

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

VÍVIAN DE FARIAS SANTOS PARAÍSO

**DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D: FATOR DE RISCO PARA PARTO PREMATURO
EM ADOLESCENTES**

Campina Grande – Paraíba

2016

VÍVIAN DE FARIAS SANTOS PARAÍSO

**DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D: FATOR DE RISCO PARA PARTO PREMATURO
EM ADOLESCENTES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Médico.

Orientadora: Prof. Dra. Adriana Farrant Braz

Campina Grande – Paraíba

2016

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG

P223d

Paraíso, Vivian de Farias Santos.

Deficiência de vitamina D: Fator de risco para parto prematuro em adolescentes / Vivian de Farias Santos Paraíso. – Campina Grande, 2016.

37f.; 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, 2016.

Orientadora: Adriana Farrant Braz, Dra.

1.Parto prematuro. 2.Gravidez na adolescência. 3.Deficiência de vitamina D. I.Título.

BSHUAC/CCBS/UFCG

CDU 618.39:616.391

VÍVIAN DE FARIAS SANTOS PARAÍSO

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D: FATOR DE RISCO PARA PARTO PREMATURO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Médico.

BANCA EXAMINADORA

Profª. Dra. Adriana Farrant Braz
Orientadora/UFCG

Profª. Ms. Mônica Cavalcanti Trindade
Docente/UFCG

Prof. Dr. Adriano Azevedo de Mello
Docente/ UFCG

Campina Grande, 20 de Maio de 2016.

Aos familiares e professores amigos que edificaram um alicerce tão forte, sobre o qual foi possível chegar até aqui. Em especial, à minha avó paterna, Rosalva Carvalho Paraíso (*in memoriam*).

AGRADECIMENTOS

Agradeço, de alma e coração, à minha orientadora, Dra. Adriana, que, como uma mãe, desde o primeiro contato na disciplina de Pediatria, segurou minha mão. À ela, sou grata por me mostrar as pesquisas, os trabalhos científicos, o amor à Pediatria. E, de tanto amor, foi feita a minha escolha. Gratidão também por todos os conhecimentos não acadêmicos transmitidos por ela: a determinação para vencer, a humildade.

Aos meus pais, Rinaldo e Jacqueline, que me apoiaram em cada decisão, a cada passo e não mediram esforços para me fazer feliz. Não foi fácil manter uma filha fora de casa durante seis anos, mas conseguiram executar esta tarefa brilhantemente. Aos meus avós, em especial Vovó Dadá (Rosalva Paraíso) – *in memoriam* –, que sempre me deram todo o suporte necessário, incentivo, amor e cuidado. À minha irmã, Jéssica, e demais familiares que compartilharam comigo cada vitória, sou grata.

A Rony, minha luz durante todo o percurso, por ter vivido a mesma situação sempre um ano à frente. Obrigada por me preparar, incentivar, apoiar, por me ensinar a ter calma e por tornar a jornada mais leve e não desistir jamais.

Agradeço aos colaboradores deste projeto, a Dra. Angela Targino e às pacientes. Aos funcionários desta Universidade que foram proativos, em especial a seu Zuca (José Alves Filho).

Por fim, agradeço aos amigos que permaneceram em Recife e cultivam nossa amizade à distância ao longo desses seis anos com tanto amor.

INVICTUS

Out of the night that covers me,
Black as the pit from pole to pole,
I thank whatever gods may be
For my unconquerable soul.

In the fell clutch of circumstance
I have not winced nor cried aloud.
Under the bludgeonings of chance
My head is bloody, but unbowed.

Beyond this place of wrath and tears
Looms but the horror of the shade,
And yet the menace of the years
Finds and shall find me unafraid.

It matters not how strait the gate,
How charged with punishments the scroll,
I am the master of my fate:
I am the captain of my soul.

(William Ernest Henley)

RESUMO

Introdução: Baixos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D durante a gravidez têm sido associados com desfechos gestacionais adversos, como parto prematuro. **Objetivos:** avaliar a associação de níveis séricos maternos de 25-hidroxivitamina D com parto prematuro em adolescentes. **Métodos:** Estudo tipo coorte de população restrita, concorrente. O desfecho analisado foi parto prematuro, definido por ser o que ocorre antes de 37 semanas de gestação. O período de estudo foi de fevereiro de 2012 a janeiro de 2014. Neste, foram arroladas 615 adolescentes com gravidez única, no primeiro trimestre da gestação e que iniciaram o pré-natal em uma maternidade de referência para alta complexidade obstétrica e neonatal. Foi aplicado um questionário padronizado com perguntas sobre variáveis socioeconômicas, clínicas e laboratoriais da gestação e do parto. Os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D foram mensurados através do método de ensaio competitivo. Foram consideradas as concentrações de 25-hidroxivitamina D abaixo de 20ng/ml como deficiência e entre 20 e 29 ng/ml como insuficiência. Todas as gestantes foram acompanhadas por uma única obstetra. Uma regressão logística multivariada foi realizada para analisar a associação entre baixas concentrações de 25-hidroxivitamina D e parto prematuro. **Resultados:** A prevalência de parto prematuro em adolescentes foi de 23% e a deficiência de vitamina D foi observada em 59% do coorte. Com concentrações de 25-hidroxivitamina D abaixo de 20ng/mL, o odds ratio foi 3.31 para nascimento prematuro (95% intervalo de confiança, 1.52-7.19; $p < 0.002$). Uma concentração de 25-hidroxivitamina D de 20 ng/ml teve 80% de sensibilidade e 45% de especificidade para parto prematuro. O ponto de corte com a melhor combinação de sensibilidade e especificidade for 14 ng/mL para parto prematuro (66.7% sensibilidade e 71.0% especificidade). A adição dos dados sobre 25-hidroxivitamina D materno e fatores de risco aumentam a capacidade de predizer parto prematuro em 8%. **Conclusão:** Baixos níveis de 25-hidroxivitamina D são associados ao parto prematuro em adolescentes.

PALAVRAS-CHAVE: parto prematuro, gravidez na adolescência, deficiência de vitamina D

ABSTRACT

Background: Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations during pregnancy have been associated with adverse pregnancy outcomes such as premature birth. **Objectives:** To evaluate the association of maternal serum 25-hydroxyvitamin D status with premature birth in adolescence. **Design:** Study cohort restricted population. The outcome analyzed was premature birth, defined by being what occurs before 37 weeks of gestation. The study period was from February 2012 to January 2014. 615 adolescents with singleton pregnancies who were attending first-trimester screening in Campina Grande, Paraíba- Brazil were sampled. Serum 25-hydroxyvitamin D levels were measured. Outcomes of the delivery and newborn were collected. A standardized questionnaire about socioeconomic, clinical and laboratory variables of pregnancy and childbirth was applied. Serum levels of 25-hydroxyvitamin were considered below 20 ng/mL as deficiency and between 20 and 29 ng/mL as insufficiency. All women were followed by a single obstetrician. Multivariate logistic regression was conducted to analyze the association between low 25-hydroxyvitamin D concentrations and preterm birth. **Results:** The prevalence of preterm birth delivery in adolescents was 23% and vitamin D deficiency was observed in 59% of the cohort. With a 25-hydroxyvitamin D concentration less than 20 ng/mL, the odds ratios were 3.31 for premature birth (95% confidence interval, 1.52-7.19; $P < .002$). A 25-hydroxyvitamin D concentration < 20 ng/mL had 80% sensitivity and 45% specificity for premature birth. The cutoffs with the best combination of sensitivity and specificity were 14 ng/mL for premature birth (66.7% sensitivity and 71.0% specificity). The addition of 25-hydroxyvitamin D deficiency to maternal and clinical risk factors improve the ability to predict premature birth in 8%. **Conclusion:** Low 25-hydroxyvitamin D levels are associated with preterm birth in adolescents.

KEYWORDS: premature birth, adolescence gestation, vitamin D deficiency.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Número de nascimentos por ocorrência e idade da mãe segundo região.....	5
Tabela 2. Taxa de mortalidade infantil (por mil Nascidos Vivos) por idade mãe, segundo região.....	6
Tabela 3. Indicadores de saúde para níveis séricos da 25-OH- D3.....	10
Tabela 4. Caracterização da casuística e incidência de partos prematuros em adolescentes ...	15

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1,25(OH) ₂ D ₃	Calcitriol
25(OH)D	25-hidroxivitamina D
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
CYP27B1	25-hidroxivitamina D 1 α -hidroxilase
CESED	Centro de Ensino Superior e Desenvolvimento
DPB	Proteína ligante da vitamina D
hCG	Gonadotrofina coriônica humana
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
ISEA	Instituto de Saúde Elpídio de Almeida
OMS	Organização Mundial de Saúde
PTH	Paratormônio
RXR	Receptor de ácido retinoico
TORCHS	Infecções congênitas – toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes, sífilis
VDR	Receptor da vitamina D
VDRE	Elementos-resposta da vitamina D

LISTA DE SÍMBOLOS

<	Menor
±	Mais ou menos
mL	Mililitros
μg/L	Microgramas por litro
μg/dia	Micrograma por dia
g/dia	Gramas por dia
ng/L	Nanograma por litro
g/100 mL	Gramas por 100 mililitro
nmol/L	Nanomol por litro

SUMÁRIO

1.0 INTRODUÇÃO	2
2.0 OBJETIVOS	4
2.1. Objetivo Geral.....	4
2.2 Objetivos Específicos	4
3.0 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
3.1 Gravidez na adolescência	5
3.2 Vitamina D.....	8
3.2.1 Vitamina D e Gestação.....	11
4.0 METODOLOGIA	12
4.1 Tipo de estudo	12
4.2 Desfecho	12
4.3 Período do estudo	12
4.4 Comitê de ética.....	12
4.5 População estudada	12
4.6 Coleta de dados	12
4.7 Avaliação dos níveis séricos de 25(OH) vitamina D	12
4.8 Análise estatística	13
4.8.1 Critérios de inclusão:	13
4.8.2 Critérios de exclusão:	13
4.9 Instrumento de coleta de dados	14
5.0 RESULTADOS	15
6.0 DISCUSSÃO	17
7.0 CONCLUSÕES	19
8.0 BIBLIOGRAFIA	20

1.0 INTRODUÇÃO

A definição de parto prematuro dada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) é todo aquele que ocorre antes de 37 semanas completas de gestação¹. Segundo uma recente revisão da literatura, aproximadamente 70% dos nascimentos prematuros espontâneos ocorrem por trabalho de parto prematuro ou ruptura prematura de membranas e o restante por alguma intervenção devido a problemas maternos ou fetais. Este mesmo trabalho mostra ainda que vários caminhos podem resultar em nascimento prematuro e os principais são: ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal materno ou fetal; resposta inflamatória exagerada; hemorragia decidual ou patologia uterina².

Alguns estudos mostram que, além dos fatores de risco para parto prematuro já citados previamente, existem outros de importância clínica como os fatores genéticos, ambientais e imunológicos, sendo uns reversíveis e outros permanentes. Características familiares, demográficas e estilo de vida influenciam no risco de parto prematuro, assim como doenças crônicas maternas, restrição do crescimento e anomalias congênitas. Entre os relacionados à vida reprodutiva, é possível citar: história de nascimento prematuro, abortos, curto intervalo interpartal, gestação com mais de um feto, sangramento vaginal e infecção. Além disso, contribuem também colo curto ou com cirurgia prévia e malformações uterinas³.

É importante identificar novos fatores de risco relacionados ao parto prematuro para que, a partir disso, se possa realizar uma intervenção eficaz no pré-natal, a fim de se inibir uma gestação antes do termo.

Recentemente, estudos apontam que a deficiência de vitamina D pode trazer repercussões à gravidez⁴.

A vitamina D desempenha importantes funções no metabolismo humano, tais como aumento da resposta imunológica, diminuição do risco de doenças autoimunes, diminuição da incidência de neoplasias e doenças cardiovasculares, além do conhecido papel no metabolismo ósseo⁵.

É uma vitamina lipossolúvel presente em alguns alimentos e que pode ter origem endógena, através da síntese na pele, a partir da exposição aos raios ultravioleta. Na alimentação, ela pode ser ingerida como colecalciferol (vitamina D₃) e ergocalciferol (vitamina D₂); enquanto que, na síntese endógena, é preferencialmente na forma de vitamina D₃. É necessário, entretanto, que haja uma conversão para a forma ativa. Esta ocorre em duas etapas principais: a primeira no fígado, onde a vitamina D₃ é convertida em 25-hidroxitamina D, e a segunda, nos rins, onde há uma reação de hidroxilação para 1,25-

dihidroxitamina D, a forma ativa⁵⁻⁸. Por isso, baixa ingestão alimentar, deficiência na absorção, inadequada hidroxilação ou deficiência na síntese endógena são fatores de risco para a deficiência de vitamina D. Assim como também se configuram como fatores de risco para deficiência dessa vitamina: pele escura, residir em altas latitudes ou em locais onde há pouca exposição ao sol/ambiente externo^{9,10}.

Estudos sobre a fisiologia da vitamina D sugerem que, além dos conhecidos efeitos sobre os ossos, baixos níveis dessa vitamina também podem estar associados à doença cardiovascular, câncer, diabetes e complicações na gestação, tais como pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, baixo peso ao nascer, nascimento prematuro e doenças infecciosas⁴.

Recentemente, várias pesquisas têm mostrado que a vitamina D tem importantes propriedades imunomoduladoras que ajudam a estabelecer uma adequada resposta imunológica durante a gestação, assim como regula genes-alvo associados com uma implantação adequada da placenta no útero. Além disso, a vitamina D, em sua forma ativa, regula a expressão da gonadotrofina coriônica humana (hCG) no sincitiotrofoblasto e estimula a produção de esteroides sexuais¹¹⁻¹⁴.

Estudos *in vitro* e com animais têm sugerido que a vitamina D desempenha importante papel no metabolismo da glicose e da insulina¹⁵⁻¹⁸. Outros estudos experimentais mostraram que baixas concentrações de vitamina D materna podem resultar em uma transferência materno-fetal deficiente de 25-hidroxitamina D e, conseqüentemente, reduzir o conteúdo mineral ósseo durante a infância¹⁹.

Recentemente, foram publicados alguns estudos observacionais que associavam a deficiência de vitamina D com o desencadeamento de parto prematuro²⁰. Sabemos que as adolescentes têm duas vezes mais risco de terem desfecho prematuro de suas gestações. Mas, até o momento, não se sabe se a deficiência da vitamina D pode ser considerada como fator de risco para parto prematuro nessa faixa etária.

2.0 OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar a associação de níveis séricos maternos de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) com parto prematuro em adolescentes.

2.2 Objetivos Específicos

1. Avaliar a incidência de parto prematuro em adolescentes grávidas na cidade Campina Grande – Paraíba;
2. Averiguar os fatores de risco relacionados ao parto prematuro de gestantes adolescentes;
3. Identificar se a deficiência de vitamina D aumenta o risco das adolescentes terem desfecho prematuro de suas gestações.

3.0 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Gravidez na adolescência

A gravidez na adolescência é um problema de saúde pública devido às consequências que impõe à sociedade como um todo e deve ser sempre considerada de alto risco pela complexidade de fatores envolvidos²¹. Em 2013, no Brasil, tivemos 2.904.027 nascimentos; destes, 532.002 de meninas de 15 a 19 anos, e 27.989 de meninas de 10 a 14 anos, representando 18,3% e 0,9%, respectivamente, de adolescentes grávidas nesta faixa etária. Se for feita uma análise dos dados disponibilizados pelo Ministério da Saúde, em 2013, é possível observar que o número absoluto de gestantes adolescentes tem se mantido sem grandes variações nos últimos cinco anos, mas são números bastante elevados, principalmente na faixa etária de 15-19 anos. A Tabela 1 mostra que os maiores índices podem ser observados nas regiões Norte e Nordeste²²⁻²³.

Tabela 1. Número de nascimentos por ocorrência e idade da mãe segundo região

Região	Menor de 10 anos	10-14 anos	15-19 anos	Acima de 20 anos	Total
Total (Brasil)	-	27.989	532.002	2.341.036	2.904.027
Norte	-	5.209	92.130	215.933	313.272
Nordeste	-	10.404	218.976	592.078	821.458
Sudeste	-	7.479	272.981	867.167	1.147.627
Sul	-	2.701	93.033	291.249	386.983
Centro-Oeste	-	2.196	61.815	170.676	234.687

Fonte: Ministério da Saúde. DATASUS, 2013²².

Além disso, em 2013, 14% de todas as mortes maternas foram de adolescentes abaixo dos 19 anos. De todas as mortes relacionadas ao aborto, 17% foram de jovens entre 10 e 19 anos. Dados da cartilha “Primeira Infância e Gravidez na Adolescência” mostra, através da Tabela 2, referente às taxas de mortalidade infantil, que “a chance de morte infantil duplica para os filhos de adolescentes abaixo dos 15 anos, se compararmos com as adultas que possuem entre 25 e 29 anos”. Assim, é importante pensar em medidas preventivas no que diz respeito à gravidez na adolescência, visando prevenir a própria gravidez e suas possíveis

complicações, como parto prematuro, que podem aumentar o risco de mortalidade dessas jovens mães²²⁻²⁴.

Tabela 2. Taxa de mortalidade infantil (por mil Nascidos Vivos) por idade mãe, segundo região.

Região	10-14 anos	15-19 anos	20-24 anos	25-29 anos	30-39 anos	40-59 anos
Total	20	14	11	10	11	16
Norte	23	15	13	12	13	21
Nordeste	19	14	12	11	12	18
Sudeste	19	13	10	9	10	14
Sul	21	14	11	9	10	17
Centro-Oeste	26	13	11	9	11	17

Fonte: Cartilha “Primeira Infância e Gravidez na Adolescência”²⁴.

A gravidez na adolescência, como previamente dito, é um fenômeno multifatorial e complexo como se pode inferir por outros dados importantes abaixo elencados:

- Os índices de mortalidade infantil têm diminuído no Brasil, mas 20% dessas mortes ainda são de filhos e filhas de mães adolescentes (10 a 14 anos);
- A incidência de baixo peso e prematuridade é duas vezes maior entre filhos de mães adolescentes;
- A mortalidade infantil é diretamente proporcional ao peso ao nascer e ganho de peso do bebê;
- A mortalidade neonatal é três vezes maior entre os filhos e filhas de mães adolescentes quando comparados aos filhos de mulheres adultas;
- Três em cada 10 adolescentes ficarão grávidas antes de completar 20 anos;
- As meninas mais pobres têm cinco vezes mais possibilidades de engravidar no período da adolescência do que as meninas mais ricas;
- Dos abortos por razões médicas e legais, 24,85% acontecem na faixa de 20 a 24 anos; 15,4% entre 15 e 19 anos e 1,27% de 10 aos 14 anos²⁴

Além da análise dos dados epidemiológicos, é fundamental analisar também os aspectos sociais, tais como renda, moradia, estrutura familiar e acesso a equipamentos sociais.

Estes condicionantes se tornam ainda mais importantes quando observamos a gravidez em menores de 15 anos. Segundo a cartilha “Primeira infância e gravidez na adolescência”, a gravidez e a maternidade em adolescentes se relacionam estreitamente com os contextos de pobreza e exclusão, falta de condições para o exercício dos direitos sexuais e reprodutivos e a ausência de medidas de proteção diante de situações de risco²⁴.

“Uma alta proporção de gravidez em adolescentes não é desejada (entre 35% e 52% na América Latina e Caribe), e seguramente esta proporção é maior nas meninas menores de 15 anos”²⁴. Múltiplos fatores contribuem para a ocorrência de gravidez na adolescência, tais como o início precoce da vida sexual precoce, a “erotização” de crianças e adolescentes pela mídia, falta de educação sexual e de políticas públicas direcionadas a este tema. Além disso, a violência sexual também é responsável por uma parcela dessa gestação em menores de 15 anos²⁴.

Por ser uma fase de desenvolvimento biológico e psicológico, a adolescente gestante não tem uma maturidade completamente formada para ser mãe, estando, ainda, voltada para suas próprias necessidades e não para as de outro ser. Por, muitas vezes, não estarem preparadas para encarar a nova situação, as adolescentes usam com mais frequência a violência no trato com seus filhos, ainda que os bebês sejam criados por outros familiares. Assim, há uma desorganização da estrutura familiar²⁴.

A gestação durante a adolescência tem grande risco de desfecho com parto prematuro. Possivelmente, isso ocorre, pois, a adolescência é uma fase em que ainda ocorre o desenvolvimento do corpo, necessitando de uma demanda energética. No momento em que uma adolescente engravida, haverá dois corpos crescendo e competindo por nutrientes. Além do aumento da demanda energética pelo corpo da gestante, há outro fator nutricional que contribui: a má alimentação. Dessa forma, se já havia alguma deficiência na transferência materno-fetal, conseqüentemente, haverá uma piora. Para que esse problema seja minimizado, é importante que a adolescente gestante seja acompanhada regularmente por uma equipe multiprofissional e que seja corretamente orientada e avaliada, verificando²⁴:

- Idade Cronológica e Idade Ginecológica (Gestação - Menarca);
- Peso e altura pré-gestacional;
- Índice de Massa Corporal (IMC) e relação peso/altura pré-gestacional;
- Ganho de peso semanal, mensal e total da gestação;

- Perímetro braquial (circunferência do braço);
- Pregas tricípital (medição da adiposidade periférica) e subescapular (adiposidade central);
- Circunferência da cintura e medida do fundo uterino;
- Peso do RN em relação a idade gestacional;
- Peso pós-parto (4 a 6 semanas e em 6 meses)²⁴.

Além disso, a cartilha “Primeira Infância e Gravidez na Adolescência” ainda faz a seguinte recomendação para a suplementação durante o pré-natal de adolescentes grávidas²⁴:

- Ferro: O uso de ferro até a 28ª semana de gestação para manter a taxa de hemoglobina acima de 10,5 g/100 ml e ferritina acima de 10µg/L previne retardo de crescimento intrauterino e anemia materno- fetal;
- Ácido Fólico: acima de 400 µg/dia para prevenção de defeitos do tubo neural;
- Vitamina A: dose máxima de 700 µg/dia (alta dose pode ser teratogênica);
- Vitamina D: 10 a 20g/dia (a partir da 12ª semana de gestação);
- Cálcio: 3 a 4 porções por dia/leite e derivados, totalizando 600 ml ao dia;
- Iodo (sal iodado), zinco, magnésio, vitamina B6, vitamina E;
- Proteínas: 3 a 4 porções por dia.

Entretanto, a maioria das adolescentes não recebe atendimento pré-natal em maternidades de alto-risco e, por conseguinte, sem o adequado atendimento especializado, não são orientadas a suplementar de forma adequada sua dieta, o que traz riscos à sua saúde e maior risco de complicações como parto prematuro²⁴.

Nos últimos anos, houve um grande interesse da comunidade científica em relação às necessidades de suplementação vitamínica na gestação, notadamente da vitamina D.

3.2 Vitamina D

A vitamina D é bastante conhecida pela sua função no desenvolvimento e na manutenção do tecido ósseo, bem como pela manutenção da homeostase normal do cálcio e do fósforo. Porém, evidências recentes sugerem o envolvimento dessa vitamina em diversos processos

celulares vitais, como: diferenciação e proliferação celular, secreção hormonal, assim como no sistema imune e em diversas doenças crônicas não transmissíveis²⁵⁻²⁹.

Na maioria dos indivíduos, a síntese cutânea é a principal fonte de vitamina D, sendo o restante obtido pela alimentação e pelo uso de suplementos²⁶. Após a síntese cutânea, a vitamina D entra na circulação e é transportada para o fígado, unida à proteína ligante da vitamina D (DBP). No fígado, ocorre a primeira hidroxilação para a 25(OH)D, que será secretada no plasma. Para se tornar ativa, a 25(OH)D é metabolizada pela enzima 25-hidroxivitamina D 1 α -hidroxilase (CYP27B1) nos rins, formando 1,25(OH)₂ D₃. A produção desse metabólito é controlada principalmente pela concentração de paratormônio (PTH), cálcio e fósforo séricos²⁵⁻²⁶.

Os efeitos biológicos da forma ativa da vitamina D são mediados pelo VDR, presente nos principais sítios de ação da vitamina D, como rim, glândulas paratireoides, intestino e osso. No núcleo das células-alvo, a 1,25(OH)₂ D₃ se associa ao VDR. Esse complexo se liga ao receptor de ácido retinoico (RXR), formando heterodímeros que atuam nos elementos-resposta da vitamina D (VDRE), iniciando, assim, a cascata de interações moleculares que modulam a transcrição de genes específicos²⁷.

Apesar de o rim ser o principal sítio de hidroxilação para a forma ativa da vitamina D, a presença de CYP27B1 e do VDR foi identificada em outros tecidos, como próstata, mama, cólon, pâncreas e células do sistema imune. Acredita-se, porém, que a hidroxilação extrarrenal tenha efeito autócrino e parácrino local e não faça parte da circulação³⁰.

O nível individual do status da vitamina D é mensurado por meio dos níveis plasmáticos da 25(OH)D. A forma biologicamente ativa da vitamina D, 1,25(OH)₂ D₃, não é indicada para esse propósito devido a razões como:

- I. Os níveis plasmáticos da 1,25(OH)₂ D₃ são rigidamente mantidos em concentrações normais;
- II. Os níveis plasmáticos de 25(OH)D são aproximadamente cem vezes maiores do que os de 1,25(OH)₂ D₃ ;
- III. A hidroxilação da 25(OH)D a 1,25(OH)₂ D₃ ocorre em diversos tecidos, cobrindo as necessidades locais; e

IV. A meia-vida da $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ é de aproximadamente seis horas, enquanto a da $25(\text{OH})\text{D}$, de duas a três semanas³¹.

Os níveis séricos tidos como adequados ou não ainda são muito discutidos na literatura. Hollis considera que o nível ótimo de vitamina D seria aquele necessário para manter o PTH em níveis adequados, visto que a deficiência de vitamina D leva à diminuição do cálcio sérico, o qual, em consequência, estimula as glândulas paratireoides a liberar o PTH, a fim de elevar a reabsorção renal e óssea do cálcio³². Neste sentido, vários estudos têm encontrado um platô de absorção de cálcio e níveis adequados de PTH, com níveis de $25(\text{OH})\text{D}$ próximos a 50 nmol/L ³³⁻³⁵. Revisando estudos sobre os pontos de corte da vitamina D, Grant e Holick, em 2005, propuseram que a concentração abaixo de 50 nmol/L seja considerada como deficiência de vitamina D; as concentrações entre 50 e 80 nmol/L seriam indicadoras de insuficiência³⁶. Os valores de $25(\text{OH})\text{D}$ normalmente são expressos em nmol/L ou ng/mL (1 ng/mL corresponde a $2,496 \text{ nmol/L}$). Os pontos de corte estão ilustrados na Tabela 3.

Tabela 3. Indicadores de saúde para níveis séricos da 25-OH-D_3

25-OHD₃ (ng/ml)	25-OHD₃ (nmol/L)	Indicador de saúde
< 20	< 50	Deficiência
20-32	50-80	Insuficiência
32-100	80-250	Suficiência
54-90	135-225	Normal em países ensolarados
> 100	>250	Excesso
> 150	>325	Intoxicação

Adaptado de Grant e Holick³⁶

Atualmente, a insuficiência/deficiência de vitamina D tem sido considerada um problema de saúde pública no mundo todo, em razão de suas implicações no desenvolvimento de diversas doenças²⁷. Em 2008, a publicação referente ao *22nd Marabou*

Symposium: the changing faces of vitamin D relatou insuficiência de vitamina D em um bilhão de indivíduos ao redor do mundo²⁸.

3.2.1 Vitamina D e Gestação

A vitamina D tem importantes propriedades imunomoduladoras que ajudam a estabelecer uma adequada resposta imunológica materno-placentária. Além disso, a vitamina D tem uma participação direta na produção de peptídios antimicrobianos como a catelicidina, que são produzidos após ativação de receptores de vitamina D. Portanto, talvez ela desempenhe um papel importante na prevenção da infecção durante a gravidez ou infância.¹¹⁻¹³

Essa vitamina também regula genes-alvo associados com uma implantação adequada da placenta¹⁴. Em sua forma ativa, a vitamina D regula a expressão da gonadotrofina coriônica humana (hCG) no sinciciotrofoblasto e estimula a produção de esteroides sexuais.¹¹

Outro dado que corrobora com a hipótese da importância da vitamina D para a gestação é que estudos *in vitro* e com animais têm sugerido que a vitamina D desempenha importante papel no metabolismo da glicose e da insulina ao afetar a disponibilidade energética para o feto e em relação ao metabolismo do cálcio, observa-se que baixos níveis de vitamina D materna podem resultar em uma transferência materno-fetal deficiente de 25(OH)D e, conseqüentemente, reduzir o conteúdo mineral ósseo durante a infância³⁷⁻⁴⁰.

Até o momento, sete estudos observacionais que tratam do papel da vitamina D como fator de risco para parto prematuro foram identificados, variando de baixo a alto risco de viés. Um estudo encontrou que o risco de parto prematuro foi significativamente aumentado em mães com menores concentrações de 25(OH)D. Seis estudos, entretanto, não encontraram nenhuma relação significativa. Por fim, nenhum estudo intervencionista foi identificado até o momento, o que suscita a necessidade de novos estudos clínicos bem desenhados que procurem demonstrar se há ou não relevância das concentrações séricas de vitamina D no desfecho gestacional²⁰.

4.0 METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

Coorte de população restrita (adolescentes), concorrente (prospectivo, clássico)

4.2 Desfecho

Parto prematuro, definido por ser o que ocorre antes de 37 semanas de gestação.

4.3 Período do estudo

De 01/02/2012 a 01/01/2014

4.4 Comitê de ética

Projeto submetido e aceito pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande/CESED.

4.5 População estudada

Foram arroladas 615 adolescentes com gravidez única, no primeiro trimestre de gestação, que frequentaram o pré-natal na Maternidade Elpídio de Almeida (ISEA) em Campina Grande, Paraíba- Brasil.

4.6 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada por duas entrevistadores treinadas que visitaram semanalmente, todas as quartas-feiras, o ambulatório de pré-natal de alto risco para adolescentes do ISEA e entrevistaram as mães, aplicando um questionário padronizado que continha perguntas sobre variáveis socioeconômicas, clínicas e laboratoriais da gestação e do parto. Após o parto, novos dados foram colhidos a respeito do recém-nascido, tais como peso ao nascer, IMC e se houve complicações obstétricas, tais como pré-eclâmpsia.

4.7 Avaliação dos níveis séricos de 25(OH) vitamina D

Os ensaios para a medida deste metabólito são basicamente de dois tipos: os competitivos, baseados no uso do esteróide marcado e uma proteína ligador⁴¹ e os baseados em cromatografia líquida de alta performance e leitura UV.⁴² Os do primeiro tipo, que podem se basear na proteína ligadora de vitamina D ou em anticorpos específicos, têm como vantagens a maior simplicidade, possibilidade de automação de processos e custos mais baixos. Já os do segundo tipo têm como vantagens a maior precisão e a possibilidade da medida das duas formas: o colecalciferol (D₃) de origem endógena ou animal e o ergocalciferol (D₂) de origem vegetal. O método mais utilizado atualmente são ensaios competitivos baseados em anticorpos específicos e marcadores não radioativos⁴¹⁻⁴³. Esse último foi o adotado na pesquisa e realizado pelo laboratório Queiroga & Mayer na cidade de

Campina Grande. As pacientes foram até o referido laboratório a fim de realizar a coleta sanguínea para mensurar os níveis séricos de 25(OH)D durante o primeiro trimestre de gestação, após solicitação pela médica obstetra do pré-natal de alto risco.

4.8 Análise estatística

Todas as informações foram armazenadas em um banco de dados no programa Epiinfo, versão 6.0. A análise univariada foi realizada para relacionar as variáveis do estudo com o desfecho de interesse (parto prematuro). As variáveis estatisticamente significativas na análise univariada, juntamente com variáveis de relevância clínico-epidemiológica compuseram o modelo para a análise multivariada (Regressão Logística Múltipla). O programa utilizado para a análise da regressão logística múltipla foi o Statistical Package for Social Research (SPSS).

4.8.1 Critérios de inclusão:

- ❖ Gravidez única
- ❖ Idade entre 11 e 18 anos
- ❖ Idade gestacional < 13 semanas, confirmada pela ultrassonografia

4.8.2 Critérios de exclusão:

- ❖ Recusa de fornecer o consentimento informado
- ❖ Pré-eclâmpsia prévia
- ❖ Distúrbios de coagulação
- ❖ HIV/AIDS/ TORCHS
- ❖ Hemoglobinopatias
- ❖ Diabetes pré-existente
- ❖ Doença renal
- ❖ Hipertensão arterial
- ❖ Gestação múltipla
- ❖ História de abortos prévios
- ❖ Dependência de drogas e/ou exposição ao tabaco

4.9 Instrumento de coleta de dados

Questionário padrão contendo as informações abaixo listadas:

- ❖ Número de consultas pré-natal
- ❖ Idade da paciente (anos)
- ❖ Peso da paciente (escore Z)
- ❖ IMC das pacientes (escore Z)
- ❖ IMC do recém-nascido
- ❖ Anos de escolaridade
- ❖ Níveis de 25-OH-vitamina D (ng/ml)
- ❖ Porcentagem de diabetes gestacional
- ❖ Porcentagem de pré-eclâmpsia

5.0 RESULTADOS

Tabela 4. Caracterização da casuística e incidência de partos prematuros em adolescentes

	Parto prematuro (< 37 semanas de gestação)	Parto a termo (> 37 semanas de gestação)
Número de pacientes	141	474
Número de consultas pré-natal	8 ± 0,8	7 ± 1,0
Idade média das pacientes no início do pré-natal	15,1 ± 1,3	15,3 ± 1,6
Altura das pacientes em desvio-padrão (escore z)	0,5 ± 0,6	0,6 ± 0,8
IMC das pacientes em desvio-padrão (escore z)	-0,1 ± 0,9	0,2 ± 0,5
IMC do recém-nascido em desvio-padrão (escore z)	-0,4 ± 1,0	-0,3 ± 0,9
Escolaridade média da paciente em anos de estudo	7 ± 0,3	8 ± 0,4
Concentrações de 25-OH-vitamina D (ng/ml)	16,6 ± 2,1	25 ± 1,0*
% de Diabetes Gestacional	5%	2%
% de pré-eclâmpsia	11%	3%*

* p< 0,05

A análise da Tabela 4 permite inferir que:

- ✓ A incidência de parto prematuro em adolescentes grávidas foi de 23%;
- ✓ A deficiência de vitamina D (<20 ng/mL) foi observada em 59% de nossa coorte.

- ✓ A avaliação por teste T pareado dos grupos com e sem parto prematuro mostrou que dois fatores aumentaram o risco das adolescentes para terem parto prematuro: concentrações séricas de vitamina D inferiores a 20ng/ml e pré-eclâmpsia ($p < 0,05$).
- ✓ Após análise por regressão logística, observou-se que gestantes adolescentes com concentrações séricas de vitamina D menores que 20ng/ml e, portanto, com deficiência dessa vitamina, tinham odds ratios de 3.31 para parto prematuro (Intervalo de Confiança de 95%, 1,52-7,19; $p < 0,002$).
- ✓ A deficiência de vitamina D é uma variável independente para avaliação dos fatores causais de parto prematuro em adolescentes grávidas. A análise multivariada mostrou que a utilização da concentração de vitamina D abaixo de 20ng/dl como fator de risco para parto prematuro teve sensibilidade de 80% e especificidade de 45%.
- ✓ O ponto de corte com a melhor combinação de sensibilidade e especificidade foi 14 ng/mL para parto prematuro (66,7% de sensibilidade e 71,0% de especificidade).
- ✓ A adição da variável deficiência de vitamina D materna aos fatores de risco clínicos já previamente estabelecidos na regressão logística aumenta a capacidade de predição de parto prematuro em 8%.

6.0 DISCUSSÃO

O presente estudo analisou uma grande coorte de adolescentes grávidas para avaliar a incidência de partos prematuros nesta faixa etária e associar quais eram os fatores de risco envolvidos no desencadeamento de parto prematuro, especialmente deficiência de vitamina D. A análise estatística permitiu discernir que a deficiência de vitamina D aumenta em três vezes a chance de uma adolescente grávida ter um desfecho prematuro de sua gestação. O grupo de adolescentes que pariu antes de 37 semanas apresentou concentração sérica de vitamina D significativamente menor do que o grupo cuja gestação chegou ao termo. Quando analisados e comparados os grupos distintos pelo desfecho prematuro ou não da gestação, não se observaram diferenças no que tange a idade ao engravidar, número de consultas pré-natal, dados antropométricos das gestantes (peso, altura, índice de massa corpórea), grau de escolaridade, avaliação nutricional dos recém-nascidos e, por fim, incidência de diabetes gestacional. Apenas as incidências aumentadas de pré-eclâmpsia e de deficiência de vitamina D no grupo com desfecho precoce da gestação teve significância pelo teste T pareado ($p < 0,05$).

Recentemente, Wagner et al (2015)⁴⁴ fizeram uma análise com regressão logística em uma coorte de 485 gestantes com idade média de 26 anos nos Estados Unidos para detectar os fatores de risco associados a parto prematuro. A incidência de parto prematuro foi de 8,4% nessa coorte, um índice bem menor que o encontrado no presente estudo, 23%, cujos sujeitos eram exclusivamente adolescentes, grupo sabidamente de maior risco para complicações obstétricas, pois, entre outras, possui duas vezes mais chance de ter desfecho precoce da gestação. Apesar de a incidência de parto prematuro ter sido menor naquela casuística, pacientes que apresentavam deficiência de vitamina D (níveis séricos < 20 ng/ml) tiveram um odds ratio para parto prematuro de 3.8, semelhante ao encontrado em nossas análises de regressão logística. Esse estudo também avaliou se a suplementação tardia, após o segundo trimestre de gestação, diminuía a chance daquelas gestantes parirem antes de 37 semanas. Níveis de vitamina D acima de 30 ng/ml no final da gestação reduziam em 47% a chance de ter parto prematuro naquela casuística (OR = 0,53, $p = 0,08$).

Bodnar et al (2014)⁴⁵ também encontrou associação entre baixas concentrações séricas de vitamina D e risco para parto prematuro numa coorte intitulada *US Collaborative Perinatal Project*. Nesse estudo envolvendo 2.629 mulheres das diversas faixas etárias, mas com predomínio entre 20-29 anos, a incidência de parto prematuro foi pequena (3,2%), pois

consideraram como desfecho prematuro gestações interrompidas antes de 35 semanas e não o padrão adotado mundialmente, inclusive no nosso estudo, de 37 semanas. Mas, no grupo de gestantes de origem hispânica ou afrodescendente, houve redução de risco de parto prematuro em 20% a 30% quando as concentrações séricas de vitamina D se mantinham acima de 30ng/dl durante a gestação.

Apesar de ainda não haver estudos suficientes que comprovem a necessidade de suplementação sistemática de vitamina D na gestação conforme revisões sistemáticas recentes^{20, 46-48} nosso modelo de predição utilizando a deficiência de vitamina D como variável independente de risco para parto prematuro teve sensibilidade de 80% e especificidade de 45%. O ponto de corte de concentração sérica de vitamina D com a melhor combinação de sensibilidade e especificidade foi 14 ng/mL para desencadear parto prematuro (66,7% de sensibilidade e 71,0% de especificidade). Os estudos utilizados nessas revisões sistemáticas apresentavam vários vieses de seleção, diferentemente deste estudo que selecionou um grupo com faixa etária restrita e homogêneo, baseado em critérios de inclusão e exclusão rigorosos. Quando não se retiram possíveis confundidores como fatores clínicos previamente estabelecidos para parto prematuro, a saber: pré-eclâmpsia prévia, distúrbios de coagulação, SIDA e TOCHS, hemoglobinopatias, diabetes pré-existente, doença renal, hipertensão arterial, gestação múltipla, antecedentes pessoais de abortos prévios e dependência de drogas e/ou exposição ao tabaco, não se é possível avaliar se a variável independente do estudo, como nesta pesquisa a deficiência de vitamina D, é capaz de exercer influência no desfecho final (parto prematuro).

A adição da variável independente deficiência de vitamina D materna aos fatores de risco clínicos já previamente estabelecidos na regressão logística aumenta a capacidade de predição de parto prematuro em 8%.

7.0 CONCLUSÕES

- Deficiência de vitamina D está associada ao aumento de parto prematuro em adolescentes;
- Há um grande número de gestantes adolescentes com deficiência de vitamina D;
- A suplementação de vitamina D deve ser recomendada em todas as gestantes, especialmente em adolescentes.

8.0 BIBLIOGRAFIA

1. (2012). Guideline: Vitamin D Supplementation in Pregnant Women. Geneva. Disponível em: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines/vit_d_supp_pregnant_women/en/. Acesso em 04 de Novembro 2015.
2. LOCKWOOD, C. J. **Uptodate**. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-spontaneous-preterm-birth>. Acesso em: 04 Novembro 2015
3. ROBINSON, J. N.; NORWITZ, E. R. **Uptodate**. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/riskfactorsforpreterm-labor-and-delivery?topicKey=OBGYN%2F6761&elapsedTimeMs=8&source=search_result&E2%80%A6. Acesso em: 04 Novembro 2015
4. URRUTIA, Rachel P.; THORP, John M.. Vitamin D in pregnancy. **Current Opinion In Obstetrics And Gynecology**, [s.l.], v. 24, n. 2, p.57-64, mar. 2012. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/gco.0b013e3283505ab3>
5. PAZIRANDEH, S.; BURNS, D. L. **Uptodate**. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-vitamin-d>. Acesso em: 04 Novembro 2015
6. BENDIK, I., A. Friedel, F. F. Roos, P. Weber and M. Eggersdorfer (2014). "Vitamin D: a critical and essential micronutrient for human health." Front Physiol **5**: 248
7. BIKLE, D. Nonclassic Actions of Vitamin D. J Clin Endocrinol Metab, v. 94, n. 1, p. 26-34, 2009.
8. BRANNON, Patsy M.; PICCIANO, Mary Frances. Vitamin D in Pregnancy and Lactation in Humans. **Annu. Rev. Nutr.**, [s.l.], v. 31, n. 1, p.89-115, 21 ago. 2011. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.nutr.012809.104807>
9. HUGHES, B. D. **Uptodate**. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-deficiency-in-adults-definition-clinical-manifestations-and-treatment?source=search_result&search=Vitamin+D+deficiency+in+adults%3A+Definition%2C+clinical+manifestations%2C+and+treatment&selectedTitle=1~150. Acesso em: 04 Novembro 2015.
10. AGUS, S.; DREZNER, M. K. **Uptodate**. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/causes-of-vitamin-d-deficiency-and-resistance>. Acesso em: 04 Novembro 2015.

11. BODNAR, L. M.; KROHN, M. A.; SIMHAN, H. N.. Maternal Vitamin D Deficiency Is Associated with Bacterial Vaginosis in the First Trimester of Pregnancy. **Journal Of Nutrition**, [s.l.], v. 139, n. 6, p.1157-1161, 8 abr. 2009. American Society for Nutrition. <http://dx.doi.org/10.3945/jn.108.103168>.
12. BODNAR, Lisa M.; SIMHAN, Hyagriv N.. Vitamin D May Be a Link to Black-White Disparities in Adverse Birth Outcomes. **Obstetrical & Gynecological Survey**, [s.l.], v. 65, n. 4, p.273-284, abr. 2010. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/ogx.0b013e3181dbc55b>.
13. HEWISON, M.. Vitamin D and the immune system. **Journal Of Endocrinology**, [s.l.], v. 132, n. 2, p.173-175, 1 fev. 1992. BioScientifica. <http://dx.doi.org/10.1677/joe.0.1320173>.
14. EVANS, K. N., J. N. BULMER, M. D. KILBY AND M. HEWISON. "Vitamin D and placental-decidual function." **J Soc Gynecol Investig**. v. 11, n. 5, p. 263-271, 2004
15. BARRERA, D., E. AVILA, G. HERNANDEZ, I. MENDEZ, L. GONZALEZ, A. HALHALI, F. LARREA, A. MORALES AND L. DIAZ "Calcitriol affects hCG gene transcription in cultured human syncytiotrophoblasts." **Reprod Biol Endocrinol** v. 6, n. 3, 2008
16. BARRERA, D., E. AVILA, G. HERNANDEZ, A. HALHALI, B. BIRUETE, F. LARREA AND L. DIAZ. Estradiol and progesterone synthesis in human placenta is stimulated by calcitriol. **J Steroid Biochem Mol Biol**. v.103 n.3-5, p.529-532, 2007
17. PITTAS, Anastassios G. et al. The Role of Vitamin D and Calcium in Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-Analysis. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 92, n. 6, p.2017-2029, jun. 2007. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-0298>..
18. MAESTRO, B., S. MOLERO, S. BAJO, N. DAVILA. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). **Cell Biochem Funct**. v. 20, n.3, p. 227-232, 2002
19. JAVAID, Mk et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. **The Lancet**, [s.l.], v. 367, n. 9504, p.36-43, jan. 2006. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)67922-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(06)67922-1)..
20. HARVEY, Nicholas C et al. Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. **Health Technology Assessment**, [s.l.], v. 18, n. 45, p.1-190, jul. 2014. National Institute for Health Research. <http://dx.doi.org/10.3310/hta18450>
21. RIOS K.S.A.; WILLIAMS L.C.A.; AIELLO A.L.R. Gravidez na adolescência e impactos no desenvolvimento infantil. **Adolesc Saúde**. v. 4, n. 1, p.6-11, 2007

22. BRASIL, Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS, Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos – SINASC, 2013.
23. BRASIL, Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS, Taxa de Mortalidade Infantil Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM, 2013.
24. REDE Nacional Primeira Infância. Disponível em: <<http://primeirainfancia.org.br/wp-content/uploads/2015/01/Cartilha-Gravidez-Adol-FINAL-HD.pdf>>. Acesso em: 01 Maio 2016
25. BOUILLON, Roger et al. Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice. **Endocrine Reviews**, [s.l.], v. 29, n. 6, p.726-776, out. 2008. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/er.2008-0004>.
26. HEANEY R.P., ARMAS L.A.G., SHARY JR, BELL NH, BINKLEY N, HOLLIS BW. 25- hydroxylation of vitamin D3: relation to circulating vitamin D3 under various input conditions. **Am J Clin Nut.** v. 87, n. 6, p. 1738-42, 2008
27. KIMBALL, Samantha; FULEIHAN, Ghada El-hajj; VIETH, Reinhold. Vitamin D: A Growing Perspective. **Critical Reviews In Clinical Laboratory Sciences**, [s.l.], v. 45, n. 4, p.339-414, jan. 2008. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/10408360802165295>.
28. JAMES, W Philip T. 22nd Marabou Symposium: the changing faces of vitamin D. **Nutrition Reviews**, [s.l.], v. 66, n. 5, p.286-290, 1 maio 2008. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00034.x>..
29. PETERLIK, M.; CROSS, H. S.. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. **Eur J Clin Invest**, [s.l.], v. 35, n. 5, p.290-304, maio 2005. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.2005.01487.x>.
30. PRENTICE A., GOLDBERG G., SCHOENMAKERS I. Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers. **Am J Clin Nut.** v. 88, n. 2, p.500S-506S, 2008.
31. MOSEKILDE, Leif. Vitamin D and the elderly. **Clin Endocrinol**, [s.l.], v. 62, n. 3, p.265-281, mar. 2005. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02226.x>.
32. HOLLIS B.W. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. **J Nutr.** v. 135, n. 2, p. 317-322, 2005.
33. CHAPUY, M.-c. et al. Prevalence of Vitamin D Insufficiency in an Adult Normal Population. **Osteoporosis International**, [s.l.], v. 7, n. 5, p.439-443, 1 set. 1997. Springer Science + Business Media. <http://dx.doi.org/10.1007/s001980050030>.

34. TANGPRICHA, Vin et al. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. **The American Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 112, n. 8, p.659-662, jun. 2002. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343\(02\)01091-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343(02)01091-4).
35. VIETH, Reinhold; LADAK, Yasmin; WALFISH, Paul G.. Age-Related Changes in the 25-Hydroxyvitamin D Versus Parathyroid Hormone Relationship Suggest a Different Reason Why Older Adults Require More Vitamin D. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 88, n. 1, p.185-191, jan. 2003. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2002-021064>.
36. GRANT W.B., HOLICK M.F. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. **Altern Med Rev**, v. 10, n. 2, p. 94-111, 2005.
37. WALKER, Valencia P; MODLIN, Robert L. The Vitamin D Connection to Pediatric Infections and Immune Function. **Pediatr Res**, [s.l.], v. 65, n. 52, p.106R-113R, maio 2009. Nature Publishing Group. <http://dx.doi.org/10.1203/pdr.0b013e31819dba91>.
38. MISAWA, Yuka et al. Vitamin D3 induces expression of human cathelicidin antimicrobial peptide 18 in newborns. **Int J Hematol**, [s.l.], v. 90, n. 5, p.561-570, 28 nov. 2009. Springer Science + Business Media. <http://dx.doi.org/10.1007/s12185-009-0452-9>
39. BARTLEY, J. Vitamin D, innate immunity and upper respiratory tract infection. **The Journal Of Laryngology & Otology**, [s.l.], v. 124, n. 05, p.465-469, 13 jan. 2010. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s0022215109992684>.
40. LIU, N. Q. et al. Vitamin D and the Regulation of Placental Inflammation. **The Journal Of Immunology**, [s.l.], v. 186, n. 10, p.5968-5974, 11 abr. 2011. The American Association of Immunologists. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1003332>
41. HADDAD, John G.; CHYU, Kyung Ja. COMPETITIVE PROTEIN-BINDING RADIOASSAY FOR 25-HYDROXYCHOLECALCIFEROL 1. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 33, n. 6, p.992-995, dez. 1971. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jcem-33-6-992..>
42. EISMAN, J.a.; SHEPARD, R.m.; DELUCA, H.f.. Determination of 25-hydroxyvitamin D2 and 25-hydroxyvitamin D3 in human plasma using high-pressure liquid chromatography. **Analytical Biochemistry**, [s.l.], v. 80, n. 1, p.298-305, maio 1977. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0003-2697\(77\)90648-0](http://dx.doi.org/10.1016/0003-2697(77)90648-0).
43. REINHARDT, Timothy A. et al. A Microassay for 1,25-Dihydroxyvitamin D Not requiring High Performance Liquid Chromatography: Application to Clinical Studies*. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 58, n. 1, p.91-98, jan. 1984. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jcem-58-1-91>.

44. WAGNER, C.I. et al. Post-hoc comparison of vitamin D status at three timepoints during pregnancy demonstrates lower risk of preterm birth with higher vitamin D closer to delivery. **The Journal Of Steroid Biochemistry And Molecular Biology**, [s.l.], v. 148, p.256-260, abr. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.11.013..>
45. BODNAR, L. M. et al. Maternal Vitamin D Status and Spontaneous Preterm Birth by Placental Histology in the US Collaborative Perinatal Project. **American Journal Of Epidemiology**, [s.l.], v. 179, n. 2, p.168-176, 11 out. 2013. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwt237>
46. PALACIOS, Cristina et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: Updated meta-analysis on maternal outcomes. **The Journal Of Steroid Biochemistry And Molecular Biology**, [s.l.], p.1-24, fev. 2016. Elsevier BV.
47. PÉREZ-LÓPEZ, Faustino R. et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Fertility And Sterility**, [s.l.], v. 103, n. 5, p.1278-1288, maio 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.02.019>.
48. DE-REGIL, Luz Maria et al. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, [s.l.], p.1-123, 14 jan. 2016. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd008873.pub3>