

Vitamina D e morbidades obstétricas em gestantes

Vitamin D and obstetric morbidities in pregnant women

Vickie White Loureiro Souza, Maria Luiza Ferreira da Rocha
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

RESUMO

Introdução: A vitamina D participa de processos importantes da gestação, como implantação do embrião, angiogênese, inflamação e metabolismo da glicose. **Objetivos:** Correlacionar os níveis de vitamina D de gestantes com a ocorrência das principais complicações gestacionais: diabetes *mellitus* gestacional, doença hipertensiva da gestação e trabalho de parto prematuro. **Métodos:** Estudo observacional, analítico, longitudinal, prospectivo e de coorte, realizado entre abril de 2021 a abril de 2022, na Seção de Obstetrícia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", São Paulo. Foram dosados níveis de vitamina D em gestantes antes de 20 semanas e no dia do parto. De acordo com os níveis apresentados estratificaram-se grupos usando os seguintes níveis de hidróxi-vitamina D (25-OH-D): ≥ 30 -100ng/mL suficiente, ≥ 20 -<30ng/mL insuficiente e <20ng/mL: deficiente. As variáveis analisadas foram: desenvolvimento de doença hipertensiva gestacional, diabetes *mellitus* gestacional e trabalho de parto prematuro e os dados foram obtidos no prontuário eletrônico hospitalar. Além disso, avaliou-se com questionários a aderência ao tratamento, ingestão de alimentos ricos em vitamina D e exposição solar 3 vezes na semana durante a gestação e realizadas comparações. **Resultados:** O estudo incluiu 207 gestantes, das quais 31,9 % eram deficientes e 68,1% insuficientes. Aderiram ao tratamento 81,6% e 18,4% não aderiram. Entre as que suplementaram (N=169), observou-se que a vitamina D do dia do parto melhorou em 89,3% das pacientes. Das que não aderiram (N=38), 13,2% melhorou. No grupo que tratou, a exposição solar foi ausente em 61,5% e presente em 38,5%. Não houve relação estatística significativa entre aderência ao tratamento e as 49,3% pacientes que utilizaram alimentos ricos em vitamina D. Das insuficientes 84,4% melhoraram os níveis de vitamina e das deficientes somente 56,1%. Entre as que não trataram, 68,4% desenvolveram doenças e somente 33,1% das que trataram adoeceram. O diabetes *mellitus* gestacional foi observado em 44,7% das que não suplementaram e 12,4% das que suplementaram. Quanto ao risco de desenvolver doença hipertensiva gestacional em pacientes que aderiram ao tratamento, não houve diferença estatística quando se comparou ao grupo de pacientes que aderiram. **Conclusão:** Níveis reduzidos de vitamina D na gestação associaram a uma frequência maior de diabetes *mellitus* gestacional. Suplementação dessa vitamina na gravidez não influenciou o desenvolvimento de doença hipertensiva gestacional ou trabalho de parto prematuro.

Descritores: Vitamina D; Gestantes; Hipertensão Induzida pela Gravidez; Diabetes Gestacional; Trabalho de Parto Prematuro.

ABSTRACT

Introduction: Vitamin D participates in important processes of pregnancy such as embryo implantation, angiogenesis, inflammation and glucose metabolism. **Objectives:** to correlate vitamin D levels in pregnant women with the occurrence of the main gestational complications: gestational diabetes mellitus, hypertensive disease of pregnancy and premature labor. **Methods:** Observational, analytical, longitudinal, prospective and cohort study, carried out between April 2021 and April 2022, in the Obstetrics Section of the Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, São Paulo. Vitamin D levels were measured in pregnant women before 20 weeks and on the day of delivery. According to the levels presented, groups were stratified using the following levels of hydroxyl vitamin D (25-OH-D): ≥ 30 -100 ng/mL sufficient, ≥ 20 -<30 ng/mL insufficient and <20ng/m: deficient. The variables analyzed were the development of gestational diabetes mellitus, hypertensive disorders of pregnancy and preterm labor and the data were obtained from the hospital’s electronic medical system. In addition, adherence to treatment, intake of foods rich in vitamin D and sun exposure 3 times a week during pregnancy were evaluated with questionnaires and comparisons were made. **Results:** The study included 207 pregnant women, of which 31.9% were deficient and 68.1% were insufficient. 81.6% adhered to the treatment and 18.4% did not adhere. Among those who supplemented (N=169), it was observed that vitamin D on the day of delivery improved in 89.3% of patients. Of those who did not adhere (N=38), 13.2% improved. In the treated group, sun exposure was absent in 61.5% and present in 38.5%. There was no statistically significant relationship between adherence to treatment and the 49.3% patients who used foods rich in vitamin D. Of those who were insufficient, 84.4% improved their vitamin levels and of those who were deficient, only 56.1%. Among those who were not treated, 68.4% developed diseases and only 33.1% of those who were treated became ill. Gestational diabetes mellitus was observed in 44.7% of those who did not supplement and 12.4% of those who supplemented. Regarding the risk of developing gestational hypertensive disease in patients who adhered to treatment, there was no statistical difference when compared to the group of patients who adhered to treatment. **Conclusion:** reduced levels of vitamin D during pregnancy were associated with a higher frequency of gestational diabetes mellitus. Supplementation of this vitamin during pregnancy did not influence the development of gestational hypertensive disease or premature labor.

Keywords: Vitamin D; Pregnant Woman; Hypertension, Pregnancy-Induced; Diabetes, Gestational; Obstetric Labor, Premature.

Correspondência:

Vickie White Loureiro Souza
E-mail: vickie_wls@hotmail.com
Data de submissão: 10/11/2023
Data de aceite: 09/05/2024

Trabalho realizado:

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO SP.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 4º andar - Vila Clementino
- CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A vitamina D ou 25-OH-D pode estar associada a muitos processos, incluindo efeitos de diferenciação e proliferação celular, secreções hormonais, ação sobre o sistema imunológico e algumas doenças crônicas não transmissíveis. Além disso, participam da mecânica do sistema musculoesquelético e da regulação do metabolismo do cálcio, fósforo, hormônio da paratireoide (PTH) e calcitonina. É um fator necessário para o crescimento e manutenção do tecido ósseo e homeostase tanto do cálcio como do fósforo¹.

Existem duas fontes de vitamina D, uma exógena adquirida pela dieta na forma de vitamina D2 (calciferol) e D3 (colecalfiferol) e a outra pela produção endógena, que ocorre na pele mediante ação da radiação ultravioleta B (UVB) pela fotólise, que transforma o 7-deidrocolesterol em vitamina D3¹.

Na gestação, ocorrem mudanças significativas no metabolismo do cálcio e da vitamina D para atender às necessidades de mineralização óssea do feto. A gestante se adapta às necessidades do produto da concepção e aumenta a absorção de cálcio no início da gestação. Atinge o nível máximo no último trimestre. Isso ocorre com o aumento da absorção intestinal e diminuição da excreção urinária¹.

Durante a gravidez, a vitamina D participa de diversos processos importantes, tais como: implantação do embrião, angiogênese, sistema imunológico, inflamação, metabolismo da glicose entre outros. Yue, et al.² questionaram se os baixos níveis maternos de vitamina D antes de 20 semanas de gestação estariam associados a um risco aumentado de doenças hipertensivas gestacionais (DHG) como a pré-eclâmpsia e, especialmente, pré-eclâmpsia grave de início precoce. Ademais, Wetta, et al., expuseram que a ingestão de suplementos de vitamina D durante a gravidez

diminuiu o risco subsequente de pré-eclâmpsia e, também questionaram uma possível associação da deficiência de vitamina D com vaginose bacteriana, um fator de risco para trabalho de parto prematuro. Também, Yue, et al., demonstraram que níveis suficientes de vitamina D antes das 20 semanas seria um fator protetor para o desenvolvimento de diabetes mellitus gestacional²⁻⁴.

As síndromes hipertensivas que ocorrem na gestação, em especial a doença hipertensiva gestacional (DHEG), acarretam risco real e impacto significativo nos indicadores relacionados à saúde materna e infantil. Além de constituir fator causal para mortes maternas e perinatais, implica em limitações definitivas na saúde materna e graves problemas decorrentes da prematuridade iatrogênica associada, sendo a DHEG a principal causa de prematuridade eletiva no Brasil. Não existem informações precisas sobre a incidência de pré-eclâmpsia em todo o mundo, porém estima-se que ocorra entre 3,0% e 5,0% das gestações. Especificamente no Brasil, a incidência é de aproximadamente 1,5% e 0,6% de eclâmpsia⁵.

A DHEG é definida por hipertensão arterial (pressão arterial sistólica de 140 mmHg ou pressão arterial diastólica maior ou igual a 90 mmHg), diagnosticada pela primeira vez após a 20ª semana de gestação associada a um dos critérios clínicos e/ ou laboratoriais específicos de sua fisiopatologia⁵.

A implantação e o desenvolvimento anormais da placenta associados à má perfusão uteroplacentária são consideradas as principais causas de pré-eclâmpsia. A implantação anormal pode se originar da resposta do sistema imunológico materno à placenta após interrupção da tolerância imunológica durante a gravidez. Metanálises e revisões sistemáticas concluíram que uma baixa concentração sérica materna de 25-OH-

D antes de 20 semanas está associada a um risco aumentado de DHEG².

Diabetes *mellitus* gestacional (DMG), é outra doença que também pode se associar a níveis deficientes de vitamina D. É definido como intolerância à glicose diagnosticada durante a gravidez, seja por alteração da glicemia de jejum na primeira consulta de pré-natal ou no teste de tolerância oral a glicose (TOTG) realizada entre 24 e 28 semanas. A DMG é um problema em nível mundial. Segundo a Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO, 2017)⁵, nas últimas décadas, a prevalência de DMG variou de 1 a 37,7%, com média mundial de 16,2%⁶. As estimativas populacionais de frequência de hiperglicemia na gestação no Brasil são conflitantes, porém o Sistema Único de Saúde (SUS) estima que a prevalência seja de aproximadamente 18%, o que pode comprometer a qualidade de vida materna como a sobrevida do binômio materno fetal⁵⁻⁶.

As complicações neonatais relacionadas à DMG, são hiperbilirrubinemia, hipoglicemia, hipocalcemia, retardo de crescimento intrauterino, policitemia, síndrome da angústia respiratória (SAR), macrossomia e má formação. Além disso, a hiperglicemia durante a gestação também aumenta os riscos dessas crianças desenvolverem obesidade, síndrome metabólica e diabetes na vida futura⁶.

A fisiopatologia do DMG inclui resistência à insulina e/ou insuficiência relativa da mesma. Yue, et al.² demonstraram que níveis suficientes de vitamina D antes de 20 semanas de gestação reduz o risco de desenvolver intolerância à glicose e consequentemente diabetes gestacional. Além disso, relataram que a suplementação de vitamina D durante a gravidez pode reduzir a incidência de DMG^{4,6}.

O trabalho de parto prematuro (TPP) associa-se a 75% dos nascimentos antes da 37^a semana de gestação. É diagnosticado quando

ocorrem ao menos quatro contrações em 20 minutos ou oito contrações em 60 minutos associadas a dilatação cervical de no mínimo 1 cm, além de esvaecimento cervical⁷.

A cada ano, nascem 15 milhões de neonatos prematuros em todo o mundo. Desses, 1,1 milhões morrem como resultados de complicações relacionadas à idade muito precoce e ainda, em longo prazo podem sofrer graves consequências como dificuldades de aprendizagem e autismo. O trabalho de parto prematuro possui etiologia multifatorial. Embora sua fisiopatologia permaneça desconhecida, há fortes evidências de que a infecção intrauterina é um importante fator de risco⁷.

Wetta, et al.,³ questionaram se a carência de vitamina D estaria relacionada a maior prevalência de TPP, uma vez que a 1,25-dihidroxitamina D pode reduzir infecções bacterianas, principalmente vaginose bacteriana que atuaria como fator de risco para TPP.

Quando são considerados que vários estudos observacionais correlacionam a carência de vitamina D em gestantes com a ocorrência de doenças como DHEG, DMG e TPP, o presente estudo pretende avaliar os níveis séricos de vitamina D em gestantes que realizaram pré-natal no Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" (HSPE-FMO), em São Paulo e verificar possíveis correlações com o desenvolvimento de doenças durante a gestação.

Além disso, as posologias recomendadas para administração de vitamina D durante a gestação são variáveis. A organização mundial da saúde (OMS) em 2019 recomendou 200UI por dia para gestantes que apresentassem níveis inferiores à normalidade. Desde 2017 a FEBRASGO recomenda uso de doses de 4.000-6.000UI por dia, na gravidez, enquanto o departamento de saúde do Reino Unido recomendou em 2018 suplementação com 400UI por dia de vitamina D⁸⁻¹⁰.

OBJETIVO GERAL

- Correlacionar os níveis de vitamina D em gestantes com a ocorrência das seguintes complicações gestacionais: diabetes mellitus gestacional, doenças hipertensivas da gestação e trabalho de parto prematuro.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar a associação dos níveis de vitamina D e o desenvolvimento de outras comorbidades;
- Avaliar aderência ao tratamento proposto;
- Avaliar a eficácia da posologia de suplementação de vitamina D prescrita em consulta pré-natal.

MÉTODOS

Estudo observacional, analítico, longitudinal, prospectivo e de coorte, realizado entre abril de 2021 e abril de 2022, na Seção de Obstetrícia do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira” HSPE-FMO na cidade de São Paulo, em que se avaliou a correlação dos níveis de vitamina D em gestantes e a ocorrência de complicações obstétricas, além da efetividade da posologia prescrita e a aderência ao tratamento proposto.

Foram dosados os níveis de vitamina D no sangue periférico das grávidas em dois momentos: antes de 20 semanas (durante acompanhamento pré-natal) e no momento do parto. Os níveis de vitamina D na gestação foram estratificados usando os seguintes níveis de 25-OH-D: suficiente: ≥ 30 -100ng/mL, insuficiente: ≥ 20 - < 30 ng/mL, deficiente: < 20 ng/mL¹¹. Dessa forma, foram constituídos dois grupos: insuficientes e deficientes.

Para pacientes que apresentaram insuficiência ou deficiência de 25-OH-D antes de 20 semanas de idade gestacional foi prescrito pelo médico pré-natalista 2000UI / dia de vitamina D até o momento do parto, conforme

esquema recomendado pelo Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia (ACOG)¹².

As seguintes variáveis foram avaliadas:

- Avaliação da pressão arterial ao longo do acompanhamento do pré-natal, desenvolvimento de Doença Hipertensiva Gestacional;
- Diagnóstico de DMG;
- Ocorrência de trabalho de parto prematuro;
- Ocorrência de desfechos desfavoráveis no dia do parto;
- Aderência ao tratamento.

A doença hipertensiva gestacional foi definida como o surgimento de hipertensão (PA $\geq 140/90$) após 20 semanas de gravidez. O diabetes *mellitus* gestacional foi definido por glicemia de jejum na primeira consulta superior ou igual a 92 mg/dL ou quando TOTG com 75g de sobrecarga de glicose, realizado entre 24-28 semanas de gestação apresentou ao menos um valor alterado. Os parâmetros considerados foram: em jejum, maior ou igual a 92 mg/dL; maior ou igual a 180 mg/dL na 1ª hora pós prandial e maior ou igual a 153 mg/dL, na 2ª hora pós prandial. Já o trabalho de parto prematuro, foi considerado quando a gestante em idade gestacional inferior a 37 semanas, apresentou ao menos quatro contrações em 20 minutos associadas a dilatação cervical de pelo menos 1 cm além de esvaecimento cervical.

Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão incluíram todas as gestantes que:

- Realizaram pré-natal no HSPE e não apresentavam comorbidades prévias;
- Foram admitidas em trabalho de parto no Centro Obstétrico do HSPE-SP;
- Assinaram termo de consentimento informado sobre o estudo concordando em participar do estudo;
- Responderam ao questionário sobre a suplementação de vitamina D.

Critérios de não inclusão

Compreenderam os critérios de não inclusão todas as gestantes que:

- Apresentavam antecedentes de hipertensão arterial crônica, diabetes ou trabalho de parto prematuro;
- Possuíam gestações múltiplas;
- Apresentaram antecedentes de cirurgia bariátrica;
- Eram portadoras de Doença de Chron ou Retocolite ulcerativa;
- Portavam fetos com anomalias;
- Não realizaram a dosagem sérica de vitamina D antes de 20 semanas;
- Não assinaram termo de consentimento livre e esclarecido sobre o estudo (TCLE).

Conforme a aderência ao tratamento formou-se dois grupos: as pacientes que aderiram à suplementação e as que não aderiram. Entre aquelas que aderiram ao tratamento foi analisado se houve melhora dos níveis de vitamina D e se atingiram valores superiores a 30ng/mL no dia do parto. As pacientes que não apresentaram melhora foram comparadas com o grupo das pacientes que não aderiram.

No grupo das pacientes que apresentaram melhora dos níveis de vitamina D, verificaram-se a interferência de alimentação rica nesse nutriente e exposição solar três vezes na semana durante a gestação. Também foi estudada a prevalência de outros desfechos como crescimento intrauterino restrito, colestase gravídica, COVID, hipotireoidismo, mecônio, placenta previa, pielonefrite e polidrâmio. O mesmo foi realizado no grupo das pacientes que não apresentaram melhora na 2ª dosagem de vitamina D e feita uma comparação.

Todos os dados de anamnese, exame físico, desfechos obstétricos foram obtidos

de prontuário médico eletrônico, via sistema online "MV". No momento da internação para o parto, verificou-se a adesão ao tratamento.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa sob CAAEE nº 4780221.9.000.45463 da Plataforma Brasil. As pacientes não foram identificadas de modo a respeitar sua privacidade e o sigilo das informações obtidas e analisadas.

A análise estatística foi realizada através da tabulação dos dados no programa Excel Office 2010 e utilizados os softwares SPSSV20 e Minitab 16. A estatística descritiva foi feita a partir do cálculo das frequências absoluta e percentual descritos nas tabelas. A comparação entre os grupos foi realizada pelo "Teste de Igualdade de Duas Proporções" e pelo "Teste de Qui-Quadrado".

Considerou-se o risco alfa menor ou igual a 5% e intervalo de confiança de 95%. Os resultados foram discutidos a partir de bibliografia específica¹³⁻¹⁴.

RESULTADOS

Entre abril de 2021 e abril de 2022 ocorreram 720 partos no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. Entre as parturientes 50 realizaram pré-natal externo, 180 apresentaram hipertensão arterial crônica, diabetes ou história de trabalho de parto prematuro anterior. Trinta apresentavam outras comorbidades como: gestações múltiplas, antecedentes de cirurgia bariátrica, doença de Chron, retocolite ulcerativa ou anomalias fetais.

Ademais, na primeira consulta de pré-natal, 173 pacientes não apresentaram insuficiência de vitamina D e 80 parturientes não assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido ou não responderam ao questionário e, portanto, não foram incluídas no estudo.

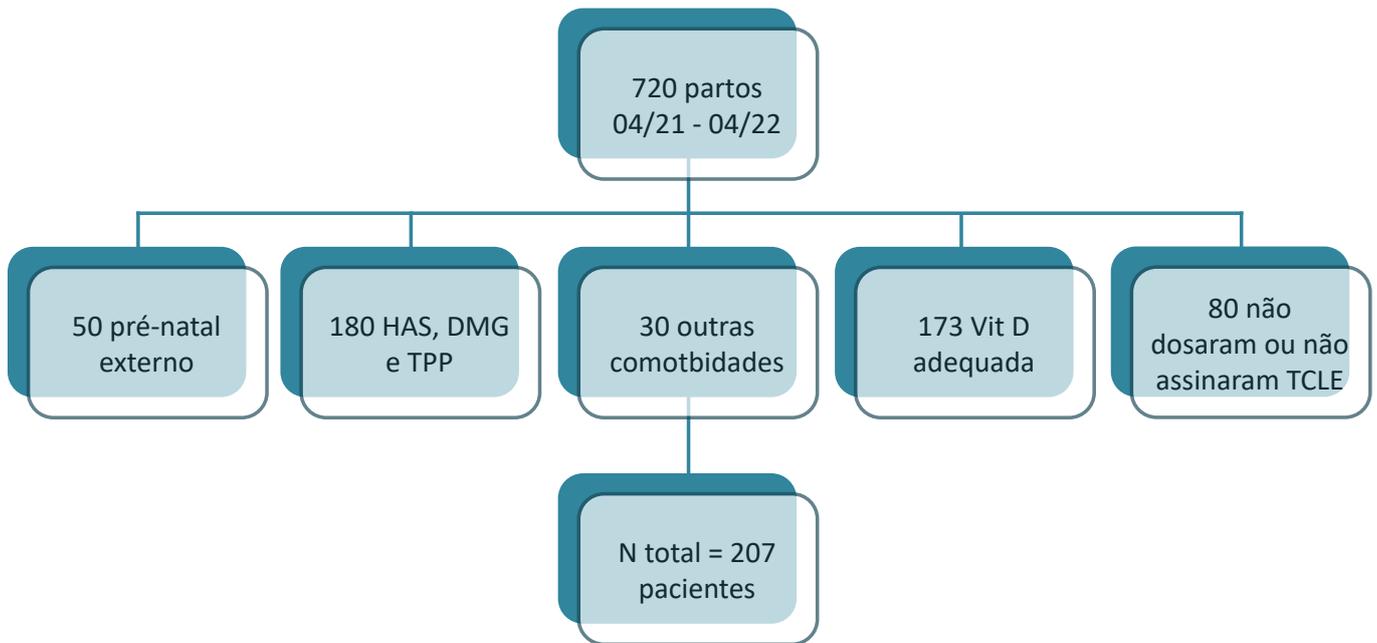


Figura 1 - Número total da amostra

Dessa forma, participaram do trabalho 207 pacientes (Figura 1) que apresentavam idade mínima de 16 e máxima de 47 anos, o que resultou na média de idade de $33,5 \pm 0,9$ anos, ou seja, a média variou de 32,6 a 34,4 anos com 95% de confiança estatística.

As três variáveis (idade materna, primeira e segunda dosagens de vitamina D) possuíam baixa variabilidade (coeficiente de variação - que avalia o quanto de variabilidade representa da média - inferior a 50%), o que corresponde a uma homogeneidade dos resultados.

Tabela 1-Dados referentes a gestantes acompanhadas no HSPE

	Média	Mediana	DP
Idade	33,5	35	6,7
VIT D – p. natal	22,30	22,40	5,05
VIT D - Dia do parto	36,77	37,90	10,86

N = 207 - Intervalo de confiança (IC). Desvio padrão (DV)

Do total da amostra (N=207), 31,9 % das gestantes (N=66), possuíam deficiência de vitamina D (nível sérico $<20\text{ng/ml}$), enquanto, que 68,1 % (N=141) apresentaram insuficiência (nível séricos entre $20\text{-}30\text{ng/ml}$), $p<0,001$.

Das 207 pacientes, 39,6% (N=82) desenvolveram comorbidades, sendo 3,4%(N=7) doença hipertensiva da gestação, 18,4% (N=38) diabetes *mellitus* gestacional e 2,4 % (N=5) de trabalho de parto prematuro, conforme descrito na Figura 2.

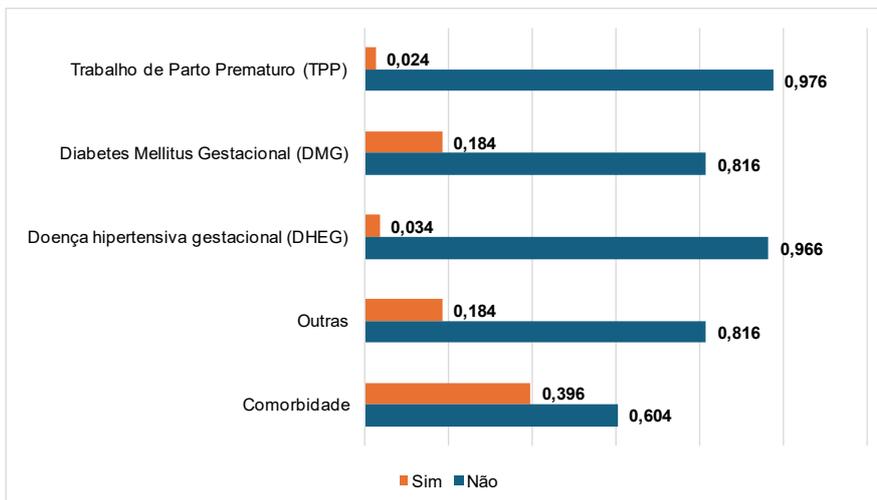


Figura 2 - Prevalência de comorbidades das parturientes (2021/22). *100% = N de 207 = Amostra total.

Todas as pacientes que demonstraram insuficiência ou deficiência de vitamina D foram orientadas a repor. Cento e sessenta e nove gestantes (81,6 %) aderiram ao tratamento com 2.000UI de Vitamina D por dia, enquanto 18,4 % (N=38) não aderiram (p=0,060).

Entre aquelas que realizaram o tratamento (N=169), observou-se que a posologia de 2.000 UI diárias foi suficiente, pois implicou em melhora no valor sérico da Vitamina D na 2ª dosagem (dia do parto) em 89,3% (N=151). Das que não aderiram (N=38), observou-se que não houve melhora em 86,8% (N=33) das pacientes.

A exposição solar três vezes na semana foi observada em 38,5% (N=65) das que aderiram ao tratamento, o que demonstra que esse fator não influenciou na melhora da vitamina D, conforme disposto nas Tabelas 4 e 5.

Tabela 4 - Análise das variáveis relacionadas aos níveis de vitamina D na 1ª consulta de pré-natal - HSPE 2021 - 2022

		Deficiente		Insuficiente		Total		P-valor
		N	%	N	%	N	%	
Aderência ao tratamento (2000 UI/dia)	Não	17	25,8	21	14,9	38	18,4	0,060
	Sim	49	74,2	120	85,1	169	81,6	
Melhora VIT D (dia do parto)	Não	29	43,9	22	15,6	51	24,6	<0,001
	Sim	37	56,1	119	84,4	156	75,4	
Alimentação	Não	33	50,0	72	51,1	105	50,7	0,887
	Sim	33	50,0	69	48,9	102	49,3	
Exposição solar 3 x por semana	Não	42	63,6	83	58,9	125	60,4	0,513
	Sim	24	36,4	58	41,1	82	39,6	
Comorbidades	Não	38	57,6	87	61,7	125	60,4	0,572
	Sim	28	42,4	54	38,3	82	39,6	
DHEG	Não	65	98,5	135	95,7	200	96,6	0,309
	Sim	1	1,5	6	4,3	7	3,4	
DMG	Não	51	77,3	118	83,7	169	81,6	0,267
	Sim	15	22,7	23	16,3	38	18,4	
TPP	Não	65	98,5	137	97,2	202	97,6	0,564
	Sim	1	1,5	4	2,8	5	2,4	
OUTRAS	Não	52	78,8	117	83,0	169	81,6	0,468
	Sim	14	21,2	24	17,0	38	18,4	

*Nível sérico de vitamina D <20ng/ml. **Nível sérico de vitamina D entre 20-30ng/ml.

Houve significância estatística na distribuição de quase todos os fatores, com exceção da alimentação, pois não se verificou diferença estatística significativa entre os 50,7% (N=105) das gestantes que não se alimentaram com alimentos ricos em vitamina D durante o pré-natal e os 49,3% (N=102) que se alimentaram (p-valor = 0,768).

Foi possível observar que tanto as pacientes deficientes quanto as pacientes com insuficiência de vitamina D aderiram ao tratamento sem significância estatística nos dois grupos. Das variáveis correlacionadas com os níveis de vitamina D da 1ª consulta, somente uma obteve relação estatisticamente significativa: a melhora da 2ª dosagem. Isto se deve à observação de que as 119 pacientes insuficientes apresentaram 84,4% de melhora no segundo valor enquanto as 37 pacientes com deficiência apresentaram somente 56,1% (p-valor <0,001) – Tabela 4.

Tabela 5 - Relação entre aderência ao tratamento variável no dia do parto de gestantes do HSPE, 2021-22.

N		Não aderiu (38)		Aderiu (169)		Total		P-valor
		%	N	%	N	%	N	
Melhora VIT D (Dia do parto)	Não	33	86,8%	18	10,7%	51	24,6%	<0,001
	Sim	5	13,2%	151	89,3%	156	75,4%	
Alimentação	Não	17	44,7%	88	52,1%	105	50,7%	0,414
	Sim	21	55,3%	81	47,9%	102	49,3%	
Exposição ao sol 3 x por semana	Não	21	55,3%	104	61,5%	125	60,4%	0,475
	Sim	17	44,7%	65	38,5%	82	39,6%	
Comorbidades	Não	12	31,6%	113	66,9%	125	60,4%	<0,001
	Sim	26	68,4%	56	33,1%	82	39,6%	
DHEG	Não	36	94,7%	164	97,0%	200	96,6%	0,478
	Sim	2	5,3%	5	3,0%	7	3,4%	
DMG	Não	21	55,3%	148	87,6%	169	81,6%	<0,001
	Sim	17	44,7%	21	12,4%	38	18,4%	
TPP	Não	36	94,7%	166	98,2%	202	97,6%	0,206
	Sim	2	5,3%	3	1,8%	5	2,4%	
OUTRAS	Não	31	81,6%	138	81,7%	169	81,6%	0,991
	Sim	7	18,4%	31	18,3%	38	18,4%	

Diabetes Mellitus Gestacional (DMG)/ Doença hipertensiva gestacional (DHEG)/ Trabalho de Parto Prematuro (TPP).

Apresentaram melhora na segunda dosagem de vitamina D 156 pacientes, o equivalente a 89,3% (N=151) entre aquelas pacientes que aderiram e 13,2% (N= 5) entre aquelas que não aderiram ao tratamento (p<0,001).

Quanto ao surgimento de comorbidades, 33,1% (N=56) entre quem aderiu ao tratamento não foram observados desfechos desfavoráveis ao longo da gestação, enquanto 68,4% (N=26) das pacientes que não aderiram desencadearam alguma morbidade, conforme Figura 2.

Quando analisado desenvolvimento de DHEG em pacientes que aderiram ao tratamento e em pacientes que não aderiram, não houve diferença estatística.

Houve diferença com significância estatística no surgimento de DMG uma vez que das 169 gestantes que aderiram ao tratamento, 12,4% (N=21) desenvolveram diabetes. Entre as 38 pacientes que não aderiram ao tratamento, 44,7 % (N=17) desenvolveram diabetes na gravidez (p-valor <0,001).

A população estudada apresentou outras comorbidades tais como: crescimento intrauterino restrito (CIUR), colestase, infecção por COVID, mecônio (sofrimento fetal agudo), placenta prévia, pielonefrite, polidrâmnio e foram agrupadas na figura 2 na categoria "OUTRAS". Não houve diferença na incidência dessas doenças com relevância estatística quanto à aderência ou não ao tratamento.

Conforme disposto na figura 2, constatou-se que as pacientes que apresentaram melhoras da vitamina na segunda dosagem desenvolveram menos comorbidades. Ademais, exposição solar três vezes na semana e alimentação rica neste nutriente foram fatores que não influenciaram a melhora da vitamina D.

DISCUSSÃO

Entre as gestantes analisadas no estudo, observou-se que a grande maioria (68,1%) apresentou níveis insuficientes de vitamina D e em menor proporção (31,9%) níveis deficientes. Possivelmente por se tratar de uma população com nível socioeconômico diferenciado, com mais acesso a informações, esclarecimentos sobre as necessidades nutricionais e os benefícios de manter níveis adequados dessa vitamina e com acesso direto a alimentos ricos neste nutriente. Situação similar foi observada em estudos de Vollebregt, et al., e de van Eijdsen, et al., citados por van Weert, et al., realizado em Amsterdam (2004), com 2.074 mulheres nulíparas sem hipertensão pré-existente e com *status* conhecido de vitamina D antes de 17 semanas, das quais 21,3% (N= 442) era insuficiente e 9,9 % (N= 206) era deficiente e 60,9 % (N=1263) eram normais¹⁵.

Um número muito maior de gestantes aderiu ao tratamento proposto, o que pode ser atribuído a uma boa assistência pré-natal no HSPE. Entretanto, o estudo se limitou em não uniformizar uma única marca ou recomendação de laboratório, visto que não

recebeu patrocínio de terceiros. Dessa forma, os resultados podem ter sido influenciados pela divergência entre as formulações utilizadas pelas pacientes.

A posologia de 2.000 UI/dia de vitamina D prescrita implicou na melhora do valor sérico da dosagem no dia do parto em 89% das gestantes entre as que aderiram ao tratamento. Tal resultado concorda com um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo realizado na Nova Zelândia (2014) com 260 gestantes em que se provou a segurança e a eficácia de 2.000UI diárias de vitamina D instituídas a partir de 27 semanas até o momento do parto. Contudo, tais resultados são discordantes dos observados na população de gestantes árabes avaliada entre 2008 e 2011 em um estudo randomizado, controlado e duplo-cego que avaliou a suplementação diária de vitamina D com 400, 2.000 ou 4.000 UI e concluiu que a posologia de 4.000 UI/dia era a mais eficaz¹⁶⁻¹⁸.

Marrafon, et al.,¹⁰ realizaram revisão de literatura, na qual um dos fatores avaliados para a deficiência materna de vitamina D durante a gestação seria a localização geográfica. Segundo esses autores, em regiões localizadas em altas latitudes ou áreas urbanas com excesso de prédios e poluição, haveria uma baixa penetração dos raios UVB na pele e menor conversão em vitamina D3. Em contrapartida, o presente estudo, realizado na cidade de São Paulo, região também urbana, observou-se que a maioria das pacientes que apresentou melhora na segunda dosagem não se expôs três vezes na semana ao sol, e foi, portanto, um hábito que não influenciou nos resultados. Além disso, vale ressaltar que até o presente momento desconhece-se qual o nível de exposição ao sol segura e suficiente para manter níveis adequados dessa vitamina¹⁰.

Quanto à alimentação rica em vitamina D, 50,7% das gestantes se preocuparam com a

dieta, enquanto o restante não. Dessa forma, como foi distribuída igualmente a metade da população estudada, a alimentação não foi um fator de confusão na melhora dos níveis da vitamina. Em contrapartida, um estudo realizado em Amsterdam (2004), com 2.074 mulheres nulíparas sem hipertensão pré-existente e com *status* conhecido de vitamina D antes de 17 semanas, evidenciou que os principais fatores de confusão foram índice de massa corporal (IMC), alimentação, estação da coleta da amostra, nível socioeconômico, nível de escolaridade, estado civil, etnia, paridade, idade materna e tabagismo. O presente estudo apresenta limitação uma vez que não foram avaliadas tais variáveis¹⁵.

O grupo de insuficiência demonstrou uma melhora significativa na segunda dosagem de vitamina D em comparação com o grupo de deficiência. É muito mais fácil se atingir o nível adequado da vitamina entre as pacientes que partiram de uma dosagem mais próxima do valor da normalidade quando comparadas àquelas que apresentavam níveis mais baixos.

Pacientes que aderiram à suplementação da vitamina e por consequência apresentaram melhora na segunda dosagem, desenvolveram menos comorbidades, provavelmente a custos de diabetes *mellitus* gestacional, cuja incidência foi a mais relevante. Tal resultado se assemelha ao de Pleskalová, et al. que avaliaram 76 pacientes na República Tcheca e concluíram que quando se aumenta o nível sérico de 12,5 nmol/L de 25 (OH) D, diminui-se em 12% o risco de DMG¹⁹.

Quando analisado o desenvolvimento de doença hipertensiva gestacional nas pacientes que aderiram à suplementação na gestação, não houve diferença estatística significativa, o que difere de um estudo publicado por Marya, et al.,²⁰. Os autores analisaram 400 gestantes e evidenciaram que a suplementação de vitamina D reduz o risco de pré-eclâmpsia, em

comparação com controles não suplementados. Contudo, deve ser destacado que, apesar das evidências favoráveis, a OMS não recomenda a suplementação com vitamina D como estratégia para prevenção da pré-eclâmpsia para gestantes de alto risco^{16, 21-23}.

Uma revisão sistemática publicada em 2019 pela Cochrane (revisão de 2012/16) reuniu 30 estudos clínicos realizados em vários países sobre os efeitos de suplementação de vitamina D durante a gravidez. Esses estudos envolveram 7.033 mulheres, e os resultados sugerem que suplementar gestante apenas com vitamina D, isolada, provavelmente reduz o risco de PE, DMG, baixo peso ao nascer e hemorragia pós-parto grave. Entretanto, faz pouca ou nenhuma diferença no risco de desenvolver TPP. Esses achados são concordantes com o presente estudo em relação ao TPP uma vez que não houve diferença estatística no seu desenvolvimento no grupo de pacientes que aderiram ao tratamento quando comparados àqueles que não aderiram²¹.

Como a incidência de outras comorbidades se apresentou na população estudada numa frequência baixa, não foi possível correlacionar os níveis de vitamina D com essas doenças, sendo outra limitação do estudo.

As evidências científicas atuais não são suficientes para recomendar que todas as gestantes tomem suplementos de vitamina D de rotina durante o pré-natal uma vez que estudos incluem poucas participantes, com marcas de suplementação diferenciadas, grupos heterogêneos, além de não haver avaliação de possíveis efeitos adversos decorrentes dessa suplementação.

CONCLUSÃO

A suplementação de vitamina D durante a gestação não influenciou no desenvolvimento da doença hipertensiva

gestacional ou trabalho de parto prematuro. Nível inadequado dessa vitamina na gravidez se associou ao surgimento de diabetes *mellitus* gestacional. Outros desfechos como crescimento intrauterino restrito, colestase, infecção por COVID, mecônio (sofrimento fetal agudo), placenta prévia, pielonefrite e polidrâmnio não sofreram influência com a

reposição de vitamina D na gestação.

A maioria das gestantes aderiu ao tratamento proposto e a posologia de 2.000UI/dia foi suficiente para correção dos níveis séricos de vitamina D entre as pacientes atendidas no Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" em São Paulo.

REFERÊNCIA

1. Dias BA, Fraga CA, De Rezende Goston HS, Guerra PB, Heringer VC, Rodrigues YS, et al. Blood dosage of vitamin D in pregnant women and association with preeclampsia and fetal low weight. *Asploro J Biomed Clin Case Rep.* 2020;3(1):51-61.
2. Yue CY, Gao JP, Zhang CY, Ying CM. Is serum vitamin D deficiency before gestational 20 weeks a risk factor for preeclampsia? *Clin Nutr.* 2021;40(6):4430-35.
3. Wetta LA, Biggio JR, Cliver S, Abramovici A, Barnes S, Tita At. Is midtrimester vitamin D status associated with spontaneous preterm birth and preeclampsia? *Am J Perinatol.* 2014;31(6):541-46.
4. Yue CY, Ying CM. Sufficiency serum vitamin D before 20 weeks of pregnancy reduces the risk of gestational diabetes mellitus. *Nutr Metab.* 2020;17:89.
5. Pré-eclâmpsiolos seus diversos aspectos. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2017.
6. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil. *Femina.* 2019;47(11):786-96.
7. Bittar RE, Zugaib M. Tratamento do trabalho de parto prematuro. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009;31(8):415-22.
8. Curtis EM, Moon RJ, Harvey NC, Cooper C. Maternal Vitamin D supplementation during pregnancy. *Br Med Bull.* 2018;126(1):57-77.
9. A importância da vitamina D na saúde da mulher. São Paulo: Federação das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2017. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; nº 14/ Comissão Nacional Especializada em Osteoporose).
10. Marrafon AA, Gomes SF, Moreira NI, Santos JK, Nascimento VS, Cruz RC. Uma revisão sobre a Vitamina D seus efeitos e problematizações em sua ausência. *Braz Appl Sci Rev.* 2020;4(5):3202-10.
11. Maeda SS, Borba VZ, Camargo MB, Silva DM, Borges JL, Bandeira F, Lazaretti-Castro M. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58(5):411-33.
12. COG Committee Opinion nº 495: Vitamin D: screening and supplementation during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2011;118(1):197-98.
13. Fonseca JS, Martins GA. Curso de Estatística. 6 ed. São Paulo: Atlas; 1996.
14. Spiegel MR. Estatística. 3 ed. São Paulo; Makron Books do Brasil; 1993-1994.
15. van Weert B, van den Berg D, Hrudehy EJ, Oostvogels AJ, Miranda E, Vrijkotte TG. Is first trimester vitamin D status in nulliparous women associated with pregnancy related hypertensive disorders? *Midwifery.* 2016;34:117-22.
16. 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(1):e143-53.
17. 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(6):2337-46.
18. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academies Press; 2011.
19. Arnold DL, Enquobahrie DA, Qiu C, Huang J, Grote N, Vander Stoep A, Williams MA. Early pregnancy maternal vitamin d concentrations and risk of gestational diabetes mellitus. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2015;29(3):200-10.
20. Marya RK, Rathee S, Manrow M. Effect of calcium and vitamin D supplementation on toxemia of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 1987;24(1):38-42.
21. Palacios C, Kostiuk LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(7):CD008873.
22. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva: WHO; 2014.
23. World Health Organization. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva: WHO; 2020.