

## REVISÃO DE LITERATURA

**Implicações maternas e fetais da hipovitaminose D no período gestacional: uma revisão de literatura****Maternal and fetal implications of hypovitaminose D in the gestational period: a literature review**

Áirica Correia da Costa Moraes Querido<sup>1</sup>, Emmanuelle Luana Voltolini Tafner Ruiz de Moraes<sup>1</sup>, Inara Correia da Costa Moraes Venturoso<sup>2</sup>, Fábio Roberto Ruiz de Moraes<sup>3</sup>.

**RESUMO**

A vitamina D (VD) é uma vitamina lipossolúvel com fundamental desempenho em diversas funções fisiológicas. Suas fontes são alimentação, suplementação ou síntese na pele em resposta à exposição à luz solar. As complicações da hipovitaminose D na gestação podem afetar a mãe e o lactente, sendo que em casos mais graves levam a osteomalácia materna e raquitismo infantil. As mulheres podem apresentar alterações no período gestacional, periparto e pós-parto. Já em crianças, as complicações tendem a ser mais graves e afetar suas vidas por tempo mais prolongado. O objetivo desta revisão é apresentar evidências atuais da associação da hipovitaminose D gestacional e os desfechos adversos maternos e fetais. Foi realizada uma pesquisa nas bases Science Direct, PubMed e Google Scholar para publicações de janeiro de 2013 a outubro de 2017 utilizando-se combinações de palavras-chave: "vitamin D deficiency", "pregnancy" e "prenatal care". Em mulheres gestantes a deficiência de VD tem sido associada a pré-eclâmpsia, diabetes mellitus gestacional, vaginose bacteriana, trabalho de parto prematuro e sintomas depressivos pós-parto. Na prole, pode levar a baixo peso ao nascer e recém-nascidos para a idade gestacional, hipocalcemia neonatal, raquitismo, diabetes tipo I, cárie dentária, comprometimento de linguagem, esclerose múltipla, distúrbios neurológicos, infecções de vias aéreas superiores e asma. Portanto, a suplementação de VD é útil para evitar resultados adversos na gravidez, mas pode não ser sempre necessária, especialmente quando as recomendações de estilo de vida são boas o suficiente para preveni-las. A fim de tomar a decisão adequada sobre a suplementação com VD, cada situação clínica individual deve ser analisada e colocada no equilíbrio correto de risco e benefício antes de prescrever a suplementação de VD.

**Palavras-chave:** Vitamina D, Deficiência de Vitamina D, Gravidez.

 **ACESSO LIVRE**

**Citação:** Querido ACCM, Moraes ELVTR, Venturoso ICCM, Moraes FRR (2017) Implicações maternas e fetais da hipovitaminose D no período gestacional: uma revisão de literatura. Revista de Patologia do Tocantins, 4(4):73-80.

**Instituição:** <sup>1</sup>Médica Residente em Ginecologia e Obstetrícia, Hospital e Maternidade Dona Regina, Tocantins, Brasil; <sup>2</sup>Acadêmica de Medicina, FAPAC/ITPAC Porto Nacional, Tocantins, Brasil; <sup>3</sup>Ginecologista e Obstetra, Hospital e Maternidade Dona Regina, Tocantins, Brasil

**Autor correspondente:** Áirica Correia da Costa Moraes Querido;  
leoeairica@hotmail.com

**Editor:** Guedes V. R. Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

**Publicado:** 01 de dezembro de 2017.

**Direitos Autorais:** © 2017 Querido et al. Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

**Conflito de interesses:** os autores declararam que não existem conflitos de interesses.

**ABSTRACT**

Vitamin D (VD) is a fat soluble vitamin with fundamental performance in various physiological functions. Its sources are diet, supplementation or synthesis in the skin in response to exposure to sunlight. Complications of hypovitaminosis D during pregnancy can affect the mother and infant, and in more severe cases lead to maternal osteomalacia and childhood rickets. Women may present changes during the gestational, peripartum and postpartum period. In children, complications tend to be more severe and affect their lives for a longer time. The objective of this review is to present current evidence of the association of gestational hypovitaminosis D and adverse maternal and fetal outcomes. A search was made at the bases Science Direct, PubMed and Google Scholar for publications from January 2013 to October 2017 using combinations of keywords: "vitamin D deficiency", "pregnancy" and "prenatal care". In pregnant women, VD deficiency has been associated with pre-eclampsia, gestational diabetes mellitus, bacterial vaginosis, preterm labor, and postpartum depressive symptoms. In offspring, it can lead to low birth weight and small babies for gestational age, neonatal hypocalcemia, rickets, type I diabetes, dental caries, language impairment, multiple sclerosis, neurological disorders, upper respiratory infections and asthma. Therefore, VD supplementation is useful to avoid adverse pregnancy outcomes, but may not always be necessary, especially when lifestyle recommendations are good enough to prevent them. In order to make the proper decision on VD supplementation, each individual clinical situation must be analyzed and placed in the correct balance of risk and benefit before prescribing VD supplementation.

**Keywords:** Vitamin D, Vitamin D Deficiency, Pregnancy.

## INTRODUÇÃO

A vitamina D (VD) é uma vitamina lipossolúvel com fundamental desempenho em diversas funções fisiológicas. Além da homeostase e do metabolismo do cálcio, participa do processo de proliferação e diferenciação celular do sistema imunológico<sup>1,2</sup>. Suas fontes são alimentação, suplementação ou síntese na pele em resposta à exposição à luz solar<sup>1-4</sup>. O ergocalciferol e o colecalciferol são os precursores da VD. Estes sofrem hidroxilação no fígado, sendo metabolizado em 25-dihidroxitamina D (25[OH]D), e posteriormente no rim onde é convertido em calcitriol ou 1,25-dihidroxitamina D, o hormônio biologicamente ativo<sup>5</sup>.

Sabe-se que no período gestacional há aumento da demanda de VD devido ao desenvolvimento fetal<sup>6-10</sup>. Por isso, há uma elevação dos níveis de calcitriol em 2 a 3 vezes nas primeiras semanas. O nível sérico materno de 25[OH]D e suas consequências na gestante e no feto é um tema muito discutido em pesquisas recentes<sup>8-9</sup>. Embora existam pequenas variações, a Sociedade Endócrina dos EUA e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia definem a deficiência de VD como um nível de 25[OH]D  $\leq$  20 ng/mL, a insuficiência entre 21 e 29 ng /mL, e suficiente quando  $\geq$  30 ng/mL<sup>11-12</sup>. Proteção da pele com vestimentas, raças com tons de pele mais escuros e morar em locais de alta latitude são fatores de risco para hipovitaminose D<sup>13-16</sup>. Em gestantes, especificamente, obesidade e multiparidade têm sido associados com deficiência dessa vitamina<sup>16</sup>.

As complicações da hipovitaminose D podem afetar a mãe e a criança, sendo que em casos mais graves levam a osteomalácia materna e raquitismo infantil<sup>17</sup>. As mulheres podem apresentar alterações no período gestacional, periparto e pós-parto, tais como: pré-eclâmpsia (PE), diabetes mellitus gestacional (DMG), vaginose bacteriana, trabalho de parto prematuro (TPP) e sintomas depressivos pós-parto<sup>7,18-21</sup>. Em crianças, as complicações tendem a ser mais graves e afetar suas vidas por tempo mais prolongado: baixo peso ao nascer (BPN) e pequenas para a idade gestacional (PIG), hipocalcemia neonatal, raquitismo, diabetes tipo I (DM1), cárie dentária, comprometimento de linguagem, esclerose múltipla, distúrbios neurológicos, infecções de vias aéreas superiores e asma<sup>18-19,22-24,8-10</sup>.

Os sistemas imunes inatos e adaptativos são modulados pela VD, com efeitos diretos sobre células B, ativação de células T e células apresentadoras de antígenos<sup>25-27</sup>. Sua deficiência pode levar a perda de integridade da barreira epitelial, levando a uma exposição mucosa aumentada e inapropriada aos antígenos, sendo causa dos transtornos alérgicos<sup>25,28</sup>. Dada a importância em saúde pública de esclarecer a relação da hipovitaminose D no período gestacional com as complicações maternas e fetais e tendo em vista a diversidade de evidências disponíveis, realizamos uma revisão com o objetivo de apresentar as atuais evidências científicas a esse respeito.

## METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa nas bases Science Direct, PubMed e Google Scholar para publicações de janeiro de 2013 a outubro de 2017 utilizando-se combinações de palavras-

chave cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Biblioteca Virtual em Saúde e no *Medical Subject Headings (MeSH)* da *U.S. National Library of Medicine*: "vitamin D deficiency", "pregnancy" e "prenatal care". Após a seleção de 57 estudos potenciais a serem incluídos foi feita análise dos títulos, resumos e data de publicação, sendo selecionados apenas artigos em inglês e que tivessem sido publicados nos últimos cinco anos. Não houve seleção com base na metodologia do estudo, de modo que foram incluídos vários tipos de artigos, tais como ensaios controlados randomizados, revisões sistemáticas e narrativas. Não foi realizada análise estatística dos dados obtidos. Os resultados são apresentados em forma de revisão narrativa.

## RESULTADOS

### Epidemiologia

Estudos recentes mostram que existe alta prevalência de deficiência (25% a 29%)<sup>11,26</sup> e insuficiência de VD em mulheres e recém-nascidos (RN) e a associação entre o estado nutricional materno da VD e o estado de VD dos seus RN<sup>30-32</sup>.

Estudo pioneiro mostrou uma alta prevalência de deficiência de VD (36%) e insuficiência (45%) entre todas as mulheres grávidas no noroeste de Londres, particularmente aquelas com pele mais escura (48% e 44%, respectivamente). Os níveis séricos de VD foram mais baixos durante os meses de inverno e entre as mulheres obesas<sup>33</sup>. Em estudo populacional, segundo Ceccaldi *et al.* (2016), o nível 25[OH]D foi geralmente baixo, com média de  $50,9 \pm 24,7$  nM<sup>34</sup>.

Portanto, à luz da grande evidência que liga a deficiência de VD com resultados de saúde adversos para mulheres grávidas e sua prole, Vinkhuyzen *et al.* (2016) indicam uma grande necessidade que merece ser atendida nessa população. Em particular, mulheres e crianças de origem étnica não europeia correm alto risco de deficiência de VD<sup>35</sup>.

### Fatores de risco para hipovitaminose D

A deficiência de VD tem sido associada à pigmentação da pele materna mais escura, dieta pobre em VD, roupas que cobrem grande parte do corpo, exposição reduzida ao sol, consumo de álcool e aumento da prevalência de obesidade<sup>36-37</sup>. No entanto, este último possui resultados conflitantes na literatura. Outro estudo mostrou que a adiposidade materna não estava associada à concentração sanguínea materna ou do cordão umbilical da VD. Embora a quantificação da massa gorda seja importante para entender o estado da VD durante todos os estágios da vida, isso pode não ser verdade na gravidez, pois outros fatores como raça, suplementação e atividade física demonstraram ter maior associação<sup>38</sup>.

### Desfechos materno-fetais

Dados da literatura baseados em estudos observacionais demonstram a existência associação entre os níveis séricos maternos de VD e desfechos adversos na gestação, incluindo PE, DMG, parto prematuro ou RN pequenos para a idade gestacional (PIG), BPN, restrição de crescimento, infecção do trato respiratório, homeostase

alterada da glicose, principalmente naquelas com níveis de 25[OH]D inferiores a 50 nmol/l<sup>39-45</sup>. A deficiência de VD está associada a um aumento importante na incidência de desfechos neonatais adversos, como RN PIG e hipoglicemia neonatal<sup>46</sup>. Além disso, as mulheres grávidas com baixos níveis séricos de 25[OH]D podem apresentar maior risco de vaginose bacteriana, mas não a parto por cesariana<sup>42,45</sup>.

Estudo conduzido por Ota *et al.* (2014), mostrou que as mulheres com baixo nível de VD aumentaram significativamente as probabilidades de anormalidades auto-imunes, que é um fator de risco para falência reprodutiva. A citotoxicidade das células NK e a polarização Th1 foram significativamente reduzidas *in vitro* pela VD, e a secreção e a polarização reduzidas da VD em células NK. Além disso, a VD suprimiu a produção de citocinas do tipo 1 e aumentou o tipo 2 e os fatores de crescimento das células NK. Portanto, esses resultados levantam a possibilidade de que a VD possa estar disponível como uma nova opção terapêutica para falhas reprodutivas. É necessário um estudo mais aprofundado para elucidar o papel imuno-regulador da VD e se a administração suplementar de VD pode prevenir o aparecimento da perda de gravidez<sup>47</sup>. As concentrações de VD estão associadas ao peso ao nascer<sup>37,48-49</sup> e, sabe-se que a deficiência de VD prejudica as taxas de gravidez em mulheres submetidas a transferência de blastocisto único<sup>50</sup>.

Os níveis de VD > 25 nmol/L tiveram efeito protetor contra o desenvolvimento do TPP e hipertensão gestacional / pré-eclâmpsia. Assim, a deficiência materna de VD pode ser um fator de risco independente para PE e TPP<sup>51</sup>. As concentrações maternas de 25[OH]D  $\geq$  40 ng/mL foram associadas a uma redução substancial no risco de TPP em uma população grande e diversificada de mulheres<sup>52</sup>.

Quando os resultados da gravidez são analisados usando o biomarcador 25[OH]D em vez da dose de tratamento, há diferenças notáveis nos desfechos materno e fetal, com saúde melhorada nas mulheres que atingiram uma concentração circulante de 25[OH]D de pelo menos 100 nmol/L (40 ng/mL)<sup>53</sup>. Segundo Wagner *et al.* (2016), alcançar uma concentração sérica de 25[OH]D de 40 ng/mL diminuiu significativamente o risco de parto prematuro em comparação com 20 ng/mL. Esses achados sugerem a importância de aumentar os níveis de 25[OH]D substancialmente acima de 20 ng/mL; atingir 40 ng/mL durante a gravidez reduziria o risco de parto prematuro e alcançaria a produção máxima do hormônio ativo<sup>54</sup>.

Além disso, as concentrações plasmáticas inadequadas de 25[OH]D durante o início da gravidez estão associadas a alterações mais pronunciadas do colesterol total (TC), concentrações de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e taxas de TC / densidade de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c) ao longo da gravidez. As mudanças nestes marcadores cardiovasculares sugerem a importância de garantir um estado adequado de VD no início da gravidez<sup>55</sup>.

Além disso, as mulheres no quartil mais baixo para o status de 25[OH]D em estudo realizado por Robinson *et al.* (2014) foram mais propensas a reportar um nível mais alto de sintomas de depressão pós-parto do que as mulheres que estavam no quartil mais alto para a VD, mesmo depois de explicar uma série de variáveis de confusão, incluindo a

estação de nascimento, índice de massa corporal e fatores sociodemográficos<sup>56</sup>. Portanto, as baixas concentrações séricas de VD durante a gestação é um fator de risco para o desenvolvimento de sintomas de depressão pós-parto<sup>56-57</sup>.

A VD pode ter um papel importante e multifacetado no desenvolvimento de pulmão, cérebro e osso fetal. Estudos experimentais em animais apoiam uma contribuição ativa da VD para o desenvolvimento de órgãos. Os ensaios controlados aleatórios de suplementação de VD em mulheres grávidas com seguimento a longo prazo da prole são necessários para examinar se a correção da deficiência de VD em mulheres grávidas é benéfica para a sua prole e para determinar o nível ótimo de soro materno 25[OH]D para desenvolvimento fetal<sup>58</sup>.

Por outro lado, diversos outros estudos mostram que a deficiência de VD não está relacionada a resultados adversos na gravidez nas populações estudadas<sup>29,32,37,49</sup>. Embora a deficiência de VD pareça comprometer as taxas de gravidez na população estudada, não é possível fornecer orientação sobre uma relação potencial entre deficiência de VD e, por exemplo, reserva ovariana ou resposta à estimulação ovariana<sup>50</sup>. Segundo Gunduz *et al.* (2016), a VD inadequada e a baixa qualidade do sono são prevalentes em mulheres grávidas, mas baixos níveis de VD não estão associados a uma má qualidade do sono<sup>59</sup>.

#### **Rastreio de hipovitaminose D**

Uma alta proporção de mulheres com perdas recorrentes de gravidez (PRG) tem deficiência de VD e a deficiência de VD tem implicações imunológicas em PRG. Está associada à imunidade celular B e natural killer (NK) e ao saldo T helper 1 (Th1) / T helper 2 (Th2) e as mulheres com pouca VD tendem a desenvolver anticorpos antifosfolípidos e outros autoanticorpos, que estão relacionados a doenças auto-imunes e desfecho reprodutivo desfavorável. Portanto, a avaliação da VD parece ser uma prática de alto rendimento em mulheres com PRG e anormalidades autoimunes<sup>47</sup>.

Estudo conduzido por Pereira-Santos *et al.* (2017) detectou uma alta proporção de mulheres grávidas com deficiência vitamínica e níveis de VD insuficientes em uma cidade ensolarada. Esses dados sugerem a necessidade de monitorar os níveis séricos de VD durante a gravidez e a orientação adequada no pré-natal para adoção de estilo de vida saudável para a prevenção da deficiência de VD nesta população<sup>60</sup>.

Apesar do papel protetor da VD nos resultados da gravidez e de que vários estudos epidemiológicos documentaram hipovitaminose gestacional D altamente prevalente em todo o mundo, o rastreio de rotina de VD ainda não é obrigatório e não foram realizados estudos intervencionistas suficientes para alcançar um consenso quanto à suplementação de VD em mulheres grávidas, destacando a necessidade de novos estudos e estabelecimento de diretrizes de triagem durante a gravidez<sup>40</sup>. Então, a deficiência de VD é comum, mas pode não estar associada à maioria dos resultados adversos da gravidez. O teste de rotina de VD de todas as mulheres grávidas não parece justificado<sup>43</sup>.

#### **Suplementação de VD**

A dosagem de VD e a suplementação de mulheres grávidas é uma ferramenta de prevenção segura e acessível que pode reduzir substancialmente a ocorrência de parto prematuro, morbidade, mortalidade e custos econômicos associados<sup>52</sup>. Desse modo, poderiam ser consideradas mais orientações de suplementação prescritivas que poderiam beneficiar a população em risco, assim como oferecer suplementos a todas as mulheres grávidas gratuitamente<sup>33</sup>. A suplementação de vitamina D de 2000 e 4000 UI/dia pareceu segura na gravidez e 4000 UI/dia foi mais eficaz na otimização das concentrações séricas de 25[OH]D nas mães e seus RN. Essas descobertas podem ser aplicadas a outras populações onde a deficiência de VD é endêmica<sup>61</sup>.

Um estudo de caso-coorte cujo objetivo foi estimar a associação entre as concentrações maternas de 25[OH]D e o risco de subtipos de nascimento prematuro mostrou uma associação protetora de suficiência materna de VD e parto prematuro que combinado com dados epidemiológicos existentes podem justificar um ensaio clínico randomizado de reposição ou suplementação materna de VD para prevenir parto prematuro<sup>62</sup>. Segundo Sablok *et al.* (2017), a suplementação de VD no início da gravidez deve ser explorada para prevenir PE e TPP e para promover o bem-estar neonatal<sup>51</sup>.

Um trabalho realizado por Vuillermot *et al.* (2017) aumenta a possibilidade de que a suplementação dietética precoce com VD possa abrir novos caminhos para uma atenuação bem sucedida ou mesmo prevenção de transtornos do desenvolvimento neurológico após um processo inflamatório materno durante a gravidez<sup>63</sup>. A suplementação de VD pré-natal a pós-parto é uma intervenção eficaz para aumentar o estado de VD da mãe e promover o melhor estado de VD em RN e lactentes exclusivamente amamentados<sup>64</sup>, visto que a suplementação materna de VD durante a gestação de 2000 UI/d (em comparação com 1000 UI/d e com um placebo) resulta em uma maior atividade de VD do leite materno  $\geq 2$  meses pós-parto<sup>65</sup>. A suplementação de VD de alta dose começando em uma média de 14 semanas de gestação não melhora os níveis de glicose na gestação. No entanto, em mulheres com níveis basais  $< 32$  ng/mL, 5,000 UI por dia foram bem toleradas e altamente eficazes na prevenção da deficiência de VD neonatal<sup>66</sup>.

Como uma questão importante é o momento ou início do tratamento / suplementação de VD, e dado o efeito potencial da VD na expressão do gene placentário e seus efeitos sobre a inflamação dentro da placenta, parece crucial iniciar o tratamento com VD antes da placentação (e invasão do trofoblasto)<sup>53</sup>. Segundo Bobbitt *et al.* (2015), o início precoce de nutrição de VD na gestação é associado com alguns biomarcadores inflamatórios durante a gestação. Estudos adicionais são necessários para determinar se a nutrição da VD está associada aos resultados de parto através de uma via mediada por inflamação<sup>67</sup>.

No entanto, o estado atual da evidência é controverso para alguns outros pontos finais e o benefício real da suplementação de VD na gestação permanece obscuro<sup>45</sup>. A suplementação recomendada atualmente não conseguiu cobrir as necessidades da maioria dos subgrupos de RN<sup>34</sup>. Segundo Shao *et al.* (2012), a implementação de um protocolo clínico para suplementação de VD durante a

gestação resultou em um aumento não significativo na porcentagem de mulheres que alcançaram a suficiência de VD<sup>11</sup>.

Pesquisa desenvolvida por Wagner *et al.* (2013) mostrou que a suplementação com 4000 UI/dia foi associada com menor risco de hipovitaminose D do que controle 2000 UI. Embora não seja estatisticamente significativo, houve uma tendência para menores taxas de comorbidades maternas da gravidez à medida que a dose suplementar aumentou. 25[OH]D materna no parto foi inversamente associada a qualquer comorbidade da gravidez, com menos eventos à medida que 25[OH]D aumentou<sup>68</sup>. Dados de estudos observacionais sugerem que a suplementação de VD não está indicada. Por outro lado, os estudos de suplementação forneceram evidências de que a VD tem efeitos benéficos na homeostase do cálcio neonatal. No entanto, uma série de questões, como as dificuldades técnicas dos atuais ensaios de VD e a interação funcional entre analitos de VD, proíbe a chegada a conclusões seguras<sup>39</sup>.

As diferenças entre diversos resultados observacionais e de suplementação pode ser atribuída a diversos fatores, a saber: (i) estudo do design (falta de um resultado específico em conjunto com o tempo de suplementação, inscrição de participantes com status heterogêneo de VD); (ii) armadilhas na interpretação do equilíbrio da VD (falta de determinação da meia-vida plasmática); (iii) regime de suplementação (administração de uma ampla gama de regimes, em termos de dose, bolus e forma); (iv) características geográficas (as necessidades de VD podem variar significativamente em um país, particularmente em áreas com uma ampla faixa de gradiente de latitude); (v) adaptações do metabolismo da VD durante a gravidez (a VD e o equilíbrio do cálcio são alterados durante a gravidez em comparação com o estado não grávida) e (vi) a suplementação de populações com baixos valores basais de 25[OH]D provavelmente manifestaria efeitos benéficos. Todos esses parâmetros devem ser levados em consideração no projeto de futuros testes de suplementação de VD<sup>69</sup>.

Notavelmente, a exposição adequada ao sol, uma dieta rica em VD e atividades físicas sempre devem ser consideradas como a primeira recomendação, enquanto que a suplementação com colecalciferol pode ser recomendada para mulheres com deficiência de VD persistente<sup>40</sup>. Estudos longitudinais adicionais podem esclarecer o impacto real da deficiência de VD durante a gravidez e ensaios randomizados são necessários para definir os benefícios da suplementação de VD na redução da incidência de desfechos adversos na mãe e no RN<sup>45</sup>. Portanto, a suplementação de VD é útil para evitar resultados adversos na gravidez, mas pode não ser sempre necessária, especialmente quando as recomendações de estilo de vida são boas o suficiente para preveni-las. A fim de tomar a decisão adequada sobre a suplementação com VD, cada situação clínica individual deve ser analisada e colocada no equilíbrio correto de risco e benefício antes de prescrever a suplementação de VD<sup>40</sup>.

#### **Efeito protetor da VD**

Os efeitos benéficos do calcitriol durante a gravidez envolvem suas propriedades imunomoduladoras bem como a sua capacidade para regular a hormonogênese, além disso

diminuição do risco de infecção e PE<sup>40</sup>. Estudos controlados randomizados, metanálises e outras evidências de ação mostram ainda que a VD em níveis adequados pode ser protetora contra distúrbios musculoesqueléticos (fraqueza muscular, quedas, fraturas), doenças autoimunes, doenças cardiovasculares, DM1 e DM2, vários tipos de câncer, disfunção neurocognitiva e doença mental, e outras doenças, bem como infertilidade e resultados adversos na gravidez e nascimento<sup>70</sup>.

### Doenças futuras na criança

O impacto da hipovitaminose D durante a gestação pode acarretar complicações no decorrer da vida das crianças. Em relação a doenças alérgicas, estudos observacionais apresentam resultados conflitantes<sup>71</sup>. A deficiência da VD leva a alteração do espectro de células imunes, como células T reguladoras e células B com receptores de IgE<sup>72</sup>. Segundo Zosky *et al.* (2017), a inclusão de alimentos contendo VD nas dietas maternas durante a gravidez pode ter efeitos benéficos na rinite alérgica da criança<sup>73</sup>. Além disso, níveis baixos de VD durante o desenvolvimento pulmonar pode afetar o crescimento pulmonar pós-natal e aumentar o risco de desenvolver doença pulmonar<sup>74</sup>.

A suplementação materna da VD, particularmente em mães com níveis iniciais de 25[OH]D superiores a 30 ng/mL, diminui asma / sibilância recorrente na prole ao longo dos 3 primeiros anos de vida, sugerindo que é necessário um maior nível de VD iniciado no início da gravidez para prevenção da recorrência dessas doenças no início da vida<sup>75</sup>, mesmo que haja estudos conflitantes ou sem conclusão estatística<sup>76-78</sup>.

Vários estudos não encontraram evidências positivas da suplementação materna de VD para otimizar a massa óssea da prole<sup>39,79-80</sup>, embora apresentem evidente melhora das medidas antropométricas<sup>76,81</sup>. Além disso, estudos indicam a associação da hipovitaminose D com distúrbios do espectro do autismo<sup>82</sup> e hipoplasia do esmalte (EH) dentário<sup>83</sup>.

### Políticas públicas e educação em saúde

A VD desempenha papel fundamental em muitos fatores de saúde e bem estar materno e infantil, portanto, cabe à comunidade médica e de saúde pública se esforçar para garantir níveis adequados de VD no período gestacional<sup>36,84</sup>, particularmente entre as mulheres de alto risco para hipovitaminose D ou complicações materno-fetais<sup>56</sup>. As orientações de suplementação e as estratégias populacionais para a erradicação hipovitaminose D devem ser incluídas nas prioridades dos profissionais e formuladores de políticas de saúde<sup>70</sup>.

### CONCLUSÃO

Concluimos que existe alta prevalência de deficiência e insuficiência de VD em mulheres e RN e há associação entre o estado nutricional materno da VD e o estado de VD dos seus RN. Os principais eventos relacionados com a hipovitaminose D são: PE, DMG, TPP e RN PIG. Apesar da alta prevalência e dos efeitos protetores da VD sobre os resultados da gravidez, os estudos são conflitantes e não

justificam a dosagem de VD em todas as mulheres grávidas. Além disso, a suplementação de VD pode ser útil para evitar resultados adversos na gravidez, mas pode não ser sempre necessária, especialmente quando as recomendações de estilo de vida são boas o suficiente para preveni-las. Portanto, a fim de tomar a decisão mais adequada sobre a suplementação com VD, cada situação clínica deve ser analisada individualmente e pesada quanto a riscos e benefícios antes de prescrever uma suplementação.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaushal M, Magon N. Vitamin D in pregnancy: a metabolic outlook. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013; 17: 76-82.
2. Bukhary NBI, Isa ZM, Shamsuddin K, Lin KG, Mahdy ZA, Hassan H, Yeop NSH. Risk factors for antenatal hypovitaminosis D in an urban district in Malaysia. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016; 16(1): 156.
3. Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202: 429.e1-e9.
4. Dror DK, Allen LH. Vitamin D inadequacy in pregnancy: biology, outcomes, and interventions. *Nutr Rev.* 2010; 68: 465-477.
5. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 1911-1930.
6. Stene LC, Ulriksen J, Magnus P, Joner G. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of type I diabetes in the offspring. *Diabetologia.* 2000; 43: 1093-1098.
7. Merewood A, Mehta SD, Chen TC, Bauchner H, Holick MF. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 940-945.
8. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;
9. Camargo Jr CA, Ingham T, Wickens K, Thadhani R, Silvers KM, Epton MJ, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics.* 2011; 127(1): e180-e7.
10. Shao H, Tao M, Fan Y, Jing J, Lu J. Vitamin D levels and other factors related to bone mineral density during pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2012; 52(6): 571-5.
11. Awker AL, Herbranson AT, Rhee TG, Westberg SM. Impact of a Vitamin D Protocol in Pregnancy at an Urban Women's Health Clinic. *Ann Pharmacother.* 2016; 50(11): 935-941.
12. Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, 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): 411-433.
13. Collins-Fulea C, Klima K, Wegienka GR. Prevalence of low vitamin D levels in an urban midwestern obstetric practice. *J Midwifery Womens Health.* 2012; 57: 439-444.
14. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr.* 2007; 137: 447-452.
15. Dijkstra SH, van Beek A, Janssen JW, de Vleeschouwer LH, Huysman WA, van den Akker EL. High prevalence of vitamin D deficiency in newborn infants of high-risk mothers. *Arch Dis Child.* 2007; 92: 750-753.
16. Andersen LB, Abrahamsen B, Dalgård C, et al. Parity and tanned white skin as novel predictors of vitamin D status in early

- pregnancy: a population-based cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013; 79: 333-341.
17. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006; 116: 2062-2072.
  18. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2013; 346: f1169
  19. Wei SQ, Qi HP, Luo ZC, Fraser WD. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013; 26: 889-899.
  20. Robinson CJ, Alanis MC, Wagner CL, Hollis BW, Johnson DD. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 203: 366.e1-e6.
  21. Robinson M, Whitehouse AJ, Newnham JP, et al. Low maternal serum vitamin D during pregnancy and the risk for postpartum depression symptoms. *Arch Womens Ment Health*. 2014; 17: 213-219.
  22. Sørensen IM, Joner G, Jenum PA, Eskild A, Torjesen PA, Stene LC. Maternal serum levels of 25-hydroxy-vitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetes*. 2012; 61: 175-178.
  23. Magnus MC, Stene LC, Håberg SE, et al. Prospective study of maternal mid-pregnancy 25-hydroxyvitamin D level and early childhood respiratory disorders. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2013; 27: 532-541.
  24. Whitehouse AJ, Holt BJ, Serralha M, Holt PG, Kusel MM, Hart PH. Maternal serum vitamin D levels during pregnancy and offspring neurocognitive development. *Pediatrics*. 2012; 129: 485-493.
  25. Mirzakhani H, Al-Garawi A, Weiss ST, Litonjua AA. Vitamin D and the development of allergic disease: how important is it? *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 114-25.
  26. Bacharier LB. Vitamin D status at birth: an important and potentially modifiable determinant of atopic disease in childhood? *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 154-5.
  27. Muehleisen B, Gallo RL. Vitamin D in allergic disease: shedding light on a complex problem. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 324-9.
  28. Hata TR, Kotol P, Jackson M, Nguyen M, Paik A, Udall D, et al. Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 829-31.
  29. Gbadegesin A, Sobande A, Adedeji O, Disu E, Korede O, Dosunmu A, Shakunle A. Maternal serum vitamin D levels and pregnancy outcomes: from Lagos, Nigeria. *J Obstet Gynaecol*. 2017; 37(1): 25-28.
  30. Ayadi ID, Nouaili EB, Talbi E, Ghdemssi A, Rached C, Bahlous A et al. Prevalence of vitamin D deficiency in mothers and their newborns in a Tunisian population. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016; 133(2): 192-5.
  31. Prado MR, Oliveira FC, Assis KF, Ribeiro SA, Prado Junior PP, Sant'Ana LF. Prevalence of vitamin D deficiency and associated factors in women and newborns in the immediate postpartum period. *Rev Paul Pediatr*. 2015; 33(3): 287-94.
  32. Flood-Nichols SK, Tinnemore D, Huang RR, Napolitano PG, Ippolito DL. Vitamin D Deficiency in Early Pregnancy. *Zenclussen AC, ed. PLoS ONE*. 2015; 10(4): e0123763.
  33. McAree T, Jacobs B, Manickavasagar T, Sivalokanathan S, Brennan L, Bassett P et al. Vitamin D deficiency in pregnancy - still a public health issue. *Matern Child Nutr*. 2013; 9(1): 23-30.
  34. Ceccaldi PF, Pejoan H, Breau N, Diallo D, Ducarme G, Poujade O et al. French prenatal Vitamin D recommended supplementation: Enough or not? *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016; S0368-2315(16): 00051-X.
  35. Vinkhuyzen AAE, Eyles DW, Burne TH, Blanken LME, Kruithof CJ, Verhulst F et al. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency based on maternal mid-gestation and neonatal cord bloods: The Generation R Study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016; 164: 161-167.
  36. Karras SN, Anagnostis P, Annweiler C, Naughton DP, Petroczi A, Bili E et al. Maternal vitamin D status during pregnancy: the Mediterranean reality. *Eur J Clin Nutr*. 2014; 68(8): 864-9.
  37. Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, Benites-Zapata VA, Thota P, Deshpande A et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2015; 103(5): 1278-88.e4.
  38. Simões FFA, Castro NP, Euclides VV, Luzia LA, Paiva AA, Rondó PHC. Maternal adiposity and maternal and cord blood concentrations of vitamin D [25(OH)D3]. *Clinical Nutrition Experimental*. 2016; 9: 3-12.
  39. Karras SN1, Anagnostis P, Bili E, Naughton D, Petroczi A, Papadopoulou F et al. Maternal vitamin D status in pregnancy and offspring bone development: the unmet needs of vitamin D era. *Osteoporos Int*. 2014; 25(3): 795-805.
  40. Olmos-Ortiz A, Avila E, Durand-Carbajal M, Díaz L. Regulation of calcitriol biosynthesis and activity: focus on gestational vitamin D deficiency and adverse pregnancy outcomes. *Nutrients*. 2015; 7(1): 443-80.
  41. Wei SQ, Qi HP, Luo ZC, Fraser WD. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013; 26(9): 889-99.
  42. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2013; 346: f1169.
  43. Davies-Tuck M, Yim C, Knight M, Hodges R, Doery JC, Wallace E. Vitamin D testing in pregnancy: Does one size fit all? *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2015; 55(2): 149-55.
  44. Mirzakhani H, Carey VJ, McElrath TF, Laranjo N, O'Connor G, Iverson RE et al. The Association of Maternal Asthma and Early Pregnancy Vitamin D with Risk of Preeclampsia: An Observation From Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial (VDAART). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017. pii: S2213-2198(17)30543-3.
  45. Weinert LS, Silveiro SP. Maternal-fetal impact of vitamin D deficiency: a critical review. *Matern Child Health J*. 2015; 19(1): 94-101.
  46. Weinert LS, Reichelt AJ, Schmitt LR, Boff R, Oppermann MLR, Camargo JL, et al. Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Adverse Neonatal Outcomes in Gestational Diabetes. *PLoS ONE*. 2016; 11(10): e0164999.
  47. Ota K, Dambaeva S, Han AR, Beaman K, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity. *Hum Reprod*. 2014; 29(2): 208-19.
  48. Workalemahu T, Badon SE, Dishi-Galitzky M, Qiu C, Williams MA, Sorensen T, Enquobahrie DA. Placental genetic variations in vitamin D metabolism and birthweight. *Placenta*. 2017; 50: 78-83.
  49. Nobles CJ, Markenson G, Chasan-Taber L. Early pregnancy vitamin D status and risk for adverse maternal and infant outcomes in a bi-ethnic cohort: the Behaviors Affecting Baby and You (B.A.B.Y.) Study. *Br J Nutr*. 2015; 114(12): 2116-28.
  50. Polyzos NP, Anckaert E, Guzman L, Schiettecatte J, Van Landuyt L, Camus M et al. Vitamin D deficiency and pregnancy rates in women undergoing single embryo, blastocyst stage, transfer (SET) for IVF/ICSI. *Hum Reprod*. 2014; 29(9): 2032-40.

51. Sablok A, Batra A, Batra A, Joshi D, Aggarwal A, Kabi BC, Chellani H. Vitamin D Deficiency in Pregnancy: An Independent Risk Factor for Increased Maternal and Foetal Co-Morbidities. *International Journal of Health Sciences & Research*. 2017; 7(2): 57-63.
52. McDonnell SL, Baggerly KA, Baggerly CA, Aliano JL, French CB, Baggerly LL, et al. Maternal 25(OH)D concentrations 40 ng/mL associated with 60% lower preterm birth risk among general obstetrical patients at an urban medical center. *PLoS ONE*. 2017; 12(7): e0180483.
53. Wagner CL, Hollis BW, Kotsa K, Fakhoury H, Karras SN. Vitamin D administration during pregnancy as prevention for pregnancy, neonatal and postnatal complications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017; 18(3): 307-322.
54. Wagner CL, Baggerly C, McDonnell S, Baggerly KA, French CB, Baggerly L et al. Post-hoc analysis of vitamin D status and reduced risk of preterm birth in two vitamin D pregnancy cohorts compared with South Carolina March of Dimes 2009-2011 rates. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016; 155(Pt B): 245-51.
55. Lepsch J, Eshriqui I, Farias DR, Vaz JS, Cunha Figueiredo AC, Adegboye AR et al. Association between early pregnancy vitamin D status and changes in serum lipid profiles throughout pregnancy. *Metabolism*. 2017; 70: 85-97.
56. Robinson M, Whitehouse AJ, Newnham JP, Gorman S, Jacoby P, Holt BJ et al. Low maternal serum vitamin D during pregnancy and the risk for postpartum depression symptoms. *Arch Womens Ment Health*. 2014; 17(3): 213-9.
57. Gur EB, Gokduman A, Turan GA, Tatar S, Hepyilmaz I, Zengin EB et al. Mid-pregnancy vitamin D levels and postpartum depression. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014; 179: 110-6.
58. Hart PH, Lucas RM, Walsh JP, Zosky GR, Whitehouse AJ, Zhu K et al. Vitamin D in fetal development: findings from a birth cohort study. *Pediatrics*. 2015; 135(1): e167-73.
59. Gunduz S, Kosger H, Aldemir S, Akcal B, Tevrici H, Hizli D, Celik HT. Sleep deprivation in the last trimester of pregnancy and inadequate vitamin D: Is there a relationship? *J Chin Med Assoc*. 2016; 79(1): 34-8.
60. Pereira-Santos M, Carvalho GQ, Couto RD, Santos DB, Oliveira AM. Vitamin D deficiency and associated factors among pregnant women of a sunny city in Northeast of Brazil. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2017: e1-e5
61. 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.
62. Bodnar LM, Platt RW, Simhan HN. Early-pregnancy vitamin D deficiency and risk of preterm birth subtypes. *Obstet Gynecol*. 2015; 125(2): 439-47.
63. Vuillermot S, Luan W, Meyer U, Eyles D. Vitamin D treatment during pregnancy prevents autism-related phenotypes in a mouse model of maternal immune activation. *Molecular Autism*. 2017; 8(9): 1-13.
64. Thiele DK, Ralph J, El-Masri M, Anderson CM. Vitamin D3 Supplementation During Pregnancy and Lactation Improves Vitamin D Status of the Mother-Infant Dyad. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2017; 46(1): 135-147.
65. Wall CR, Stewart AW, Camargo CA Jr, Scragg R, Mitchell EA, Ekeroma A. Vitamin D activity of breast milk in women randomly assigned to vitamin D3 supplementation during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2016; 103(2): 382-8.
66. Yap C, Cheung NW, Gunton JE, Athayde N, Munns CF, Duke A, McLean M. Vitamin D supplementation and the effects on glucose metabolism during pregnancy: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2014; 37(7): 1837-44.
67. Bobbitt KR, Peters RM, Li J, Rao SD, Woodcroft KJ, Cassidy-Bushrow AE. Early pregnancy vitamin D and patterns of antenatal inflammation in African-American women. *J Reprod Immunol*. 2015; 107: 52-8.
68. Wagner CL, McNeil RB, Johnson DD, Hulsey TC, Ebeling M, Robinson C et al. Health characteristics and outcomes of two randomized vitamin D supplementation trials during pregnancy: a combined analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013; 136: 313-20.
69. Karras SN, Anagnostis P, Naughton D, Annweiler C, Petroczi A, Goulis DG. Vitamin D during pregnancy: why observational studies suggest deficiency and interventional studies show no improvement in clinical outcomes? A narrative review. *J Endocrinol Invest*. 2015; 38(12): 1265-75.
70. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-a review of recent evidence. *Autoimmun Rev*. 2013; 12(10): 976-89.
71. Rueter K, Siafarikas A, Prescott SL, Palmer DJ. In utero and postnatal vitamin D exposure and allergy risk. *Expert Opin Drug Saf*. 2014; 13(12): 1601-11.
72. Vijayendra Chary A, Hemalatha R, Seshacharyulu M, Vasudeva Murali M, Jayaprakash D, Dinesh Kumar B. Vitamin D deficiency in pregnant women impairs regulatory T cell function. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015; 147: 48-55.
73. Bunyavanich S, Rifas-Shiman SL, Platts-Mills TA, Workman L, Sordillo JE, Camargo CA Jr et al. Prenatal, perinatal, and childhood vitamin D exposure and their association with childhood allergic rhinitis and allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137(4): 1063-1070.
74. Zosky GR, Hart PH, Whitehouse AJ, Kusel MM, Ang W, Foong RE et al. Vitamin D deficiency at 16 to 20 weeks' gestation is associated with impaired lung function and asthma at 6 years of age. *Ann Am Thorac Soc*. 2014; 11(4): 571-7.
75. Wolsk HM, Harshfield BJ, Laranjo N, Carey VJ, O'Connor G, Sandel M et al. Vitamin D supplementation in pregnancy, prenatal 25(OH)D levels, race, and subsequent asthma or recurrent wheeze in offspring: Secondary analyses from the Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140(5): 1423-1429.
76. Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, Harshfield BJ, McElrath TF, O'Connor GT et al. Effect of Prenatal Supplementation With Vitamin D on Asthma or Recurrent Wheezing in Offspring by Age 3 Years: The VDAART Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016; 315(4): 362-70.
77. Griffiths M, Goldring S, Griffiths C, Shaheen SO, Martineau A, Cross L, et al. Effects of Pre-Natal Vitamin D Supplementation with Partial Correction of Vitamin D Deficiency on Early Life Healthcare Utilisation: A Randomised Controlled Trial. *PLoS ONE*. 2015; 10(12): e0145303.
78. Chawes BL, Bønnelykke K, Stokholm J, Vissing NH, Bjarnadóttir E, Schoos AM et al. Effect of Vitamin D3 Supplementation During Pregnancy on Risk of Persistent Wheeze in the Offspring: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016; 315(4): 353-61.
79. Lawlor DA, Wills AK, Fraser A, Sayers A, Fraser WD, Tobias JH. Association of maternal vitamin D status during pregnancy with bone-mineral content in offspring: a prospective cohort study. *Lancet*. 2013; 381(9884): 2176-83.
80. Vaziri F, Dabbaghmanesh MH, Samsami A, Nasiri S, Shirazi PT. Vitamin D supplementation during pregnancy on infant anthropometric measurements and bone mass of mother-infant pairs: A randomized placebo clinical trial. *Early Hum Dev*. 2016; 103: 61-68.
81. Hashemipour S, Ziaee A, Javadi A, Movahed F, Elmizadeh K, Javadi EH, Lalooha F. Effect of treatment of vitamin D deficiency and insufficiency during pregnancy on fetal growth indices and

- maternal weight gain: a randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 172: 15-9.
82. Vinkhuyzen AAE, Eyles DW, Burne THJ, *et al.* Gestational vitamin D deficiency and autism spectrum disorder. *BJPsych Open.* 2017; 3(2): 85-90.
83. Reed SG, Voronca D, Wingate JS, Murali M, Lawson AB, Hulseley TC *et Al.* Prenatal vitamin D and enamel hypoplasia in human primary maxillary central incisors: A pilot study. 2017; 27(1): 21-28.
84. Genius SJ. Maternal and Pediatric Health Outcomes in relation to Gestational Vitamin D Sufficiency. *Obstetrics and Gynecology International.* 2015: 501829.