (KAUSHAL et al., 2013)

A vitamina D, é uma vitamina lipossolúvel essencial para o desenvolvimento de diversas funções fisiológicas. Além da homeostase e do metabolismo do cálcio, participa do processo de proliferação e diferenciação celular do sistema imunológico. (KAUSHAL et al., 2013; BUKHARY et al., 2016)

Para o ser humano, existem duas fontes de vitamina D. Uma exógena, fornecida pela dieta sob a forma de Vitamina D2 e D3 (ergocalciferol e colecalciferol, respectivamente). E outra endógena, sintetizada na pele por ação da radiação ultravioleta B (UVB) a partir da fotólise do 7-deidrocolesterol e subsequente transformação em vitamina D3. (HOLICK et al., 2007; KAUSHAL et al., 2013; MULLIGAN et al., 2010)

Posteriormente essas formas inativas da vitamina D (D2 e D3) sofrem processos sucessivos de hidroxilação em fígado e rins, sendo convertidas em 1,25-dihidroxitamina-D (calcitriol), o hormônio biologicamente ativo. (HOLICK et al., 2007; URRUTIA-PEREIRA et al., 2015)

Finalmente, essa forma biologicamente ativa da vitamina D, é captada por receptores em diversos compartimentos corporais, tais como: ossos, medula óssea, cartilagens, folículos pilosos, tecido adiposo, suprarrenais, cérebro, estômago, intestino delgado, túbulos renais distais, cólon, células beta-pancreáticas, fígado, pulmões, músculos esqueléticos, linfócitos B e T ativados, coração, células do músculo liso vascular, gônadas, próstata, retinas, timo, tireoide e paratireoide; enfatizando funções diversas e importantes para a vitamina D nos processos metabólicos corporais. (HOLICK et al., 2007; URRUTIA-PEREIRA et al., 2015)

Durante a gestação, em resposta ao aumento da demanda de vitamina D (necessária para o desenvolvimento fetal normal), ocorre uma elevação fisiológica dos níveis de calcitriol materno, em duas a três vezes, nas primeiras semanas da gestação. (HOLICK et al., 2011)

Uma deficiência nesse processo fisiológico pode culminar em efeitos deletérios para o binômio materno-fetal, incluindo: pré-eclâmpsia, diabetes mellitus gestacional, vaginose bacteriana, trabalho de parto prematuro, depressão pós-parto – como consequências maternas. E recém-nascido pequeno para a idade gestacional (PIG), baixo peso ao nascer, hipocalcemia neonatal, raquitismo, diabetes mellitus tipo 1, cárie dentária, comprometimento de linguagem, esclerose múltipla, distúrbios neurológicos, infecções de vias aéreas superiores e asma – como consequências para o concepto. (KAUSHAL et al. 2013; QUERIDO et al. 2017)

Baseado em uma revisão sistemática, realizada pelo *Institute of Medicine* (IOM), é considerado salutar a manutenção de níveis séricos de 25-hidroxi-vitamina D (forma biologicamente inativa do hormônio, que representa as reservas corporais dessa vitamina) entre 30 e 40 ng/mL – estabelecendo níveis séricos inferiores a esse como prejudicial à saúde óssea do adulto. (ROSS et al., 2011)

Outra referência, a Sociedade Brasileira de Metabologia e Endocrinologia (SBEM), determina que níveis séricos de 25-hidroxi-vitamina D entre 21 e 29 ng/mL definem insuficiência de vitamina D. Níveis séricos menores que 20 ng/mL são categorizados como deficiência de vitamina D. (MAEDA et al., 2014)

A hipovitaminose D é apontada como problema de saúde pública em muitos países. As gestantes, especificamente, têm sido identificadas como um grupo de alto risco para o desenvolvimento desse distúrbio, no qual a prevalência oscila entre 20-40%. (URRUTIA-PEREIRA et al., 2015; MULLIGAN et al., 2010)

Apesar do exposto, tanto a recomendação de suplementação quanto as doses de vitamina D empregadas em uma eventual reposição não são consensuais. A mesma análise do IOM, citada anteriormente, sugere a suplementação rotineira de vitamina D3 (precursor da forma ativa da vitamina D), na dose de 600 unidades internacionais (UI) diárias, para todas as mulheres em idade reprodutiva, incluindo gestantes e lactantes. (ROSS et al., 2011)

Outro estudo, realizado pela *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), realizado especificamente em gestantes com hipovitaminose D, a recomendação é de que se mantenham níveis séricos de 25-hidroxi-vitamina acima de 30ng/mL – estabelecendo como dose segura a administração de 1000 a 2000UI diárias de vitamina D3. (ACOG, 2011)

Este trabalho teve como objetivo abordar a suplementação de vitamina D em gestantes, discutindo o metabolismo da vitamina D e suas implicações no processo gestacional, os efeitos da deficiência de vitamina D para o binômio materno-fetal e analisando a faixa terapêutica mais frequentemente recomendada em uma eventual suplementação nos estudos originais, que alimentaram o banco de dados desta Revisão Sistemática da Literatura.

2 JUSTIFICATIVA

A deficiência de vitamina D é um distúrbio prevalente na população gestante e largamente prejudicial à saúde do par mãe-conceito. Apesar de facilmente tratável, consiste em uma patologia amplamente subdiagnosticada.

A segurança na suplementação de vitamina D é um atributo essencial na execução de uma prática médica responsável. Contudo, essa conduta não é realizada rotineiramente e de forma criteriosa durante o acompanhamento pré-natal, sendo – diversas vezes – feita de forma empírica e sem qualquer evidência científica que lhe dê suporte.

Faz-se necessário ampliar o conhecimento para estabelecer o diagnóstico correto desta condição e a necessidade de suplementação para esta população.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

- a) estudar o metabolismo da vitamina D e suas implicações no processo gestacional, abordando os efeitos da deficiência de vitamina D para o binômio materno-fetal e revisando a suplementação dessa vitamina para a população gestante.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) definir uma faixa terapêutica preferencial para a suplementação de vitamina D durante a gestação;
- b) definir o período preferencial para o início da suplementação de vitamina D durante a gestação.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 METABOLISMO DA VITAMINA D

O termo vitamina D é uma nomenclatura geral utilizada para definir um grupo maior de metabólitos, classificados como a família da vitamina D. Devido aos seus diversos efeitos bioativos e à sua semelhança estrutural com os hormônios esteróides, essa família de metabólitos é compreendida, modernamente, mais como um hormônio do que como uma vitamina propriamente dita. Dessa forma, esse hormônio participa de numerosos processos metabólicos no corpo humano, entre eles a homeostase de íons importantes, como o cálcio e o fosfato. (WEBSKY et al., 2018)

Embora existam fontes dietéticas desse complexo vitamínico, apenas uma quantidade seleta de alimentos detém uma biodisponibilidade aceitável do mesmo; entre eles algumas espécies de peixes gordurosos, óleo do fígado de alguns peixes, ovos e carnes vermelhas. (WEBSKY et al., 2018)

Portanto, a principal fonte dessa vitamina nos seres humanos é a síntese cutânea por intermédio da radiação ultravioleta B (UVB), processo que compreende a fotólise do 7-deidrocolesterol e posterior transformação desse precursor em vitamina D₃. (HOLICK et al., 2007; URRUTIA-PEREIRA et al., 2015)

Esse processo ocorre em duas etapas: a primeira acontece nos estratos mais profundos da derme e consiste na fotoconversão do 7-deidrocolesterol em pré-vitamina D ou pré-calciferol. (HOLICK et al., 2007; URRUTIA-PEREIRA et al., 2015)

Na segunda etapa, acontece um processo químico regulado pela temperatura corporal, no qual o pré-calciferol se transforma lenta e progressivamente em vitamina D₃, um metabólito biologicamente inativo que tem alta afinidade por uma proteína transportadora específica, a *vitamin D binding protein* (DBP). Esse complexo vitamina D₃-DBP alcança os capilares da derme, se unindo à circulação corpórea, em um segundo momento, para atingir o fígado, sítio onde acontecerá a primeira transformação metabólica da vitamina D₃. (HOLICK et al., 2007; URRUTIA-PEREIRA et al., 2015)

No fígado a D₃ passará por um processo de hidroxilação mediado pela enzima 25-vitamina D 1 α -hidroxilase (1-OHase), que compõe um extenso sistema enzimático dependente do citocromo P-450 (CYP27B1), originando um importante

novo metabólito: a 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), compreendida como a forma circulante mais abundante da vitamina D nos seres humanos. (HOLICK et al., 2011; URRUTIA-PEREIRA et al., 2015)

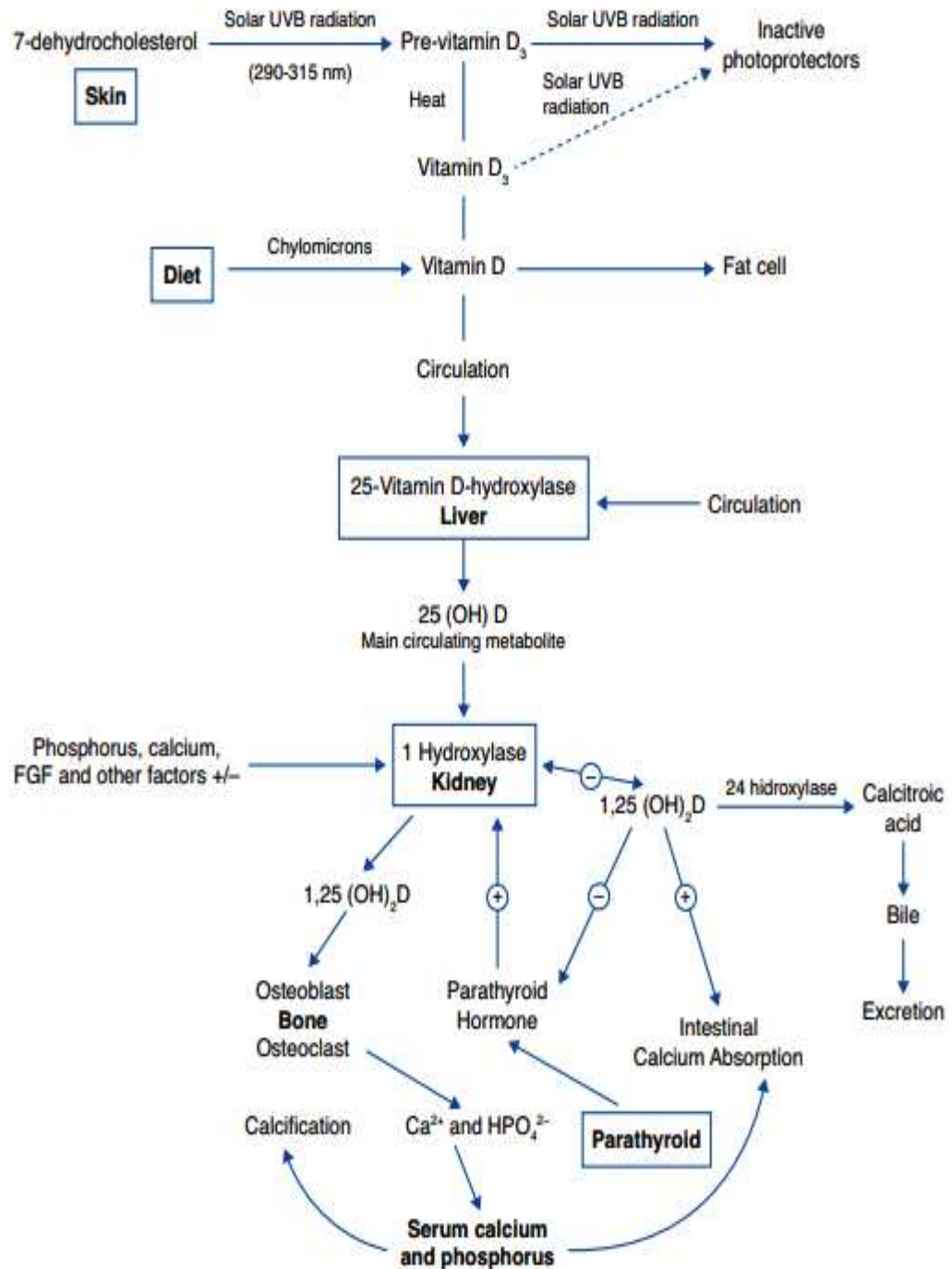
A concentração sanguínea média da 25(OH)D varia entre 20-50 ng/ml, apresentando uma vida média de aproximadamente 3-4 semanas. Estima-se que a concentração desse metabólito na circulação sanguínea esteja em equilíbrio dinâmico com suas reservas nos músculos e tecido adiposo. Tornando, assim, a dosagem da 25(OH)D sanguínea um parâmetro fidedigno de avaliação das reservas de vitamina D no organismo. (HOLICK et al., 2011; URRUTIA-PEREIRA et al., 2015)

Numerosos fatores mantêm relações de *feedback* com os níveis de 1,25-dihidroxivitamina D sanguíneos. Fatores como o paratormônio (PTH), a calcitonina, a própria concentração sanguínea de 1,25-dihidroxivitamina D e os níveis plasmáticos de cálcio e fósforo participam dessa regulação. (HOLICK et al., 2011; URRUTIA-PEREIRA et al., 2015)

Como possui uma baixa atividade biológica, a 25(OH)D ainda passará por um segundo processo de hidroxilação, dessa vez nos rins, convertendo-se, finalmente, na sua forma biologicamente ativa: a 1,25-dihidroxivitamina D ou, simplificando, o calcitriol. (HOLICK et al., 2011; URRUTIA-PEREIRA et al., 2015)

A figura 1, na próxima página, resume o metabolismo da vitamina D descrito acima.

Figura 1 – Fluxograma do metabolismo da vitamina D. Adaptado de Urrutia-Pereira et al. (2015)



É importante destacar que a enzima 1-hidroxilase é encontrada também em outros tecidos corporais que expressam receptores de vitamina D, como placenta, cólon, células mononucleares ativadas e osteoblastos. Esses tecidos podem

produzir calcitriol de maneira local, com função autócrina ou parácrina. (URRUTIA-PEREIRA et al., 2015)

4.2 DEFICIÊNCIA E SUFICIÊNCIA EM VITAMINA D

Embora não exista consenso acerca dos níveis séricos preferenciais de 25(OH)D, a maioria das evidências existentes define deficiência de vitamina D, tanto na população gestante como na população geral, como valores menores que 20ng/mL (50nmol/L). Entretanto, níveis entre 21 e 29 ng/mL (52 a 72 nmol/L) são indicativos de insuficiência relativa dessa vitamina. Níveis séricos iguais ou superiores a 30ng/mL (80nmol/L) são considerados, por consequência, níveis de suficiência em vitamina D. (HOLICK et al., 2007)

4.3 VITAMINA D E GESTAÇÃO

Na gestação o metabolismo materno sofre uma série de alterações fisiológicas, visando garantir um desenvolvimento saudável ao feto. Uma vez que existe uma estreita relação entre os níveis de vitamina D materna e os níveis fetais, torna-se essencial garantir um aporte adequado desse complexo vitamínico durante o período gestacional. (WEBSKY et al., 2018)

Dentre as adaptações metabólicas próprias da gravidez, incluem-se elevações características dos níveis de 1,25-dihidroxitamina D no sangue materno. As concentrações séricas começam a subir no início da gestação e os níveis mais altos são atingidos no terceiro trimestre, alcançando duas a três vezes o valor encontrado tipicamente em não grávidas. É importante ressaltar, que esse aumento depende de uma boa disponibilidade do seu precursor 25(OH)D. (MOLLER et al., 2018)

As razões e os mecanismos que explicam esse processo fisiológico de aumento da concentração sérica materna de 1,25-dihidroxitamina D ainda não foram completamente elucidados. Mas é de conhecimento comum que o processo de ativação final da vitamina D, nos rins (processo descritos anteriormente), eleva sua expressão já nas primeiras semanas da gestação. (KOVASC et al., 2018)

Contrastando com o aumento dos níveis maternos de 1,25-dihidroxitamina D, os níveis de 25(OH)D permanecem relativamente estáveis durante toda a

gravidez. A 25(OH)D atravessa prontamente a placenta, e embora não esteja totalmente elucidado como o transporte transplacentário é mediado em humanos, os valores maternos se correlacionam bem com os valores encontrados no sangue do cordão umbilical. Dessa maneira, os níveis de 25(OH)D apresentados em uma eventual análise do sangue do cordão umbilical podem servir como medida útil de sua concentração materna e fetal. (WEBSKY et al., 2018)

4.4 HIPOVITAMINOSE D GESTACIONAL

Uma meta-análise realizada por Saraf et al. (2015)., acerca do status de vitamina D em populações maternas e neonatais em escala global, demonstrou que a deficiência de vitamina D estava presente em mais da metade das grávidas e recém-nascidos analisados. Variações na cor da pele, hábitos socioculturais (como a exposição solar rotineira) e costumes dietéticos foram evidenciados como fatores de risco para a hipovitaminose D. Foi encontrada, ainda, uma forte associação entre a insuficiência de vitamina D e o aparecimento de várias complicações durante a gravidez e pós-natais, entre elas:

- a) pré-eclâmpsia: uma resposta inflamatória exagerada é parte do complexo fisiopatológico da pré-eclâmpsia, assim como uma série de disfunções endoteliais e desequilíbrios angiogênicos. É sabido que diversas vias imunomoduladoras importantes são reguladas pela vitamina D, conseqüentemente, a hipovitaminose tem sido relacionada com o surgimento dessa patologia;
- b) *diabetes mellitus* gestacional: a vitamina D é conhecida por regular a produção de insulina pelas células β -pancreáticas e melhorar a sua sensibilidade nos tecidos corporais;
- c) aumento do risco de parto cesáreo: a vitamina D regula a atividade muscular esquelética. Assim, a hipovitaminose pode levar à redução do desempenho muscular esquelético durante o trabalho de parto;
- d) alterações no desenvolvimento mineral ósseo do concepto: estudos relativamente recentes mostraram correlações fortes entre os níveis séricos maternos de vitamina D e o grau de desenvolvimento ósseo neonatal;

- e) a literatura correlaciona a hipovitaminose D com fatores prognósticos importantes do período neonatal, como baixo peso ao nascimento e recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG);
- f) a vitamina D pode influenciar na história natural de doenças em que um processo inflamatório é parte da patogênese. Portanto, patologias como *diabetes* tipo um, asma, rinite alérgica e eczema atópico tem forte prevalência em filhos de mães que apresentaram de hipovitaminose D durante a gestação;
- g) proliferação, diferenciação e desenvolvimento das células nervosas, são processos regulados pela vitamina D. Dessa maneira, a prevalência de doenças neuropsiquiátricas, como esquizofrenia e autismo, demonstraram íntima relação com a deficiência gestacional de vitamina D.

Como exposto, as evidências indicam uma associação positiva entre a manutenção de bons níveis vitamina D gestacional e um adequado desenvolvimento fetal e pós-natal. À luz dessa relação, uma reserva adequada dessa vitamina durante a gravidez e na primeira infância pode ajudar a diminuir o risco de desfechos adversos para mãe e sua prole.

5 METODOLOGIA

5.1 MODELO DO ESTUDO

Tratou-se de uma Revisão Sistemática da Literatura sobre estudos originais.

5.2 OBJETO DE ESTUDO

Levantamento bibliográfico de artigos originais sobre a “Suplementação de Vitamina D na Gestação”, nos bancos de dados eletrônicos *MEDLINE/PUBMED*, *Cochrane* e *Lilacs*, publicados no período de janeiro de 2008 a janeiro de 2018.

5.3 ESTRATÉGIA DE RECUPERAÇÃO DE PUBLICAÇÕES

Foram realizados acessos aos bancos de dados eletrônicos supracitados, através dos computadores pessoais dos autores dessa revisão, no período de janeiro de 2018 a abril de 2018. Os descritores em inglês utilizados na pesquisa incluíram: “*vitamin d deficiency*”, “*pregnancy*” e “*supplementation*”.

5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE PUBLICAÇÕES

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão:

- a) publicações que apresentaram como objetivo principal ou secundário analisar a suplementação de vitamina D durante a gestação;
- b) publicações originais com texto disponível em sua integralidade;
- c) publicações publicadas no período de janeiro de 2008 à janeiro de 2018;
- d) publicações com texto disponível em idioma Português, Espanhol e/ou Inglês.

5.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DE PUBLICAÇÕES

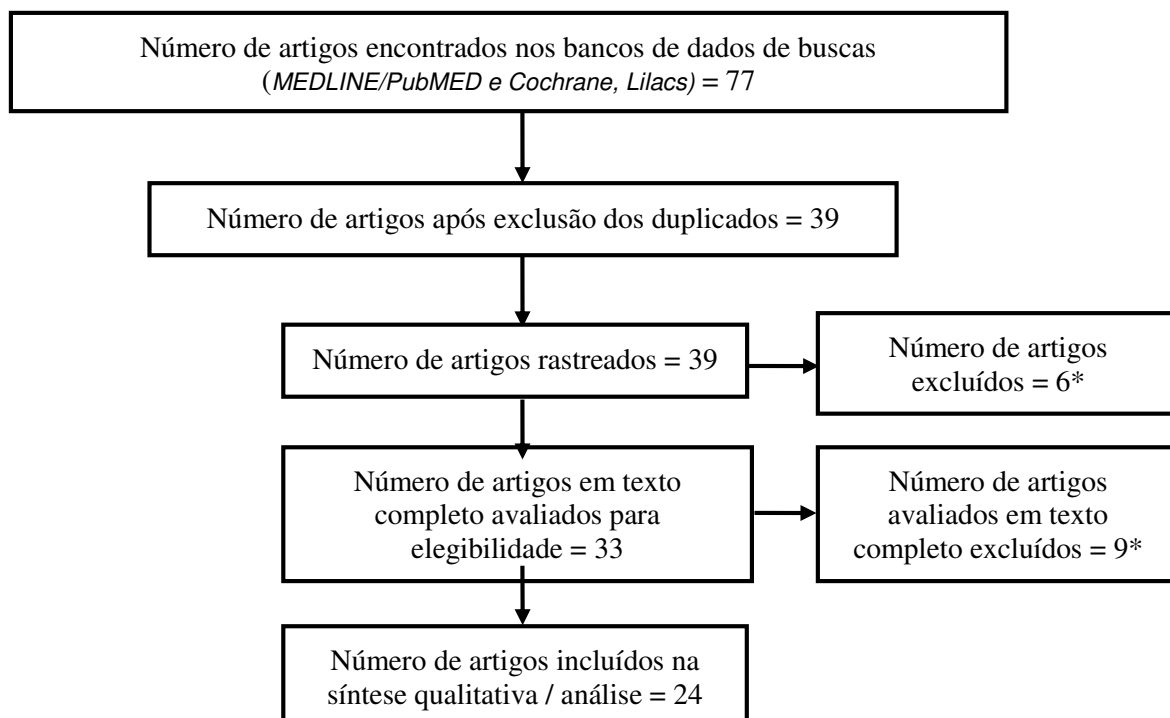
Foram utilizados os seguintes critérios de exclusão:

- a) publicações que não se enquadraram nos critérios de inclusão;
- b) publicações com estudos/ensaios ainda em andamento;
- c) publicações em duplicidade encontradas nos diferentes bancos de dados eletrônicos utilizados;
- d) publicações envolvendo pesquisa com animais.

5.6 ESTRATÉGIA DE SISTEMATIZAÇÃO DAS PUBLICAÇÕES RASTREADAS

Os resumos de todas as publicações encontradas nos bancos de dados eletrônicos incluídos na revisão foram avaliados, em separado, pelos dois autores; cada autor selecionou as publicações que considerou relevante para a revisão. Os títulos selecionados pelos dois autores foram automaticamente incluídos na análise; os títulos não selecionados por nenhum dos dois autores foram excluídos; os títulos selecionados por apenas um dos autores foram reavaliados por ambos e foi decidido se entrariam na análise final da revisão. A figura 2, na próxima página, resume o processo de seleção das publicações incluídas nessa Revisão Sistemática.

Figura 2 – Fluxograma de seleção das publicações



LEGENDA: *Justificativa para a exclusão desses artigos será abordada abaixo

Durante a recuperação das publicações nos bancos de dados eletrônicos escolhidos, encontramos uma série de artigos que não satisfizeram os critérios de inclusão propostos nessa revisão. Artigos como Yeow et al. (2015); Uush et al. (2013) e Finkelstein et al. (2012), foram excluídos ainda na etapa de rastreamento porque não apresentaram como objetivo principal ou secundário analisar a suplementação de vitamina D durante a gestação.

Outras publicações como Roth et al. (2015); Griffiths et al. (2015) e Asemi et al. (2015), foram excluídas após leitura integral do texto porque as intervenções propostas nos mesmos não foram conclusivas acerca de benefícios para o par mãe-conceito, não duraram até o fim do período gestacional ou porque representavam estudos ainda em andamento.

Após a exclusão desses artigos, foi possível reunir publicações que apresentavam tipos de estudo e critérios metodológicos semelhantes, majoritariamente.

5.7 CLASSIFICAÇÃO DAS PUBLICAÇÕES SISTEMATIZADAS QUANTO À QUALIDADE DOS RELATOS

Os artigos foram classificados de acordo com a qualidade da evidência encontrada nos mesmos, do seguinte modo:

- a) Classe A (excelente): Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo que disponibilizasse todas as variáveis buscadas, descritas no Apêndice I;
- b) Classe B (ótima): Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado que disponibilizasse todas as variáveis buscadas, descritas no Apêndice I;
- c) Classe C (boa): Ensaio clínico randomizado controlado ou parcialmente randomizado, que disponibilizasse todas as variáveis buscadas, descritas no Apêndice I;
- d) Classe D (regular): estudos de coorte e estudos de caso-controle que disponibilizasse todas as variáveis buscadas, descritas no Apêndice I.

5.8 ESTRATÉGIA UTILIZADA PARA SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES SISTEMATIZADAS

Todos os trabalhos que satisfizeram os critérios de seleção foram lidos na íntegra por ambos os autores. Foi construído um banco de dados no programa Microsoft Excel 2010® com as principais informações caracterizadoras de cada trabalho incluído, além de outros dados que apresentaram relevância para a revisão. O banco de dados sintetizou as informações coletadas nos trabalhos de acordo com as variáveis estabelecidas no Apêndice I.

5.9 ESTRATÉGIA UTILIZADA PARA A ABORDAGEM ESTATÍSTICA DAS INFORMAÇÕES SINTETIZADAS

Após a síntese das informações coletadas em um banco de dados e a classificação qualitativa das publicações, as mesmas avaliadas sob o ponto de vista estatístico. Foram construídos, então:

- a) uma tabela de distribuição dos trimestres de inícios da intervenção de suplementação gestacional de vitamina D;
- b) uma tabela que resumiu dados estatísticos de relevância para o estabelecimento de uma faixa terapêutica de vitamina D a ser utilizada em uma eventual suplementação gestacional da mesma, tais como dose máxima, dose mínima, dose média ponderada e desvio padrão das doses;
- c) um histograma de frequências absolutas para análise da distribuição das frequências das doses de suplementação de vitamina D encontradas nas diferentes intervenções revisadas, com o intuito de estabelecer uma faixa terapêutica segura para suplementação gestacional de vitamina D.

5.10 ESTRATÉGIA UTILIZADA PARA ELABORAÇÃO DESCRITIVA DAS INFORMAÇÕES

As informações sistematizadas e sintetizadas no banco de dados foram avaliadas sob o ponto de vista estatístico e posteriormente interpretadas. A partir dessa interpretação foi elaborado um corpo de texto que consideramos o centro dessa Revisão Sistemática da Literatura.

5.11 CONFLITOS DE INTERESSES

Não existe qualquer conflito de interesses entre os envolvidos nessa Revisão Sistemática da Literatura.

6 RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DAS PUBLICAÇÕES EM ANÁLISE

Conforme definido no Apêndice I, os estudos foram organizados por ordem alfabética, sistematizando seu ano de publicação e seu tipo de estudo realizado, como pode ser aferido na Tabela 1, na próxima página:

Tabela 1 - Características gerais dos Estudos

Estudo	Ano da publicação	Tipo do Estudo
BARKER et al.	2017	Ensaio clínico randomizado controlado por placebo
BLIGHE et al.	2017	Estudo de caso-controle
YU et al.	2009	Ensaio clínico randomizado controlado
DAWODU et al.	2013	Ensaio clínico randomizado controlado
SCHULZ et al.	2016	Ensaio clínico randomizado controlado por placebo
GRANT et al.	2014	Ensaio clínico randomizado duplo-cego-controlado por placebo
HANIEH et al.	2014	Estudo de coorte
HARRINGTON et al.	2014	Ensaio clínico randomizado duplo-cego-controlado por placebo
HOSSAIN et al.	2013	Ensaio clínico randomizado controlado
LITONJUA et al.	2016	Ensaio clínico randomizado duplo-cego-controlado por placebo
MARCH et al.	2015	Ensaio clínico randomizado duplo-cego-controlado
MOON et al.	2017	Ensaio clínico randomizado controlado
MUTLU et al.	2014	Ensaio clínico randomizado controlado
KALRA et al.	2011	Ensaio clínico parcialmente randomizado controlado
RAQUIB et al.	2014	Ensaio clínico randomizado duplo-cego-controlado por placebo
RODDA et al.	2015	Ensaio clínico randomizado controlado aberto
ROTH et al.	2013	Ensaio clínico randomizado duplo-cego-controlado por placebo
SABLOK et al.	2015	Ensaio clínico randomizado controlado
SAHU et al.	2009	Ensaio clínico randomizado controlado
SHAKIBA et al.	2013	Ensaio clínico randomizado
SUDFELD et al.	2017	Ensaio clínico randomizado duplo-cego-controlado por placebo
WALL et al.	2016	Ensaio clínico randomizado duplo-cego-controlado por placebo
YAP et al.	2014	Ensaio clínico randomizado duplo-cego-controlado
ZEROSFSKY et al.	2016	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado

6.2 CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DAS PUBLICAÇÕES EM ANÁLISE

Conforme estabelecido no Apêndice I, os dados específicos coletados das publicações revisadas foram sistematizados de acordo com: o número de gestantes que foram incluídas na análise final dos seus respectivos estudos, o trimestre gestacional no qual a intervenção de suplementação com vitamina D foi iniciada e a dose, convertida para unidades internacionais por dia (UI/dia), aferida como a mais benéfica para o binômio materno-fetal nas conclusões das publicações.

Antes de partirmos para a sistematização dos dados coletados, é importante explicitar que, dentre os diversos estudos revisados, não correspondeu a um critério de elegibilidade das gestantes em questão, majoritariamente, a constatação de doses de suficiência ou insuficiência em vitamina D (dosagem de 25[OH]D sérica). Em outras palavras, em todos os estudos revisados, existiam gestantes suficientes em vitamina D e insuficientes em vitamina D ao início da suplementação com vitamina D proposta.

A Tabela 2, na próxima página, sintetiza as informações explicitadas anteriormente:

Tabela 2 - Características específicas dos Estudos

Estudo	n	Trimestre de início da suplementação de vitamina D	Dose convertida em UI/dia*
BARKER et al.	344	2º	1000
BLIGHE et al.	245	1º / 2º	4400
YU et al.	179	2º	800
DAWODU et al.	162	1º / 2º	4000
SCHULZ et al.	43	1º / 2º	4400
GRANT et al.	260	3º	400
HANIEH et al.	960	1º / 2º	114
HARRINGTON et al.	130	2º / 3º	5000
HOSSAIN et al.	193	2º	4000
LITONJUA et al.	876	1º / 2º	4400
MARCH et al.	226	2º	2000
MOON et al.	682	2º	1000
MUTLU et al.	58	2º	2000
KALRA et al.	140	2º	650
RAQUIB et al.	129	2º / 3º	5000
RODDA et al.	78	1º / 2º	4000
ROTH et al.	148	3º	5000
SABLOK et al.	180	2º	3200
SAHU et al.	84	2º	2000
SHAKIBA et al.	51	2º	1666
SUDFELD et al.	2300	2º	3000
WALL et al.	75	3º	2000
YAP et al.	158	2º	5000
ZEROSFSKY et al.	57	2º	2000

LEGENDA: n – número de gestantes envolvidas na análise final das publicações revisadas. *Dose aferida como a mais benéfica para o par mãe-conceito na conclusão da publicação revisada.

É importante ressaltar que, como estabelecido pelo Ministério da Saúde brasileiro, compreendemos a divisão da gestação em trimestres da seguinte maneira: de 0 a 13 semanas – 1º trimestre, de 14 a 26 semanas – 2º trimestre e de 27 a 40/41 semanas – 3º trimestre. (SCHIRMER et al., 2000)

É necessário destacar, também, que nos estudos que apresentaram gestantes que iniciaram a suplementação de vitamina D em trimestres distintos como Blighe et al. (2017) e Raquib et al. (2014), foi optado para fins de integridade estatística, assumir como válido o maior trimestre de início apresentado. Essa decisão foi tomada para garantir que todas as gestantes participantes ingeriram uma dose total mínima similar de vitamina D, ao longo dos ensaios que participaram.

6.3 QUALIDADE DAS PUBLICAÇÕES EM ANÁLISE

As publicações selecionadas foram classificadas em grupos pré-estabelecidos na metodologia dessa Revisão Sistemática, de acordo com seus respectivos graus de evidência científica e com o preenchimento das variáveis explicitadas no Apêndice I. A consolidação dessa análise está representada na Tabela 3.

Tabela 3 - Classificação das publicações conforme a qualidade do Estudo

Qualidade	n	%*
Classe A	7	29,2%
Classe B	3	12,5%
Classe C	12	50,0%
Classe D	2	8,3%
TOTAL	24	100,0%

LEGENDA: n – número de publicações. *Os valores percentuais foram arredondados para conterem apenas uma casa decimal.

Dessa maneira, foram sistematizados em um banco de dados uma seleção de vinte e quatro artigos originais, distribuídos, segundo a qualidade do relato encontrado, da seguinte forma: Classe A (excelente) – 7 artigos (29,2%); Classe B (ótima) – 3 artigos (12,5%); Classe C (boa) – 12 artigos (50%) e Classe D (regular) – 2 artigos (8,3%). Destacando que, nessa amostra, mais de 90% das publicações apresentavam qualidade boa ou superior.

6.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA DAS INFORMAÇÕES COLETADAS

Analisando estatisticamente os dados coletados nas diferentes publicações revisadas, encontramos os seguintes resultados, divididos em três segmentos para melhor compreensão das informações:

- a) análise das publicações no que diz respeito a distribuição dos trimestres de início da intervenção de suplementação gestacional de vitamina D, realizada a partir das informações sistematizadas na Tabela 2. A consolidação dessa análise está sintetizada na Tabela 4, representada abaixo:

Tabela 4 – Distribuição dos trimestres de início da suplementação gestacional de vitamina D

Trimestre de início	n	%*
1º (0-13 semanas de gestação)	0	0,0%
2º (14-26 semanas de gestação)	19	79,2%
3º (27-40/41 semanas de gestação)	5	21,8%
TOTAL	24	100,0%

LEGENDA: n – número de publicações. *Os valores percentuais foram arredondados para conterem apenas uma casa decimal.

- b) dados estatísticos de relevância para o estabelecimento de uma faixa terapêutica de vitamina D a ser utilizada em uma eventual suplementação gestacional da mesma, aferidos a partir das informações sistematizadas na Tabela 2. Esses dados estão resumidos na Tabela 5, na próxima página:

Tabela 5 – Dados estatísticos aferidos a partir das características específicas dos estudos

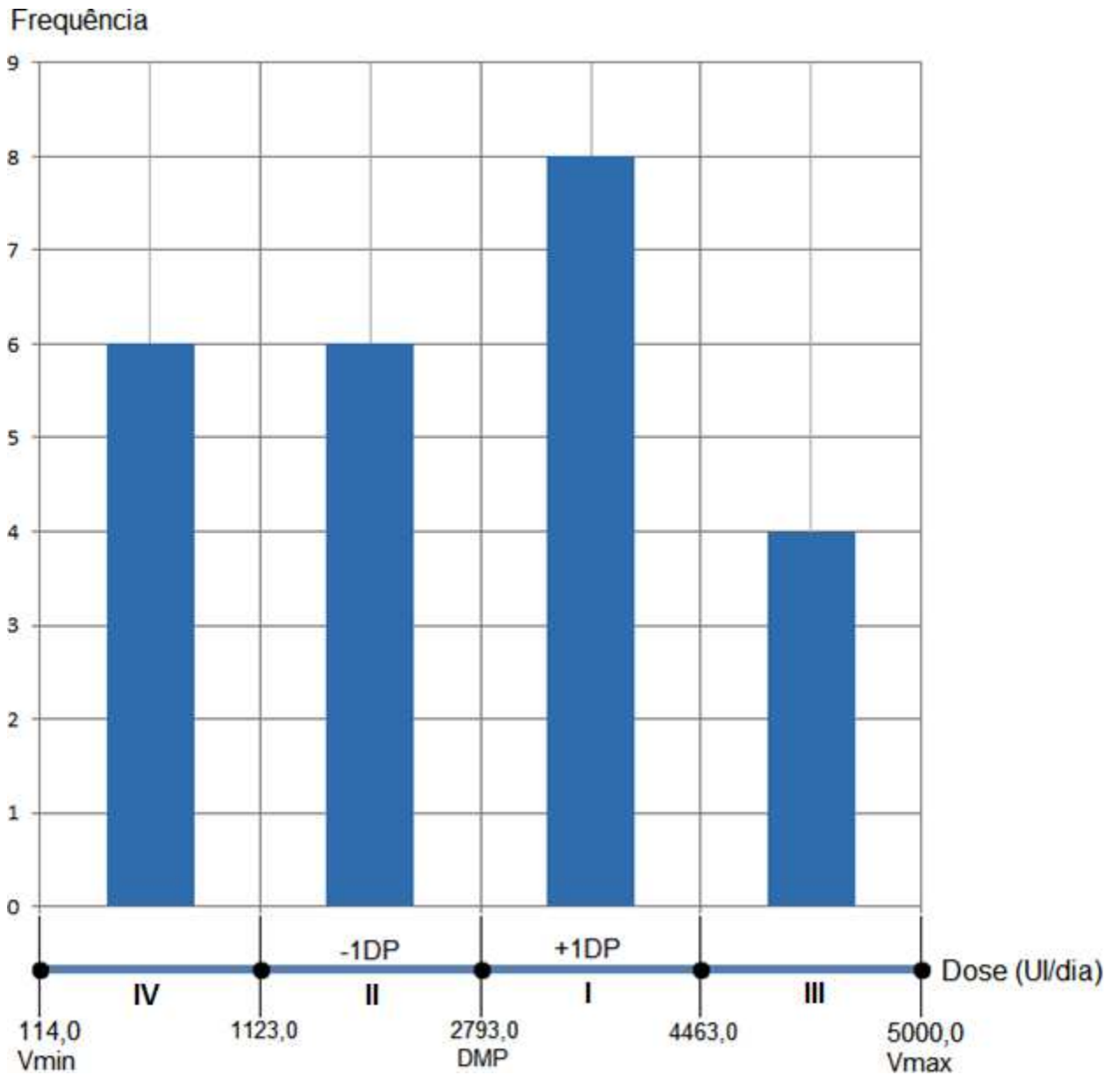
Dado estatístico	Valor (UI/dia)
Dose máxima	5000
Dose mínima	114
Dose média ponderada	2793
Desvio padrão da amostra	1670

LEGENDA: Os valores percentuais foram arredondados para conterem apenas valores absolutos.

- c) histograma de frequência absoluta para análise da distribuição das frequências das doses de suplementação de vitamina D encontradas nas diferentes intervenções revisadas. Na construção desse histograma, seccionamos as doses de vitamina D aplicadas nas publicações revisadas em quatro intervalos, partindo da dose média ponderada encontrada (DMP). O primeiro intervalo correspondeu ao valor da DMP somado ao valor de um desvio padrão das doses (DP), o segundo ao valor da DMP subtraído de um DP, o terceiro da DMP+1DP até a dose máxima encontrada nos estudos revisados e o quarto intervalo variando da DMP-1DP até a dose mínima encontrada nos estudos revisados. O primeiro intervalo contendo 8 estudos, o segundo intervalo contendo 6, o terceiro contendo 4 e o quarto contendo outras 6 publicações. A partir dessa análise fomos capazes de estabelecer uma faixa terapêutica segura de suplementação gestacional de vitamina D, que será abordada na discussão dessa Revisão de Literatura.

O histograma se encontra na Figura 3, na próxima página:

Figura 3 – Histograma de frequências absolutas das doses de vitamina D suplementadas nas publicações revisadas



LEGENDA: DMP – dose média ponderada; DP – desvio padrão da amostra; Vmin – dose mínima encontrada nos estudos revisados; Vmax – dose máxima encontrada nos estudos revisados; *Os valores percentuais foram arredondados para apenas valores absolutos.

7 DISCUSSÃO

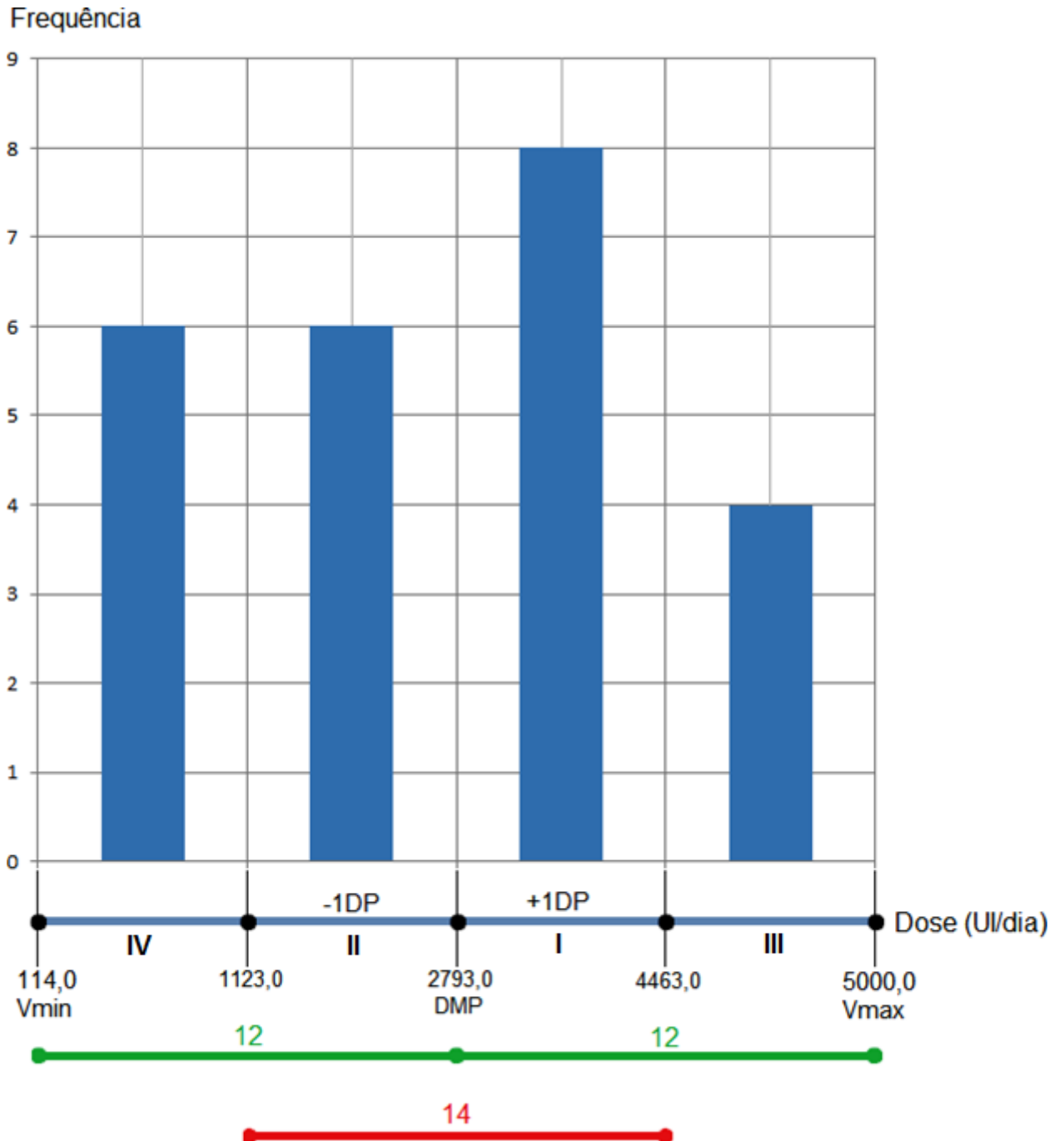
Na análise e interpretação dos resultados dessa revisão foi observado que a vasta maioria das publicações iniciaram a suplementação com vitamina D no segundo trimestre gestacional, período que varia da décima quarta até a vigésima sexta semana de gravidez, englobando um subtotal de 19 estudos dos 24 analisados (79,2%). Faz-se necessário ressaltar, no entanto, que apesar da existência clara dessa tendência, não se caracterizou como objetivo central, em nenhuma das publicações revisadas, definir um trimestre ideal de início da suplementação gestacional com vitamina D, podendo esse achado, portanto, representar apenas uma casualidade estatística.

A partir da observação estatística do banco de dados reunido, foram aferidas informações importantes. O estudo que aplicou a menor dose em seu ensaio de suplementação gestacional de vitamina D foi Hanieh et al. (2014), utilizando a dose de 114UI/dia. A maior dose, 5000UI/dia, foi encontrada quatro ensaios, Yap et al. (2014); Roth et al. (2013); Raquib et al. (2014) e Harrington et al. (2014). Apesar desse grande intervalo entre a maior e a menor dose aplicada, a junção de dados como a dose média ponderada (2793UI/dia) e o desvio padrão da amostra (1670UI/dia) permite observar que 58,33% da amostra revisada encontra-se em um intervalo de $\pm 1DP$ da DMP, enquanto 100% da amostra encontra-se em um intervalo de $\pm 2DP$ da DMP.

Esses achados permitem agregar uma confiabilidade estatística aos nossos dados, uma vez que a distribuição da nossa amostra se aproxima de uma distribuição normal, possibilitando a construção de faixas terapêuticas de suplementação que suprissem o objetivo dessa Revisão Sistemática da Literatura.

Essa análise está resumida na Figura 4, na próxima página, que representa uma adaptação do histograma de frequências absolutas descrito na Figura 3 com a adição de faixas de distribuição das frequências das doses suplementadas nos estudos.

Figura 4 - Histograma de frequências absolutas das doses de vitamina D suplementadas nas publicações revisadas com intervalos de doses



LEGENDA: DMP – dose média ponderada; DP – desvio padrão da amostra; Vmin – dose mínima encontrada nos estudos revisados; Vmax – dose máxima encontrada nos estudos revisados; *Os valores percentuais foram arredondados para apenas valores absolutos.

Interpretando esse gráfico, pode ser notado que existem 12 estudos que utilizaram doses menores que a dose média ponderada (junção dos intervalos II e IV) e outros 12 com doses superiores à DMP (junção dos intervalos I e III). Enquanto isso, a junção única de dois intervalos que reuniu a maior quantidade de publicações foi, precisamente, o intervalo maior que vai de -1 desvio padrão da média ponderada até +1 desvio padrão da média ponderada (junção dos intervalos I e II), incluindo 14 artigos (equivalente a 58,33% da amostra).

Dessa forma, apesar de não existir uma clara preponderância de nenhum intervalo em relação aos demais (fato que indica, indiretamente – já que em todos os estudos selecionados a conclusão final das intervenções empregadas mostrou vantagens em se suplementar vitamina D durante a gestação – que repor vitamina D apresenta benefícios para o binômio materno-fetal inclusive em doses mínimas, como 114UI/dia), o gradiente que une os intervalos I e II, ou seja, uma dose aproximada de 1120UI/dia à 4460UI/dia, pode representar uma faixa segura e preferencial para a suplementação gestacional de vitamina D.

Esse achado é concordante com as conclusões de várias das publicações revisadas que se propuseram a comparar a efetividade de doses diferentes de vitamina D, como Zerofsky et al. (2016); Dawodu et al. (2013) e Yu et al. (2015). Em todos esses estudos, as comparações mostraram que a dose preferencial a ser aplicada em uma eventual reposição gestacional de vitamina D, encontra-se dentro dos intervalos I e II (1120-4460UI/dia), faixa que definimos como preferencial nessa revisão sistemática.

É importante explicitar, entretanto, que a dosagem dos níveis séricos maternos ou fetais de 25(OH)D não representou um ponto central nessa revisão. Esse fato se deu porque somente uma porção das publicações analisadas apresentava como parâmetro de avaliação principal, acerca da eficácia da reposição de vitamina D proposta, a dosagem e manutenção de níveis séricos de 25(OH)D durante a gestação (estudos como Grant et al. (2014) e Shakiba et al. (2013), estabeleciam como parâmetro de sucesso na reposição valores acima de 20ng/mL de 25(OH)D em recém-nascidos e em mulheres ao final da gestação). Outros estudos se baseavam em parâmetros distintos, como: perfil metabólico dos neonatos – Blighe et al. (2017), desenvolvimento ósseo dos recém-nascidos e infantes – Roth et al. (2013) e efeitos na regulação imune dos neonatos – Raquib et al. (2014) e Zerofsky et al. (2016). Dessa maneira, adotar como ponto central ou

estabelecer níveis séricos ideais para a dosagem de 25(OH)D não consistiu em um objetivo dessa Revisão Sistemática da Literatura, justamente por essa disparidade nos parâmetros de avaliação das diferentes publicações revisadas.

8 CONCLUSÃO

Diante do exposto, é seguro afirmar que suplementar vitamina D para gestantes, em uma dose entre 1120 e 4460UI diárias, iniciando no segundo trimestre gestacional (às 14 semanas), pode representar uma intervenção favorável para o desenvolvimento do binômio materno-fetal.

Porém, o fato da maioria das publicações ter aplicado uma intervenção que se iniciou no segundo trimestre pode representar apenas uma casualidade, pois esses estudos não tinham como objetivo avaliar o melhor trimestre de início para suplementações com vitamina D. Faz-se necessário que se desenvolvam mais ensaios que tenham como objetivo específico avaliar o período ideal para o início da suplementação gestacional de vitamina D.

9 REFERÊNCIAS

ACOG. **Vitamin D: screening and supplementation during pregnancy. Comitee Opinion No. 495.** American College of Obstetricians and Gynecologists, volume 118, p. 197-19. jul. 2011 (reafirmado em 2017).

ASEMI, Z. et al. **Effects of vitamin D supplementation on glucose metabolism, lipid concentrations, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: a double-blind randomized controlled clinical trial.** The American Journal of Clinical Nutrition, volume 98, número 6, p.1425-1432. 1 dez. 2013.

ASEMI, Z. et al. **Favorable Effects of Vitamin D Supplementation on Pregnancy Outcomes in Gestational Diabetes: A Double Blind Randomized Controlled Clinical Trial.** Hormone and Metabolic Research, volume 47, número 8, p. 565-570. jul. 2015.

BARKER, M. et al. **The relationship between maternal self-efficacy, compliance and outcome in a trial of vitamin D supplementation in pregnancy.** Osteoporosis International Journal, volume 28, número 1, p. 77-84. jan. 2017.

BENNETT, S.E. et al. **Maternal Vitamin D Status in Type 1 Diabetic Pregnancy: Impact on Neonatal Vitamin D Status and Association with Maternal Glycemic Control.** PLoS ONE, volume 8, número 9, p.09. 3 set. 2013.

BLIGHE, K. et al. **Vitamin D prenatal programming of childhood metabolomics profiles at age 3Y.** The American Journal of Clinical Nutrition, volume 106, número 4, p. 1092-1099. out. 2017.

BUKHARY, N.B.I. et al. **Risk factors for antenatal hypovitaminosis D in an urban district in Malaysia.** BMC Pregnancy and Childbirth, volume 16, p. 156, 13 jul. 2016.

CHAKHTOURA, M. et al. **Effect of vitamin D replacement on maternal and neonatal outcomes: a randomized controlled trial in pregnant women with hypovitaminosis D - A protocol.** BMJ Journal, volume 6, número 3. fev. 2016.

DAWODU, A. et al. **Randomized Controlled Trial (RCT) of Vitamin D Supplementation in Pregnancy in a Population with Endemic Vitamin D Deficiency.** The Journal of Clinical and Endocrinology and Metabolism, volume 98, número 6, p. 2337-2346. jun. 2013.

DE-REGIL et al. **Vitamin D supplementation for women during pregnancy.** São Paulo Medical Journal, volume 134, número 3, p. 274-275. mai 2016.

FINKELSTEIN, J.L. et al. **Predictors of anemia and iron deficiency in HIV-infected pregnant women in Tanzania: a potential role for vitamin D and parasitic infections.** Health and Nutrition, volume 15, número 05, p. 928-937. mai. 2012.

FIROUZABADI, Z. D. et al. **Therapeutic effects of calcium & vitamin D supplementation in women with PCOS.** *Complementary Therapies in Clinical Practice*, volume 18, número 2, p. 85-88. mai. 2012.

GRANT, C.C. et al. **Vitamin D During Pregnancy and Infancy and Infant Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration.** *Pediatrics Journal*, volume 133, número 01, p. 143-153. jan. 2014.

GRIFFITHS, M. et al. **Effects of Pre-Natal Vitamin D Supplementation with Partial Correction of Vitamin D Deficiency on Early Life Healthcare Utilization: A Randomized Controlled Trial.** *PLoS One*, volume 10, número 12. 23 dez. 2015.

HANIEH, S. et al. **Maternal Vitamin D Status and Infant Outcomes in Rural Vietnam: A Prospective Cohort Study.** *PLoS One*, volume 9, número 6. 26 jun. 2014.

HARRINGTON, J. et al. **Vitamin D and fetal–neonatal calcium homeostasis: findings from a randomized controlled trial of high-dose antenatal vitamin D supplementation.** *Pediatric Research - Clinical Investigation*, volume 76, número 3, p. 302-309. 17 jun. 2014.

HARVEY, N.C. et al. **MAVIDOS Maternal Vitamin D Osteoporosis Study: study protocol for a randomized controlled trial - The MAVIDOS Study Group.** *TRIALS Journal*, volume 13, número 13. 7 fev. 2012.

HOLICK, M.F. et al. **Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline.** *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, volume 96, número 7, p. 1911-1930. 6 jun. 2011.

HOLICK, M.F. et al. **Vitamin D deficiency.** *The New England Journal of Medicine*, volume 357, número 3, p. 266-281. 19 jul. 2007.

HOSSAIN, N. et al. **Obstetric and neonatal outcomes of maternal vitamin D supplementation: Results of an open label randomized controlled trial of antenatal vitamin D supplementation in Pakistani women.** *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, volume 99, número 07, p. 2448-2455. 13 set. 2013.

KALRA, P. et al. **Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on neonatal mineral homeostasis and anthropometry of the newborn and infant.** *British Journal of Nutrition*, volume 108, p. 1052-1058. 3 jan. 2012.

KAUSHAL, M. et al. **Vitamin D in pregnancy: a metabolic outlook.** *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, volume 17, número 1, p. 76-82, 17 jan. 2013.

KOVACS, C.S. et al. **Maternal-Fetal Calcium and Bone Metabolism During Pregnancy, Puerperium, and Lactation.** *Endocrine Reviews*, volume 18, número 6, p. 832-872. 1 dez. 1997.

LITONJUA, A. A. et al. **Effect of Prenatal Supplementation With Vitamin D on Asthma or Recurrent Wheezing in Offspring by Age 3 Years - The VDAART Randomized Clinical Trial.** JAMA Journal, volume 315, número 04, p. 362-370. 26 jan. 2016.

MAEDA, S.S. et al. **Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D.** Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, volume 58, número 5, p. 411-433. jul. 2014.

MARCH, K.M. 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.** The American Journal of Clinical Nutrition, volume 102, número 2, p. 402-410. 1 ago. 2015.

METHA, S. et al. **Lipid-soluble vitamins A, D, and E in HIV-infected pregnant women in Tanzania.** European Journal of Clinical Nutrition, volume 64, p. 808-817. 2 jun. 2010.

MOLLER, U.K. et al. **Changes in calcitropic hormones, bone markers and insulin-like growth factor I (IGF-I) during pregnancy and postpartum: a controlled cohort study.** International Journal of Osteoporosis, volume 24, número 4, p. 1307–1320. abr. 2013.

MOON, R.J. et al. **Response to Antenatal Cholecalciferol Supplementation Is Associated With Common Vitamin D–Related Genetic Variants.** JCEM The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, volume 102, número 8, p. 2941-2949. 29 mai. 2017.

MULLIGAN, M.L. et al. **Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation.** American Journal Obstetrics and Gynecology, volume 202, número 5, p. 429. mai. 2010.

MUTLU, G.Y. et al. **Evaluation of Vitamin D Supplementation Doses during Pregnancy in a Population at High Risk for Deficiency.** Hormone Research in Paediatrics Journal, volume 81, p. 402-408. 3 abr. 2014.

QUERIDO, A.C.C.M. et al. **Implicações maternas e fetais da hipovitaminose D no período gestacional: uma revisão de literatura.** Revista de Patologia do Tocantins, volume 4, número 4, p.73-80. dez. 2017.

RAQUIB, R. et al. **Prenatal vitamin D3 supplementation suppresses LL-37 peptide expression in ex vivo activated neonatal macrophages but not their killing capacity.** British Journal of Nutrition, volume 112, p. 908-915. 4 ago. 2012.

RODDA, C.P. et al. **Maternal vitamin D supplementation during pregnancy prevents vitamin D deficiency in the newborn: an open-label randomized controlled trial gestation and continued in lactation.** Clinical Endocrinology Journal, volume 83, número 3. 2 mar. 2015.

ROSS, A.C. et al. **The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know**. JCEM The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. volume 96, número 1, p.53-58. 30 nov. 2010

ROTH, D.E. et al. **Maternal vitamin D supplementation during pregnancy and lactation to promote infant growth in Dhaka, Bangladesh (MDIG trial): study protocol for a randomized controlled trial**. TRIALS Journal, 13 ago. 2013.

ROTH, D.E. et al. **Maternal Vitamin D3 Supplementation during the Third Trimester of Pregnancy: Effects on Infant Growth in a Longitudinal Follow-Up Study in Bangladesh**. The Journal of Pediatrics, volume 163, p. 1605-1611. 2013.

ROTH, D.E. et al. **Pharmacokinetics of a single oral dose of vitamin D3 (70,000 IU) in pregnant and non-pregnant women**. Nutritional Journal, volume 114, número 11. 2012.

SABLOK, A. et al. **Supplementation of vitamin D in pregnancy and its correlation with feto-maternal outcome**. Clinical Endocrinology Journal. 14 fev. 2015.

SAHU, M. et al. **Vitamin D replacement in pregnant women in rural north India: a pilot study**. European Journal of Clinical Nutrition, volume 63, número 9 p. 1157–1159. 20 mai. 2009.

SARAF, R. et al. **Global summary of maternal and newborn vitamin D status – a systematic review**. Maternal and Child Nutrition, volume 12, número 4, p. 647-668. 15 set. 2015.

SCHULZ, E.V. et al. **Maternal vitamin D sufficiency and reduced placental gene expression in angiogenic biomarkers related to comorbidities of pregnancy**. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, volume 173, p. 273-279. 4 ago. 2016.

SHAKIBA, M. et al. **Comparison of two regimens of vitamin D supplementation for vitamin D-deficient neonates**. Singapore Medical Journal, volume 55, número 5, p 266-270. 2014.

SHAKIBA, M. et al. **Vitamin D requirement in pregnancy to prevent deficiency in neonates: a randomised trial**. Singapore Medical Journal, volume 54, número 5, p 285-288. 2013.

SUDFELD, C.R. et al. **Effect of maternal vitamin D3 supplementation on maternal health, birth outcomes, and infant growth among HIV-infected Tanzanian pregnant women: study protocol for a randomized controlled trial**. TRIALS Journal, volume 18, p. 411. 2017.

URRUTIA-PEREIRA M. et al. **Vitamin D deficiency in pregnancy and its impact on the fetus, the newborn and in childhood**. Revista Paulista de Pediatria, São Paulo, volume 33, número 1, p. 104-113. mar. 2015.

UUSH, T. et al. **Prevalence of classic signs and symptoms of rickets and vitamin D deficiency in Mongolian children and women.** Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, volume 136, p. 207-210. 2013.

WALL, C.R. et al. **Vitamin D activity of breast milk in women randomly assigned to vitamin D3 supplementation during pregnancy.** The American Journal of Clinical Nutrition, volume 103, p. 382-388. 2016.

WEBSKY, K.V. et al. **Impact of vitamin D on pregnancy -related disorders and on off spring outcome.** Journal Steroid Biochemistry and Molecular Biology, p. 51-64, jun. 208.

WEI, W. et al. **Bone mineral density during pregnancy in women participating in a randomized controlled trial of vitamin D supplementation.** American Society for Nutrition Journal. 20 set. 2017.

YAP, C. et al. **Vitamin D Supplementation and the Effects on Glucose Metabolism During Pregnancy: A Randomized Controlled Trial.** Diabetes Care Journal, volume 37, p. 1837-1844. jul. 2014.

YEOW, T.P. et al. **Impact of Vitamin D Replacement on Markers of Glucose Metabolism and Cardio-Metabolic Risk in Women with Former Gestational Diabetes--A Double-Blind, Randomized Controlled Trial.** PLoS One, volume 10, número 6. 9 jun. 2015.

YU, C.K.H. et al. **Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy.** Clinical Endocrinology Journal, volume 70, número 05, p. 685-690. mai. 2009.

ZEROFSKY, M.S. et al. **Daily Cholecalciferol Supplementation during Pregnancy Alters Markers of Regulatory Immunity, Inflammation, and Clinical Outcomes in a Randomized Controlled Trial.** The Journal of Nutrition, volume 146, número 11, p. 2388-2397. 1 nov. 2016.

10 ANEXOS

APÊNDICE I – Formulário de sistematização dos dados das publicações

1 Características gerais das publicações em análise

1.1 Estudo e Ano de publicação;

1.2 Tipo de Estudo.

2 Características específicas das publicações em análise

2.1 Quantidade total de indivíduos;

2.2 Trimestre de início da intervenção de suplementação gestacional de vitamina D;

2.3 Dose de Vitamina D utilizada na suplementação, convertida em UI/dia (dose concluída como a mais benéfica para o par mãe-conceito na análise da publicação).