

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

# Promoção e Proteção da Saúde da Mulher 2023/2

Porto Alegre 2024  
UFRGS

## **Suplementação de vitamina D e desfechos adversos da gestação: uma revisão sistemática com meta-análise**

*Letícia Abreu Freire  
Letícia de Paula e Souza  
Luís Eduardo de Mello Maronez  
Pedro Rodrigues Vidor  
Otavio Schuster  
Zaira Iwana Teston  
Laura Fink Wayerbacher  
Maria Lúcia da Rocha Oppermann*

Os efeitos da vitamina D e a sua função vêm atraindo a atenção de diversos especialistas ao longo dos anos. Em 1931 a estrutura da vitamina D foi descoberta, e posteriormente a sua estrutura determinada por meios sintéticos (1). A vitamina D<sub>3</sub> é um pró-hormônio produzido na pele através da irradiação ultravioleta do 7-hidroxicolesterol, que posteriormente é metabolizado no fígado em 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> e depois nos rins em 1-alfa-25-di-hidroxivitamina D<sub>3</sub> (sua forma ativa), através da enzima 1-alfa-hidroxilase (CYP27B1). A 1-alfa-25-di-hidroxivitamina D<sub>3</sub>, forma hormonal da vitamina D, atua através de um único receptor de vitamina D (VDR), expresso quase em todas as células nucleadas (2). Através do VDR, o hormônio da vitamina D desempenha diversas funções no corpo, sendo a principal delas ligada às concentrações séricas de cálcio.

Além das funções ligadas à regulação da calcemia, tem crescido o interesse em investigar as ações da vitamina D e o impacto dos seus níveis na prevenção de efeitos adversos durante a gestação. O baixo nível de vitamina D durante o período gestacional pode gerar consequências como pré-eclâmpsia, aumento do risco de diabetes gestacional e bebês pequenos para idade gestacional, conforme demonstrado pela metanálise de 31 estudos em que níveis séricos insuficientes de 25-hidroxivitamina D foram associados a esses desfechos (3). No entanto, os estudos incluídos na metanálise citada, e a ausência de uma relação dose-resposta entre os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D e as complicações, levantam dúvidas acerca dos desfechos obtidos no estudo.

O número de estudos que analisam os efeitos dos níveis séricos e a suplementação de vitamina D no período perinatal e pós-parto vem aumentando ao longo dos anos. Todavia, os resultados obtidos até o momento são conflitantes, com alguns demonstrando redução do risco do nascimento de bebês pequenos para idade gestacional ou com baixo peso após suplementação de vitamina D, porém todos apresentam erros metodológicos (4-6). Logo, é importante a realização de uma revisão ampla das evidências existentes, a fim de verificar os efeitos da suplementação de vitamina D no período perinatal e na morbidade dos descendentes.

Esta revisão sistemática possui por objetivo revisar ensaios clínicos randomizados que avaliaram os efeitos da suplementação da vitamina D e a prevenção de desfechos adversos no período periparto da vida materna e neonatal, como: prevenção de pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, depressão, baixo peso ao nascer e parto pré-termo.

## MÉTODOS

O protocolo buscou aplicar as recomendações Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) sempre que possível (7), conforme descrito a seguir. As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed e Web of Science abrangendo estudos publicados até o dia 9 de janeiro de 2024. Os termos de busca incluíram combinações de palavras-chave relacionadas à suplementação de vitamina D, gestação e desfechos adversos.

Palavras-chave PubMed:

(Vitamin D[mh] OR Vitamin D[tiab] OR Vitamin D Deficiency[mh] OR Vitamin D Deficienc\*[tiab]) AND (Pregnancy Complications[mh] OR Adverse Birth Outcome\*[tiab] OR Pregnancy complication\*[tiab] OR Pregnancy outcome[mh] OR Pregnancy Outcome\*[tiab]) AND "Randomized Controlled Trial" [Publication Type]

Palavras-chave Web of Science:

TS=("Vitamin D\*") AND TS=("complicated pregnanc\*" OR "complication during pregnancy" OR "complications during pregnancy" OR "complications related to pregnancy" OR "gestational complication\*" OR "pregnancy complication\*" OR "pregnancy-associated complication\*" OR "pregnancy-related complication\*" OR "birth outcome\*" OR "obstetric outcome\*" OR "pregnancy outcome\*") AND TS=("randomized controlled trial" OR "RCT")

## Seleção de estudos e extração de dados

Dois revisores independentes realizaram a seleção dos estudos e a extração dos dados. Qualquer divergência foi resolvida por consulta a um terceiro revisor. Os processos foram feitos de forma cegada por meio do aplicativo de revisões sistemáticas Rayyan (8).

Critérios de exclusão de artigos na etapa de rastreamento:

1. Duplicatas devido ao uso de mais de uma base de dados
2. Artigos retratados ou em análise
3. Tema errado
4. Idioma errado (se o artigo não é em inglês)
5. Intervenção ou comparação errada (incluindo se a vitamina D é administrada junto a outro medicamento ou a mudança de estilo de vida ou se não é comparada com placebo)
7. Desfechos errados (se não avalia eventos adversos na gravidez)
8. População errada (se a população inclui exclusivamente algum grupo de doentes crônicos)
9. Tipo de publicação errado (resumos, revisões e editoriais não foram incluídos, apenas artigos com dados originais e inéditos)
10. Desenho de estudo errado (caso não seja um ensaio clínico randomizado)

Foram extraídos dados relacionados às características do estudo (autor, ano de publicação, características da população estudada, intervenção, doses e com o que estava sendo comparado) e dados sobre desfechos de interesse (medida de efeito, intervalo de confiança e desvio padrão). A extração se deu com um único revisor por artigo, sem duplicatas.

*Desfechos de interesse:*

Saúde materna:

- Pré-eclâmpsia
- Diabetes gestacional
- Depressão pós-parto

*Saúde do feto e do recém-nascido:*

- Peso ao nascer
- Parto pré-termo

As informações foram registradas online em uma tabela padronizada no aplicativo Planilhas Google. O risco de viés (9) dos ensaios clínicos randomizados foi avaliado pelos revisores durante a leitura completa dos artigos e a extração de dados.

## **Meta-análise**

Para os desfechos em que foram relatados dados suficientes e comparáveis em pelo menos três artigos diferentes, realizou-se a meta-análise utilizando o modelo de efeitos aleatórios. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada pela estatística  $I^2$ . Quando os estudos incluíam grupos com diferentes doses de vitamina D, foi utilizado apenas o grupo com a maior dose.

## **Análise estatística**

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software R Studio, versão Versão 2023.09.0+463 (Posit Software, 2022) com os pacotes "meta", "metasens" e "metafor" (10). Os

gráficos foram gerados em inglês conforme o pacote e traduzidos para o português posteriormente. Foi estabelecido como nível de significância de  $p < 0,05$ . Os valores passíveis de representação em risco relativo foram utilizados dessa maneira, enquanto variáveis contínuas (peso ao nascer) foram analisadas a partir da diferença média entre os valores.

## RESULTADOS

A etapa de rastreamento a partir dos resumos resultou em 164 entradas, das quais 44 foram selecionadas para a análise do texto na íntegra. Dessas, 5 tinham dados sobre os desfechos de interesse, dentre os quais alguns incluíam dados sobre mais de um desfecho de interesse: 3 sobre diabetes gestacional; 3 sobre parto pré-termo; 4 sobre peso ao nascer. Não havia dados suficientes para análise sobre pré-eclâmpsia e sobre depressão pós-parto dentro do desenho de estudo pretendido. O fluxograma completo está evidenciado na figura 1.

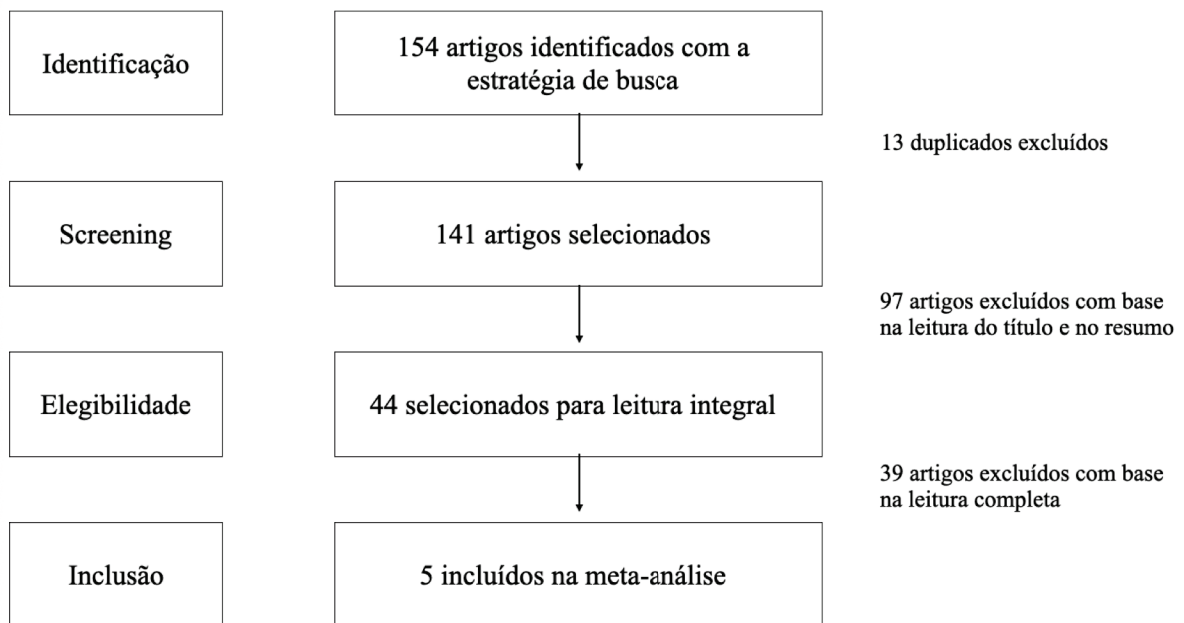


Figura 1. Fluxograma de inclusão e exclusão de artigos.

## Análise de risco de viés

Os artigos (11-15) foram avaliados em relação aos seguintes vieses em potencial: o relato de desfecho seletivo; ocultação de alocação; geração da sequência aleatória; desfechos incompletos; cegamento de avaliação de desfecho; outras fontes de viés. Os resultados estão sumarizados na figura 2.

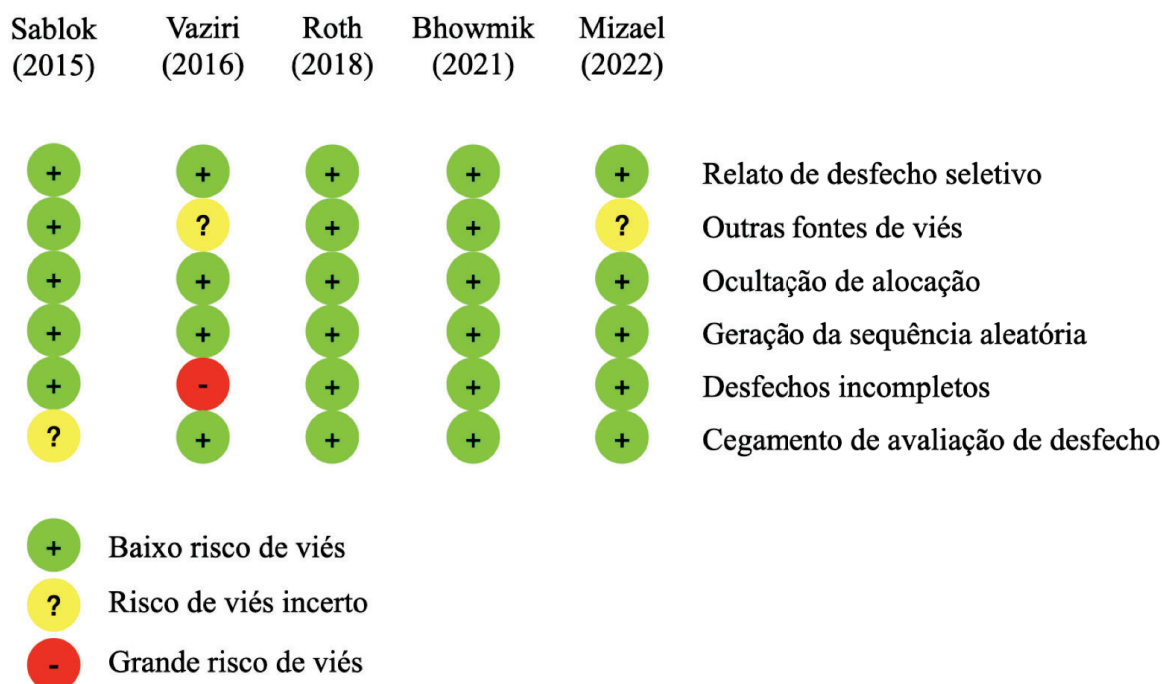


Figura 2. Análise do risco de viés.

Características das populações incluídas são sintetizadas na Tabela 1.

## Diabete gestacional

Com base nos estudos publicados até o momento, não há significância estatística que sugira que a vitamina D ofereça benefícios quanto à diabetes gestacional. O estudo com maior população, menos propenso a erro aleatório, aproxima-se do risco relativo 1. Em outras palavras, o estudo não encontrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos sobre o benefício ou malefício da intervenção. Essa conclusão é bastante previsível, visto que – apesar dos três apresentarem um RR inferiores a 1 – todos os estudos possuem intervalos de confiança muito grandes, indicando uma baixa precisão dos estudos. Logo, infere-se que o resultado global não é estatisticamente significativo e não há evidência de efeito na intervenção analisada.

Tabela 1. Síntese das principais características das populações nos estudos incluídos. Conforme a metodologia, nos estudos que incluíam mais de uma dose de vitamina D, optou-se por utilizar o dado do grupo tratado com a maior dose. No caso dos estudos escolhidos, isso se aplica a Roth (13), utilizando-se o grupo tratado no pré-natal e no pós-parto com 28.000 unidades internacionais por semana de vitamina D. NA indica dados classificados como não disponíveis durante a extração. De forma geral, os grupos foram bem distribuídos entre si. Há uma divergência notável, contudo, na idade dos grupos intervenção e controle do estudo Mirzaei (15) que parece refletir seu baixo poder estatístico, já que possui um número de indivíduos inferior aos demais estudos.

Características das populações								
Autor	Ano	País	Participantes		Idade da gestante (anos)		Idade gestacional de nascimento (semanas)	
			Intervenção	Controle	Intervenção	Controle	Intervenção	Controle
<u>Bhowmik</u>	2021	Bangladesh	384	364	22,41	22,63	38,9	38,9
<u>Mirzaei</u>	2022	Irã	44	44	25,63	27,54	NA	NA
<u>Roth</u>	2018	Bangladesh	260	259	23	23	39,1	39,1
<u>Sablok</u>	2015	Índia	108	57	NA	NA	NA	NA
<u>Vaziri</u>	2016	Irã	62	65	26,82	26	38,76	39,19

Ademais, nota-se não haver significância estatística em relação à heterogeneidade. Isso reflete os resultados, uma vez que todos eles têm intervalo de confiança que inclui a razão 1, isto é, aceitam a hipótese nula (Figura 3).

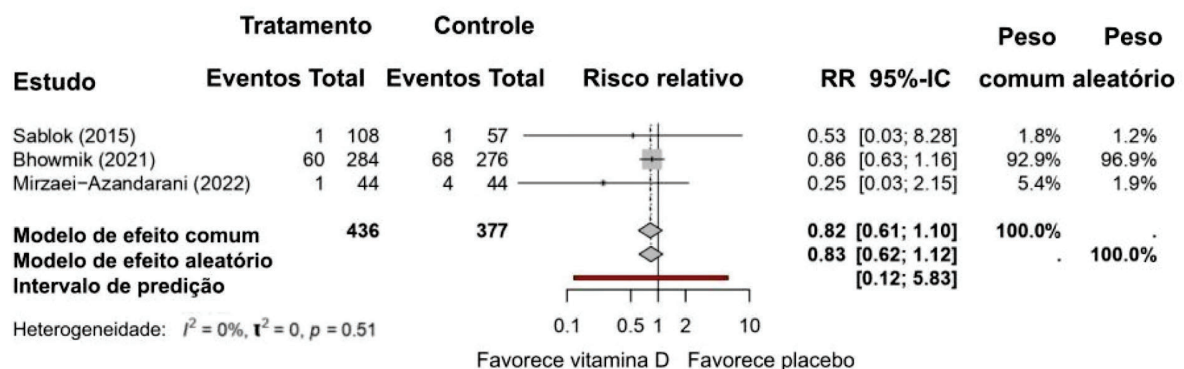


Figura 3. Sumário dos dados de diabetes gestacional.

## Parto pré-termo

Apesar de medidas de efeito conflitantes, dois dos três estudos analisados não possuem diferença estatisticamente



significativa entre os benefícios ou malefícios da intervenção. Logo, não há significância da intervenção em relação ao controle para que se atinja o desfecho, de modo que seria previsível inferir a irrelevância da vitamina D nesse desfecho. Conforme esperado, esse também é o resultado obtido na análise.

Observa-se uma tendência à significância (p-value = 0.08) quanto à heterogeneidade, o que corrobora com a visualização gráfica dos três estudos com poder estatístico relativamente semelhante, tendo encontrado diferentes resultados. Tal achado pode apontar para uma diferença oriunda de características clínicas das populações. Ainda assim, reforça a necessidade da realização de estudos maiores e com menor risco de viés.

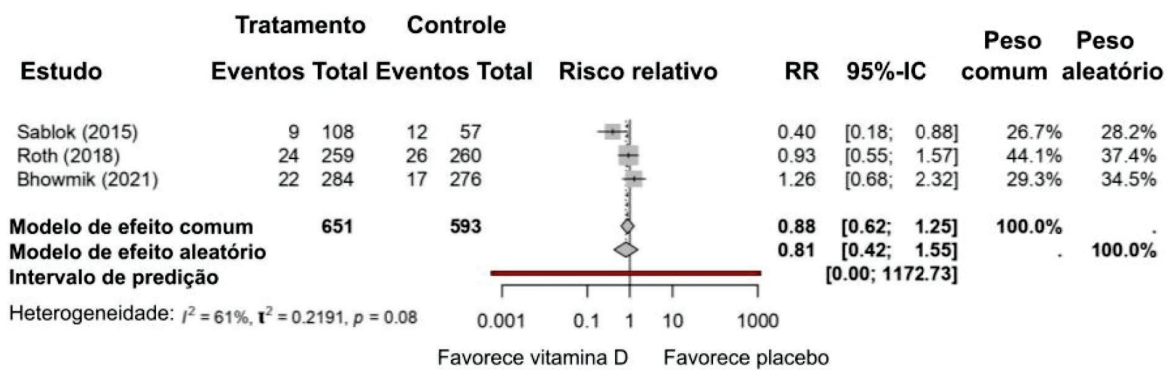


Figura 4. Sumário dos dados sobre parto pré-termo.

## Peso ao nascer

Não há efeito da vitamina D sobre o peso do recém-nascido. Dados que poderiam favorecer a causalidade quanto ao aumento ou redução do peso são aqueles com os menores pesos na análise estatística, representando as menores populações. Por conseguinte, são os mais propensos a erros do tipo alfa devido à aleatoriedade. Nota-se que os estudos com maior número de participantes se aproximam da linha zero.

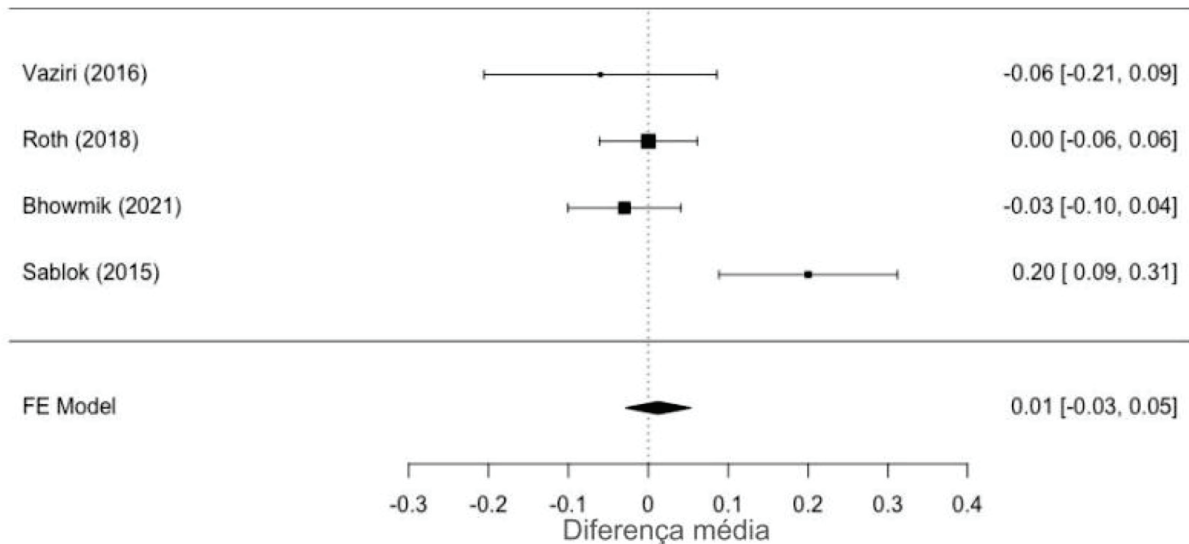


Figura 5. Sumário dos dados de peso ao nascer. Por se tratar de uma variável contínua e não da ocorrência de eventos, foi contabilizada a diferença média para esse dado. Dessa maneira, considera-se o 0 como o resultado mais favorável à hipótese nula, e não o 1, como nos riscos relativos das análises anteriores.

## Teste de Egger

Para medidas de efeito apresentadas como risco relativo, uma análise estatística adicional foi realizada para avaliar o risco de viés dos dados, conforme o método proposto por Egger (16). Os resultados estão na figura 6. Em suma, o funnel plot reforça ser extremamente improvável o benefício da vitamina D sobre os desfechos analisados, sugerindo que os tamanhos de efeito encontrados pelos artigos sejam fruto de erro aleatório e vieses.

## CONCLUSÃO

Este artigo fornece uma síntese abrangente dos efeitos adversos da suplementação de vitamina D durante a gestação, baseada em uma revisão sistemática rigorosa e uma meta-análise dos dados disponíveis na literatura atual. Os resultados desta revisão podem contribuir para orientar práticas clínicas e políticas de saúde relacionadas à suplementação de vitamina D em gestantes. Nesse sentido, fica demonstrado que os dados até o momento não evidenciam vantagens dessa prática em nenhum dos desfechos analisados. Contudo, salienta-se que ensaios clínicos randomizados de maior porte são necessários para uma resposta definitiva quanto à hipótese conceitual.

## Limitações do estudo

As limitações potenciais deste estudo incluem o baixo poder estatístico dos estudos, compostos por pequenas e médias populações. Salienta-se a relativa fragilidade produção acadêmico-científica sobre o tema até o momento, evidenciada pela amplitude dos intervalos de confiança e pelo conflito de resultados nos estudos analisados. Além disso, a escassez de dados disponíveis se apresenta como um importante obstáculo, uma vez que os métodos estatísticos estão limitados às informações disponíveis para análise.

## Referências

- (1) DELUCA, H. F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 80, n. 6, p. 1689S1696S, 1 dez. 2004.
- (2) Roger Bouillon, Geert Carmeliet, Lieve Verlinden, Evelyne van Etten, Annemieke Verstuyf, Hilary F. Luderer, et al. Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice. *Endocrine Reviews*, Volume 29, Issue 6, 1 October 2008, Pages 726–776, <https://doi.org/10.1210/er.2008-0004>
- (3) Fariba Aghajafari, Tharsiya Nagulesapillai, Paul E Ronksley, Suzanne C Tough, Maeve O’Beirne, Doreen M Rabi. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 26 de março de 2013: 346: f1169. doi: 10.1136/bmj.f1169
- (4) Bi WG, Nuyt AM, Weiler H, Leduc L, Santamaria C, Wei SQ. Association Between Vitamin D Supplementation During Pregnancy and Offspring Growth, Morbidity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2018;172(7):635–645. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.0302.
- (5) Daniel E Roth, Michael Leung, Elnathan Mesfin, Huma Qamar, Jessica Watterworth, Eszter Papp. Vitamin D supplementation during pregnancy: state of the evidence from a systematic review of randomised trials. *BMJ* 2017 ; 359 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j5237> (publicado em 29 de novembro de 2017).
- (6) Palacios C, Kostiuik LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 7. Art. No.: CD008873. DOI: 10.1002/14651858.CD008873.pub4. Accessed 05 February 2024.
- (7) Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. Mar 29 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
- (8) Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4. PMID: 27919275; PMCID: PMC5139140.
- (9) Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. Aug 28 2019;366:l4898. doi:10.1136/bmj.l4898

- (10) Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evid Based Ment Health*. 2019 Nov;22(4):153-160. doi: 10.1136/ebmental-2019-300117. Epub 2019 Sep 28. PMID: 31563865; PMCID: PMC10231495.
- (11) Sablok A, Batra A, Thariani K, Batra A, Bharti R, Aggarwal AR, Kabi BC, Chellani H. Supplementation of vitamin D in pregnancy and its correlation with feto-maternal outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Oct;83(4):536-41. doi: 10.1111/cen.12751. Epub 2015 Mar 9. PMID: 25683660.
- (12) 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 Dec;103:61-68. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.07.011. Epub 2016 Aug 9. PMID: 27513714.
- (13) Roth DE, Morris SK, Zlotkin S, Gernand AD, Ahmed T, Shanta SS, Papp E, Korsiak J, Shi J, Islam MM, Jahan I, Keya FK, Willan AR, Weksberg R, Mohsin M, Rahman QS, Shah PS, Murphy KE, Stimec J, Pell LG, Qamar H, Al Mahmud A. Vitamin D Supplementation in Pregnancy and Lactation and Infant Growth. *N Engl J Med*. 2018 Aug 9;379(6):535-546. doi: 10.1056/NEJMoa1800927. Erratum in: *N Engl J Med*. 2021 Oct 28;385(18):1728. PMID: 30089075; PMCID: PMC6004541.
- (14) Bhowmik B, Siddiquee T, Mdala I, Quamrun Nesa L, Jahan Shelly S, Hassan Z, Moreira NCDV, Jahan I, Azad Khan AK, Hitman GA, Hussain A. Vitamin D3 and B12 supplementation in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Apr;174:108728. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108728. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33662489.
- (15) Mirzaei-Azandaryani Z, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Shaseb E, Abbasalizadeh S, Mirghafourvand M. Effects of vitamin D on insulin resistance and fasting blood glucose in pregnant women with insufficient or deficient vitamin D: a randomized, placebo-controlled trial. *BMC Endocr Disord*. 2022 Oct 20;22(1):254. doi: 10.1186/s12902-022-01159-4. PMID: 36266683; PMCID: PMC9585796.
- (16) Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997 Sep 13;315(7109):629-34. doi: 10.1136/bmj.315.7109.629. PMID: 9310563; PMCID: PMC2127453.
- (17) Burgess S, Thompson SG. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method. *Eur J Epidemiol*. 2017 May;32(5):377-389. doi: 10.1007/s10654-017-0255-x. Epub 2017 May 19. Erratum in: *Eur J Epidemiol*. 2017 Jun 29;: PMID: 28527048; PMCID: PMC5506233.
- (18) Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression. *Int J Epidemiol*. 2015 Apr;44(2):512-25. doi: 10.1093/ije/dyv080. Epub 2015 Jun 6. PMID: 26050253; PMCID: PMC4469799.

## Recursos midiáticos - Suplementação de vitamina D na gestação



### SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D NA GESTAÇÃO O QUE VOCÊ PRECISA SABER?

 A Organização Mundial da Saúde sugere que você consuma alimentos ricos em vitamina D, como peixes, cogumelos, gema de ovo e fígado bovino.

 Além disso, é fundamental se expor ao sol por 15 minutos durante os períodos de sol mais fraco.

 Embora haja discussões sobre a necessidade de suplementação de vitamina D, as evidências atualmente disponíveis não são conclusivas. Se você considerar necessário, é aconselhável procurar orientação no sistema de saúde.

 É importante destacar que ainda são necessários estudos mais abrangentes para confirmar os benefícios da suplementação de vitamina D. Portanto, só tome suplementos com base em orientação médica. Esteja seguro ao seguir recomendações de profissionais de saúde para garantir o melhor cuidado possível.



Acesse o Qr code para mais informações!

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Trabalho da Disciplina de Promoção e Proteção da Saúde da Mulher - Profa. Regente: Adriani Oliveira Galão  
Orientado pela Dr<sup>a</sup> Maria Lúcia Oppermann e Laura Wayerbacher  
LETÍCIA ABREU FREIRE  
LETÍCIA DE PAULA E SOUZA  
LUÍS EDUARDO DE MELLO MARONEZ  
PEDRO RODRIGUES VIDOR  
OTAVIO SCHUSTER  
ZAIRA IWANA TESTON