



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA  
DEPARTAMENTO DE SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA  
DOUTORADO ACADÊMICO EM SAÚDE COLETIVA**

**MICHELE DOS SANTOS LIMA**

**DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D, ANEMIA GESTACIONAL E DESFECHOS  
PERINATAIS: UM ESTUDO DE COORTE**

**FEIRA DE SANTANA**

**2021**

**MICHELE DOS SANTOS LIMA**

**DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D, ANEMIA GESTACIONAL E DESFECHOS  
PERINATAIS: UM ESTUDO DE COORTE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana, como requisito final para obtenção do título de Doutora em Saúde Coletiva.

Área de concentração: Saúde Coletiva.

Linha de pesquisa: Saúde de grupos populacionais específicos.

Orientador: Prof. Dr. Djanilson Barbosa dos Santos.

Co-orientador: Prof. Dr. Marcos Pereira Santos

**FEIRA DE SANTANA**

**2021**

**MICHELE DOS SANTOS LIMA**

**DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D, ANEMIA GESTACIONAL E DESFECHOS  
PERINATAIS: UM ESTUDO DE COORTE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana, como requisito final para obtenção do título de Doutora em Saúde Coletiva, na área de concentração em Saúde Coletiva.

Aprovada em 25 de agosto de 2021.

**BANCA EXAMINADORA**

Prof<sup>o</sup>. Dr. Djanilson Barbosa dos Santos (Presidente/ Orientador)  
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Prof<sup>o</sup>. Dr. Marcos Pereira Santos (Co-orientador)  
Universidade Federal da Bahia

Prof<sup>o</sup>. Dr. José de Bessa Júnior  
Universidade Estadual de Feira de Santana

Profa. Dr<sup>a</sup>. Patrícia de Carvalho Padilha  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof<sup>o</sup>. Dr. Nassib Bezerra Bueno  
Universidade Federal de Alagoas

Profa. Dr<sup>a</sup>. Rita de Cássia Ribeiro Silva  
Universidade Federal da Bahia

**Ficha catalográfica - Biblioteca Central Julieta Carteadó - UEFS**

Lima, Michele dos Santos  
L699d Deficiência de vitamina D, anemia gestacional e desfechos perinatais: um estudo de coorte/ Michele dos Santos Lima. - 2021. 114f.: il.

Orientador: Djanilson Barbosa dos Santos  
Coorientador: Marcos Pereira Santos

Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Feira de Santana. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2021.

• Vitamina D. 2. Deficiência de vitamina D. 3. Gestantes. 4. Anemia. 5. Parto cesariana. 6. Epidemiologia perinatal. 7. Saúde materno infantil. 8. Estudo de coorte. I. Santos, Djanilson Barbosa dos, orient. II. Santos, Marcos Pereira, coorient. III. Universidade Estadual de Feira de Santana. IV. Título.

CDU: 616.155.194:577.16

Grandes coisas fez o Senhor por nós, e por isso estamos alegres!  
(Salmo 126:3)

*Dedico este trabalho à minha família, aos meus alunos e aos meus pacientes!*

*“Eu sou o sonho dos meus pais, que eram sonhos dos avós  
Que eram sonhos dos meus ancestrais  
Vitória é sonho dos olhares, que nos aguardam nos lares  
Crendo que na volta somos mais*

*O lar é nesse abraço, a casa, o detalhe  
Onde plantamos paz  
Se tem metade divide, se tem o dobro convide  
É assim que Deus vive nos mortais*

*É o primeiro diploma  
A viagem, a nova porta que se abre  
Da janela do carro, o vento diz  
Esteja atento aos milagres”*

*Emicida*

## AGRADECIMENTOS

*As palavras são insuficientes nestes momentos...*

*Agradeço em primeiro lugar a Deus, minha fonte de vida e inspiração, em quem deposito minha fé, pela presença em todos os momentos da minha vida, principalmente naqueles mais difíceis. Por ter me concedido saúde e força para concluir esta etapa tão importante. Obrigada Senhor!*

*Aos meus pais, Raimundo e Miraildes, pelo amor, amparo e incentivo. Abrigo seguro das incertezas da vida. Abdicaram de muitas coisas para que tivesse acesso à educação de qualidade. Sempre acreditaram no meu potencial. Sem vocês, certamente não teria chegado até aqui! Amo infinito e além!*

*Aos meus irmãos queridos, Mike e Misma, meus melhores amigos, que sonham “muito alto” comigo e pelo apoio incondicional. Pelas risadas e energias renovadas em cada encontro. Amo vocês!*

*Ao Prof. Dr. Djanilson Barbosa, por ter aceitado me orientar e pela confiança demonstrada. Por estimular o pensamento crítico e produção científica. Por acreditar que conseguiríamos bons resultados apesar das dificuldades.*

*Ao Prof. Dr. Marcos Pereira, pela gentileza em compartilhar parte dos dados usados neste trabalho.*

*À Carol, Bruna, Lorena, Paloma, Jayanne, Cinthia, Márcia e Léa, presentes que a UEFS me deu, por serem minha rede de apoio e afeto. Por trazer alegria e leveza à minha vida! Agradeço pela amizade, companhia, viagens, caronas, sorrisos e pela torcida em todos os momentos desta caminhada.*

*À Carol Tianeze, amiga querida, pela generosidade, troca de saberes e pela ajuda crucial na conclusão deste trabalho.*

*À Sara e Valdenice, minhas amigas irmãs, pela escuta sensível e pelas palavras de incentivo. Por não me deixarem esquecer quem sou e aonde poderia chegar. Risadas garantidas, sonhos compartilhados, refúgio em momentos difíceis e esperanças renovadas.*

*Aos meus colegas do doutorado, por dividirem angústias, ansiedades e também muitos momentos de alegria. Levo vocês no coração!*

*Aos meus familiares e irmãos em Cristo pela torcida, por cada oração e palavras de apoio.*

*À Dra. Milena Lopes, Dra. Natália Jordão, Dra. Amanda Menezes, Dra. Juliana Alencar e Dra. Maria Lúcia Rocha, pelo cuidado, pela escuta atenta e sensível, pelo profissionalismo e pelo incentivo. Sem vocês não conseguiria concluir esta etapa! Celebro com vocês esta vitória!*

*Às colegas da Unidade de Nutrição Clínica da Maternidade Climério de Oliveira pelas trocas de plantão e/ou turno para que eu pudesse conciliar trabalho e estudo. Um agradecimento especial à Luciana Cunha e Ana Regina Meirelles que sempre me incentivaram a prosseguir apesar dos desafios.*

*À Gabi Victa e Sara Peixoto, pelo acolhimento, força e estímulo durante este percurso.*

*Aos Professores e colaboradores do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva pelos valiosos ensinamentos para meu crescimento acadêmico e pessoal. Sou grata por tudo que pude aprender!*

*Ao Núcleo de Investigação em Saúde Materno Infantil (NISAMI) pelo compartilhamento dos dados.*

*À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio à realização do presente trabalho.*

*Por fim, minha sincera gratidão a todo(a)s que direta ou indiretamente contribuíram para esta conquista!*

LIMA, Michele dos Santos. **Deficiência de vitamina D, anemia gestacional e desfechos perinatais: um estudo de coorte.** Orientador: Djanilson Barbosa dos Santos. 114f. 2021. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, 2021.

## RESUMO

**Introdução:** A deficiência de vitamina D é um problema de saúde pública mundial e considerada fator de risco para desfechos desfavoráveis na gestação. **Objetivo:** Investigar a associação entre os níveis séricos de vitamina D, anemia e desfechos perinatais numa coorte no Recôncavo baiano. **Metodologia:** Adotou-se a revisão sistemática com metanálise para analisar a associação entre as concentrações séricas de vitamina D e anemia gestacional. Adicionalmente, foi realizado um estudo de coorte prospectivo, dinâmico com 327 gestantes do serviço de pré-natal das Unidades Básicas para investigar a associação entre a deficiência de vitamina D materna e o tipo de parto. A coleta de dados ocorreu entre 2013 e 2015. Foram coletados dados antropométricos, bioquímicos, demográficos e dados sobre o parto. Foi realizada análise descritiva das variáveis seguida de regressão logística simples e regressão logística multivariada utilizando modelo hierarquizado. Adotou-se para os testes estatísticos nível de significância de 5%. **Resultados:** Os resultados da revisão sistemática com metanálise indicam uma associação entre deficiência de vitamina D e anemia em gestantes visto que houve aumento de 61,0% na chance de anemia entre as mulheres com deficiência de vitamina D durante a gravidez. No estudo com dados primários, a associação entre deficiência de vitamina D e parto cesariana não foi estatisticamente significativa, mas, na análise multivariada destaca-se que gestantes anêmicas e com excesso de peso apresentam maior risco para parto cesariana. **Conclusão:** Recomenda-se a realização de outros estudos, com amostras maiores, para avaliar a associação entre deficiência de vitamina D e tipo de parto visto que potenciais vieses podem ter distorcido os resultados.

**Palavras-chave:** Vitamina D. Deficiência de vitamina D. Gestantes. Anemia. Parto cesariana. Estudo de coorte. Epidemiologia perinatal. Saúde materno infantil.

LIMA, Michele dos Santos. **Vitamin D deficiency, gestational anemia and perinatal outcomes: a cohort study.** Advisor: Djanilson Barbosa dos Santos. 114s. 2021. Thesis (Doctorate in Public Health) – Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, 2021.

## ABSTRACT

**Introduction:** Vitamin D deficiency is a worldwide public health problem and considered a risk factor for unfavorable pregnancy outcomes. **Objective:** To investigate the association between serum vitamin D levels, anemia and perinatal outcomes in a cohort in the Recôncavo Baiano region. **Methods:** A systematic review with meta-analysis was adopted to analyze the association between serum vitamin D concentrations and gestational anemia. Additionally, a prospective, dynamic cohort study was carried out with 327 pregnant women from the prenatal service to investigate the association between maternal vitamin D deficiency and the type of delivery. Data collection took place between 2013 and 2015. Anthropometric, biochemical, demographic and birth data were collected. Descriptive analysis of variables was performed, followed by simple logistic regression and multivariate logistic regression using a hierarchical model. A significance level of 5% was adopted for statistical tests. **Results:** Findings from the systematic review and meta-analysis indicate an association between vitamin D deficiency and anemia in pregnant women, as there was a 61.0% increase in the chance of anemia among women with vitamin D deficiency during pregnancy. In the study with primary data, the association between vitamin D deficiency and cesarean delivery was not statistically significant, but in the multivariate analysis it is highlighted that anemic and overweight pregnant women are more likely to have cesarean delivery. **Conclusion:** Further studies with larger samples are recommended to assess the association between vitamin D deficiency and type of delivery, as potential biases may have skewed the results.

**Key words:** Vitamin D. Vitamin D deficiency. Pregnant women. Anemia. Cesarean section. Cohort study. Perinatal epidemiology. Maternal and child health.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Diagrama dos processos metabólicos que fornecem vitamina D e seus metabólitos a vários tecidos do corpo	20
Figura 2. Visão geral da ação da hepcidina	24
Figura 3. Determinantes sociais: modelo de Dahlgren e Whitehead	29
Figura 4. Proposta de modelo teórico sobre os determinantes associados aos desfechos perinatais	30
<b>Artigo I</b> Deficiência de vitamina D e anemia em gestantes: revisão sistemática com metanálise	
Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos incluídos na revisão sistemática	51
Figura 2. Associação entre deficiência de vitamina D em gestantes e anemia	58
<b>Artigo II</b> Deficiência de vitamina D materna e parto cesáreo: um estudo de coorte NISAMI	
Figura 1. Modelo teórico das relações entre os determinantes associados ao tipo de parto.	74

## LISTA DE TABELAS

**Artigo I.** Deficiência de vitamina D e anemia em gestantes: revisão sistemática com metanálise.

Tabela 1. Critérios de inclusão dos estudos, segundo a estrutura PECOS	37
Tabela 2. Principais características dos estudos incluídos na revisão sistemática	52
Tabela 3. Avaliação de qualidade metodológica dos estudos incluídos segundo a NOS.	56
Tabela 4. Avaliação de qualidade metodológica dos estudos incluídos segundo o JBI critical appraisal checklist for analytical cross-sectional studies.	57

**Artigo II.** Deficiência de vitamina D materna e parto cesáreo: um estudo de coorte NISAMI.

Tabela 1. Características sociodemográficas e econômicas reprodutivas das gestantes conforme a presença de deficiência de vitamina D. Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brasil (2013-2015).	75
Tabela 2. Características reprodutivas e das condições de saúde das gestantes conforme a presença de deficiência de vitamina D. Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brasil (2013-2015)	76
Tabela 3. Efeitos dos diferentes determinantes do tipo de parto de acordo com diferentes modelos. Santo Antônio de Jesus, Bahia (2013-2015).	77

## LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

BPN	Baixo peso ao nascer
BVS	Biblioteca Virtual de Saúde
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNDSS	Comissão Nacional de Determinantes Sociais da Saúde
CYP27A1	Enzima 25(OH)D- 1- $\alpha$ -hidroxilase
DeCS	Descritores em Ciência da Saúde
DOHaD	<i>Developmental origins of health of disease</i>
DSS	Determinantes Sociais em Saúde
D2	Vitamina D2 (ergocalciferol)
D3	Vitamina D3 (colecalfiferol)
HB	Hemoglobina
HELLP	Síndrome caracterizada por hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IMC	Índice de Massa Corporal
JBI	<i>Joanna Briggs Institute</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
NISAMI	Núcleo de Investigação em Saúde Materno Infantil
NOS	<i>New Castle Ottawa</i>
NUDES	Núcleo Interdisciplinar de Estudos sobre Desigualdades em Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PE	Pré-eclâmpsia
PIG	Pequeno para idade gestacional
PPG	Peso pré-gestacional
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews</i>
PTH	Paratormônio
RN	Recém nascido
RR	Risco relativo
SUS	Sistema Único de Saúde

TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UVB	Radiação ultravioleta B
VDR	Receptor nuclear de vitamina D
VDBP	Proteína ligadora de vitamina D
WHO	<i>World Health Organization</i>

## SUMÁRIO

<b>APRESENTAÇÃO</b>	15
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	16
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b>	19
<b>2.1 Metabolismo da vitamina D</b>	19
<b>2.2 Anemia gestacional</b>	22
<b>2.3 Status de vitamina D e tipo de parto</b>	25
<b>3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	28
<b>4 PERGUNTAS DE INVESTIGAÇÃO</b>	31
<b>5 OBJETIVOS</b>	32
<b>5.1 Objetivo geral</b>	32
<b>5.2 Objetivos específicos</b>	32
<b>6 ASPECTOS ÉTICOS</b>	33
<b>7 RESULTADOS</b>	34
<b>7.1 Artigo 1. Deficiência de vitamina D e anemia em gestantes: revisão sistemática e metanálise</b>	34
<b>7.2 Artigo 2. Deficiência de vitamina D materna e parto cesário: um estudo de coorte NISAMI</b>	59
<b>8 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	79
<b>REFERÊNCIAS</b>	81
<b>ANEXO A. Carta de anuência para uso do banco de dados</b>	87
<b>ANEXO B. Comprovante de aceite do artigo 1</b>	88
<b>ANEXO C. Comprovante de submissão do artigo 2</b>	89
<b>APÊNDICE 1. Revisão sistemática e metanálise (versão em inglês)</b>	90
<b>APÊNDICE 2. Estratégia de busca nas bases de dados para revisão sistemática</b>	112

## APRESENTAÇÃO

O presente trabalho foi desenvolvido, em parte, com dados da Coorte do Núcleo de Investigação em Saúde Materno Infantil (Coorte NISAMI). Trata-se de uma coorte de gestantes, prospectiva, dinâmica, realizada no município de Santo Antônio de Jesus, sob coordenação do Prof. Dr. Djanilson Barbosa dos Santos. Este projeto é audacioso e pioneiro na região Nordeste, bem como no Brasil, considerando o número limitado de coortes com tais características. Os resultados da Coorte NISAMI identificaram as condições nutricionais e genéticas das mulheres e o impacto na evolução das gestações, ademais, nortearam a elaboração de inúmeras monografias, dissertações e teses.

Este estudo é composto por dois artigos e se propõe a avaliar a associação da deficiência de vitamina D com desfechos perinatais. No primeiro artigo intitulado “Deficiência de vitamina D e anemia em gestantes: revisão sistemática com metanálise” foram revisados, sistematicamente, estudos observacionais que avaliaram a associação entre a deficiência de vitamina D em gestantes e a ocorrência de anemia. A motivação deste estudo foi preencher uma lacuna do conhecimento dada a constatação de uma produção científica escassa sobre esta temática.

No segundo artigo intitulado “Deficiência de vitamina D materna e parto cesáreo: um estudo de coorte NISAMI” buscou-se avaliar a associação entre a deficiência de vitamina D e o tipo de parto. Trata-se de um estudo de coorte prospectiva realizado com gestantes do Recôncavo da Bahia. Considerando a epidemia de cesáreas no Brasil buscou-se elencar outros preditores para justificar tal condição. Não foi identificado, até o momento, nenhum trabalho nacional que estudou o tema e os trabalhos internacionais são insuficientes. Ressalta-se ainda a dificuldade na comparabilidade dos estudos epidemiológicos devido a adoção de distintos pontos de corte para categorizar a vitamina D.

## 1 INTRODUÇÃO

A vitamina D é amplamente conhecida pela sua função no desenvolvimento e manutenção do tecido ósseo, bem como pela manutenção da homeostase normal do cálcio e do fósforo (HOLICK, 2007; HOLICK; CHEN, 2008; DE REGIL *et al.*, 2016; BOUILLON, 2017). Porém, evidências sugerem o envolvimento dessa vitamina em diversos processos celulares vitais, como diferenciação e proliferação celular (HOLICK, 2011), secreção hormonal, assim como no sistema imune (PLUDOWSKI *et al.*, 2013, DE REGIL *et al.*, 2016) e em diversas doenças crônicas não transmissíveis (HOLICK; CHEN, 2008; SCHUCH *et al.*, 2009, PLUDOWSKI *et al.*, 2013).

A deficiência de vitamina D ou hipovitaminose D ( $< 20$  ng/ml ou 50nmol/L) é considerada atualmente um problema de saúde pública em muitos países (HOLICK, 2011; PALACIOS; GONZALES, 2014) e, dentre os fatores de risco estão: idade avançada, baixas temperaturas, baixa condição socioeconômica, desnutrição, uso de roupas mais cobertas e cor de pele escura (CHEN *et al.*, 2007; HOLICK *et al.*, 2011, CHICOTE; LORENCIO, 2013).

Sua produção depende basicamente da exposição solar, pois, mais de 90% da vitamina D provém da síntese cutânea (CHEN *et al.*, 2007; HOLICK, 2007). As fontes dietéticas de vitamina D são escassas, representadas pelos vegetais e, principalmente, produtos de origem animal, como o óleo de fígado de peixe, bacalhau, salmão, cavallinha, atum, sardinha, ostra, fígado, leite, queijo, cogumelos, gema de ovo e também produtos enriquecidos (HOLICK, 2007; HOLICK; CHEN, 2008; COZZOLINO, 2016).

A prevalência de hipovitaminose D varia muito entre os países e demais grupos etários (MULLIGAN *et al.*, 2010). As gestantes têm sido identificadas como um grupo de risco para deficiência de vitamina D (HOLICK *et al.*, 2011; URRUTIA- PEREIRA; SOLÉ, 2015; ROTH *et al.*, 2017). Em revisão sistemática Palacios e Gonzalez (2014) trazem um panorama global da deficiência de vitamina D em diversos grupos. Neste estudo, a insuficiência de vitamina D ( $< 30$ ng/ml) em gestantes variou significativamente entre os países: 24% no Canadá, 33% nos Estados Unidos, 45% na Bélgica, 35% no Reino Unido, 48% na Austrália e 69% na China.

Em estudo de coorte nacional, Figueiredo *et al.* (2018) acompanharam 299 gestantes, entre novembro de 2009 e outubro de 2011, e verificaram que a prevalência de deficiência de vitamina D ( $< 50$  nmol/L) foi de 16,1%, 11,2% e 10,2% no primeiro, segundo e terceiro trimestres, respectivamente.

A deficiência de vitamina D é um reconhecido fator de risco para desfechos desfavoráveis na gestação, tais como aborto espontâneo (HEYDEN, 2018), pré-eclâmpsia (BODNAR *et al.*, 2007; ABEDI *et al.*, 2014; ZHAO *et al.*, 2017), parto prematuro (QIN *et al.*, 2016; AMEGAH *et al.*, 2017), baixo peso ao nascer (WANG *et al.*, 2018), restrição do crescimento intrauterino (WANG *et al.*, 2018; TOUS *et al.*, 2019) e diabetes gestacional (WEN *et al.*, 2017; HEYDEN, 2018). Portanto, a prevenção e tratamento da deficiência de vitamina D em gestantes tornou-se essencial.

Além dos desfechos adversos associados à deficiência de vitamina D já descritos, um status inadequado da vitamina também pode estar associado ao tipo de parto (SCHOLL *et al.*, 2012; GERNAND *et al.*, 2015). Os receptores de vitamina D estão distribuídos por todo o corpo, incluindo o músculo liso uterino (VIENONEN *et al.*, 2004; HOLICK *et al.*, 2011) assim, níveis insuficientes de vitamina D contribuem para um fraco desempenho muscular no trabalho de parto normal, devido à fraqueza muscular proximal, desempenho e força musculares abaixo do ideal, aumentando a taxa de cesarianas (MEREWOOD *et al.*, 2009; PEREZ-LOPEZ *et al.*, 2015). São escassos os estudos, as evidências científicas sobre a associação entre vitamina D e tipo de parto e, cabe destacar que o Brasil desponta entre os países com maiores taxas de cesariana (55%) (BRASIL, 2018), as quais estão associadas à maior mortalidade materna e neonatal (BETRAN *et al.*, 2015; ESTEVES-PEREIRA, 2016).

Recentemente, a deficiência de vitamina D em gestantes tem sido associada à ocorrência de anemia (YUAN *et al.*, 2017; BRAITHWAITE *et al.*, 2019). A deficiência da vitamina é responsável pela regulação da hepcidina, um hormônio que controla as concentrações plasmáticas de ferro e sua distribuição nos tecidos (MEANS, 2020). Os níveis de vitamina D estão inversamente associados às concentrações de hepcidina (ZUGHAIER *et al.*, 2014) e, a regulação da disponibilidade de ferro durante a gravidez é, em parte, dependente das concentrações maternas de hepcidina (FISCHER; NEMETH, 2017). A anemia por deficiência de ferro na gestação é reconhecidamente associada à diversos desfechos adversos tais como diabetes gestacional, parto prematuro, polidrâmnio, baixo peso ao nascer (BREYMAN, 2015; SUN *et al.*, 2017; LIN *et al.*, 2018).

O prognóstico da gestação pode ser influenciado pelo estado nutricional materno antes e durante a gravidez. Mais recentemente o status de vitamina D tem sido elencado como uma condição que pode interferir no curso normal da gestação (HU *et al.*, 2018; DE-REGIL *et al.*, 2016). Ainda, considerando que um status adequado de vitamina D na gestante é fundamental para o crescimento e desenvolvimento do feto (TOUS *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2018) faz-se

necessário discutir os fundamentos teórico-científicos que respaldam as recomendações atuais a fim de evitar ou minimizar desfechos clínicos desfavoráveis.

Sob a perspectiva do conceito DOHaD (origem desenvolvimentista da saúde e doença), no qual fatores maternos podem resultar em maior vulnerabilidade a doenças crônicas na fase adulta (BARKER, 1998; GLUCKMAN *et al.*, 2010; VALENTE *et al.*, 2015), faz-se necessária a discussão sobre a saúde da mulher e suas implicações, incluindo os aspectos nutricionais.

Desta forma, o objetivo do presente trabalho foi investigar a associação entre os níveis séricos de vitamina D materna, anemia e desfechos perinatais numa coorte de gestantes do Recôncavo Baiano.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

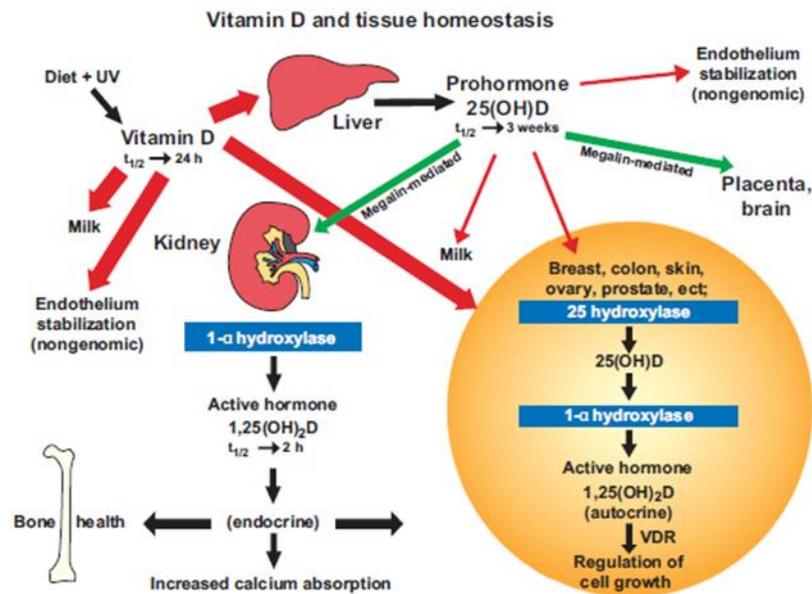
### 2.1 Metabolismo da vitamina D

A vitamina D é sintetizada na pele por via não enzimática, pela ação dos raios ultravioleta B (UVB) (HOLICK, 2007; KARRAS *et al.*, 2018) mas, se a exposição solar não é adequada, é essencial que a vitamina seja fornecida por fontes alimentares. As formas da vitamina D disponíveis na natureza são o ergocalciferol (vitamina D2) e o colecalciferol (vitamina D3) (COZZOLINO, 2016).

A vitamina D3 (colecalciferol) é produzida pela síntese cutânea, sendo a exposição solar a responsável por 80% a 90% da conversão dos estoques de vitamina D. A vitamina D também pode ser obtida pela ingestão de alimentos, como peixes, óleo de fígado de peixe, leite e derivados e gema de ovo, nas formas de vitamina D2 (ergocalciferol). Os dois tipos de vitamina D sofrem processos complexos para tornarem-se metabolicamente ativos (URRUTIA-PEREIRA; SOLÉ, 2015). Ambas, a vitamina obtida na dieta (D2 e D3) ou na exposição solar (D3), sofre duas hidroxilações para tornar-se funcional em seu papel biológico primário: a homeostase do cálcio e fósforo em resposta aos níveis de paratormônio (PTH) (DE-REGIL *et al.*, 2016). A primeira hidroxilação ocorre no fígado, onde a vitamina D3 pela ação da enzima 25- hidroxilase (CYP27A1) é metabolizada em 25(OH)D3 (calcidiol), a principal forma circulante de vitamina D (HOLLIS; WAGNER, 2017; KARRAS *et al.*, 2018). A concentração sanguínea média da 25(OH)D (calcidiol) varia de 20-50ng/dl, com meia vida de aproximadamente 3 a 4 semanas. Estima-se que o *pool* circulante de 25-hidroxi-vitamina D esteja em equilíbrio com as reservas (no músculo e tecido adiposo) assim, a concentração sérica de calcidiol é fidedigna quanto às reservas da vitamina D no organismo (CHICOTE; LORENCIO, 2013).

Quando a demanda fisiológica de cálcio aumenta, o calcidiol circulante é hidroxilado nos túbulos renais pela enzima 25(OH)D- 1- $\alpha$ -hidroxilase (CYP27B1) até sua forma ativa: 1,25 (OH) 2D3 (di-hidroxicolecalciferol ou calcitriol) (Figura 1) (PEREIRA *et al.*, 2009; URRUTIA-PEREIRA; SOLÉ, 2015; DE-REGIL *et al.*, 2016; HOLLIS; WAGNER, 2017). O calcitriol (1,25(OH)2D3) é a forma ativa da vitamina cujos metabólitos ativos participam de diversos processos metabólicos, principalmente a integridade óssea e a homeostase do cálcio. Dentre os principais sítios de ação da vitamina D estão a pele, ossos, sistema imunológico, pâncreas e intestino (DE-REGIL *et al.*, 2016). A conversão para a forma ativa nos rins é mediada pela enzima calcidiol 1-  $\alpha$ - hidroxilase, que também pode ser encontrada na placenta

e nas glândulas mamárias. A enzima da placenta contribui de modo significativo para a obtenção do calcitriol fetal (COZZOLINO, 2016).



**Figura 1.** Diagrama dos processos metabólicos que fornecem vitamina D e seus metabólitos a vários tecidos do corpo (HOLLIS; WAGNER, 2017).

A vitamina D para desempenhar suas funções, precisa ser convertida em seu metabólito ativo 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (1,25 di-hidroxicalciferol) também denominado calcitriol. O calcitriol regula a expressão de um número significativo de genes que codificam diversas proteínas, incluindo as transportadoras de cálcio (Ca) e da matriz óssea. A principal função biológica da vitamina D em humanos é a manutenção das concentrações normais de cálcio (Ca) e fósforo (P). O calcitriol aumenta a absorção intestinal de cálcio e reduz a excreção do mineral devido ao aumento da reabsorção nos túbulos renais (COZZOLINO, 2016; DEREGIL *et al.*, 2016).

A homeostase da vitamina D durante a gestação está adaptada para atender duas demandas específicas, a primeira, garantir o estímulo da absorção de cálcio para acúmulo mineral ósseo do feto e, a segunda, melhorar a tolerância imunológica materna sistêmica e local (KARRAS *et al.*, 2016). A gestação é caracterizada por três grandes adaptações na homeostase da vitamina D, a saber, aumento de calcitriol materno, disponibilidade materna de 25(OH)D para o status ideal de 25 (OH) D neonatal e, aumento das concentrações maternas de proteína ligadora de vitamina D (VDBP). Essas mudanças ocorrem tanto na circulação sistêmica e no nível placentário, sugerindo que a placenta é o principal sítio do metabolismo da vitamina D na gravidez (KARRAS *et al.*, 2018).

A 25 hidróxi vitamina D (25(OH)D) materna (forma circulante mais abundante) pode atravessar livremente a placenta humana, pela qual expressa os receptores de vitamina D (VDR) e a enzima CYP27B1, capaz de converter a 25 (OH) D em sua forma biologicamente ativa 1,25 di hidróxi-vitamina D (1,25 (OH)2D3) (VAN DER PLIGHT *et al.*, 2018). Hollis e Wagner (2017) destacam que após 12 semanas de gestação as concentrações de 1,25(OH)2D podem atingir valores acima do dobro de uma mulher não gestante e continuar aumentando ao longo da gestação. Cabe ressaltar, no entanto, que a conversão da vitamina D (25(OH)D) até a forma ativa (1,25(OH)2D) depende da disponibilidade de substrato suficiente (KARRAS *et al.*, 2018).

Uma vez que a principal fonte de vitamina D é a exposição à luz natural, portanto, a principal causa da deficiência de vitamina D é a redução da sua produção endógena, já que a vitamina é sintetizada na pele a partir da radiação ultravioleta B (UVB) (URRUTIA; SOLÉ, 2015). Ademais, justifica o déficit de vitamina D a ingestão insuficiente, pois, poucos alimentos contêm quantidades elevadas de vitamina D (peixes, gema de ovo) e, os alimentos fortificados tais como os derivados lácteos contêm uma quantidade de vitamina D que pode ser insuficiente para manter um status adequado (HOLICK, 2007; WIERZERSKA *et al.*, 2017).

Cabe destacar ainda que a pigmentação escura da pele implica em risco aumentado para deficiência de vitamina D (CLEMENS *et al.*, 1982; VAN DER PLIGHT *et al.*, 2018), pois, determina uma menor conversão da vitamina D em sua forma ativa. Devido à proteção solar natural conferida pela melanina, a qual absorve a radiação ultravioleta B (UVB), indivíduos com pele escura necessitam de um tempo de exposição solar três a cinco vezes maior (CLEMENS *et al.*, 1982; CHICOTE; LORENCIO, 2013).

A literatura atual ainda é controversa quanto aos critérios diagnósticos para a deficiência de vitamina D bem como as concentrações recomendadas. Além disso, a nomenclatura utilizada para classificação do status da vitamina varia (insuficiente, intermediária, hipovitaminose, deficiente, entre outros termos) dificultando as estimativas dos estudos epidemiológicos (WIERZERSKA *et al.*, 2017; BOUILLON, 2017).

Para classificar o status de vitamina D e confirmar o diagnóstico de hipovitaminose D consideram-se os valores da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (FERREIRA *et al.*, 2017). Concentrações séricas abaixo de 20 ng/ml (50 nmol/L) são classificadas como deficiência da vitamina, entre 20 e 29 ng/ml (50 a 74 nmol/L) como insuficiência e, valores maiores que 30 ng/ml ( $\geq 75$ nmol/L) como suficiência. Para as

gestantes, considerado como grupo de risco para hipovitaminose D, recomenda-se valores entre 30 e 60 ng/ml.

Considerando que as fontes dietéticas de vitamina D são restritas e que os indivíduos não conseguem isoladamente aumentar seus níveis de vitamina D, as alternativas possíveis são a exposição à luz solar e/ou a suplementação da vitamina. Desta maneira, a estação do ano, a exposição ao sol, a localização geográfica, estado nutricional e o estilo de vida tornaram-se os fatores-chave para a manutenção de níveis séricos adequados de vitamina D.

Recentemente, a OMS atualizou a recomendação sobre suplementação de vitamina D no pré-natal. Esta recomendação ratifica que a suplementação oral de vitamina D não é recomendada para todas as mulheres grávidas para melhorar resultados maternos e perinatais. A suplementação deve ser aplicada se suspeita de deficiência de vitamina D, que pode incluir mulheres que residem onde a exposição solar é limitada (WHO, 2020).

## **2.2 Anemia gestacional**

A anemia é um problema de saúde global e está associado à elevada morbimortalidade. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 1,6 bilhões de pessoas no mundo têm diagnóstico de anemia e, 50% destas apresentam anemia por deficiência de ferro (WHO, 2019; LIU *et al.*, 2015). A anemia por deficiência de ferro pode ocorrer em todas as fases da vida, porém, é mais prevalente em mulheres grávidas e crianças. Globalmente, a anemia afeta 41,8% das gestantes (WHO, 2019) e, um estudo nacional encontrou uma prevalência de 35,9% (MIRANDA *et al.*, 2018).

Uma concentração de hemoglobina (Hb) não inferior a 10 g / dL, ocorre em quase todas as gestações e, na maioria dos casos, reflete um processo fisiológico. A anemia é um dos principais fatores para a morbimortalidade materna e fetal (MEANS, 2020). Dentre as causas patológicas da anemia na gestação destaca-se a anemia por deficiência de ferro, principalmente em países mais desenvolvidos (BREYMANN, 2015; MEANS, 2020).

Na gravidez, ocorre aumento da demanda por ferro conforme a expansão do volume sanguíneo e do crescimento do feto, da placenta e de outros tecidos (BREYMANN, 2015; SUN *et al.*, 2017). A anemia “fisiológica” melhora a perfusão placentária, reduzindo a viscosidade do sangue materno, facilitando a entrega de oxigênio e nutrientes ao feto e expandindo a massa eritrocitária.

Como os parâmetros usados para diagnosticar anemia na prática clínica (hematócrito, a concentração de hemoglobina no sangue e a contagem de eritrócitos circulantes) são

expressos como concentrações baseadas no volume total de sangue, se o volume plasmático está expandido reduz estes componentes resultando em "anemia". O efeito dilucional no aumento do volume plasmático é causado pelo aumento das concentrações séricas de eritropoietina no segundo e terceiro trimestres gestacionais e é facilitado ou potencialmente limitado pela disponibilidade de ferro (MEANS, 2020).

Além das consequências gerais da anemia, existem riscos específicos durante a gravidez para a mãe e para o feto, como retardo de crescimento intrauterino, baixo peso ao nascer, prematuridade, maior risco de transfusão sanguínea periparto e resultados obstétricos adversos (BREYMAN, 2015; SUN *et al.*, 2017).

A deficiência de vitamina D é crescente em todo mundo e, estudos apontam que o déficit desta vitamina pode estar associado ao risco de anemia em diversos grupos, como mulheres (SUH *et al.*, 2016) e crianças (NIKOOYEH; NEYESTANI, 2018). A relação entre estes dois nutrientes ainda permanece pouco compreendida (SHARMA *et al.*, 2015, AZIZI SOLEIMAN *et al.*, 2016). Sabe-se que a vitamina D pode influenciar o metabolismo do ferro e na eritropoiese, enquanto que o ferro é essencial para a ativação da vitamina D (SHARMA *et al.*, 2015; MALCZEWSKA-LENCZOWSKA *et al.*, 2018). Em recente metanálise de estudos observacionais da população geral, Liu e colaboradores (2015) verificaram que indivíduos com deficiência de vitamina D tem risco aumentado de 64% de apresentar anemia.

Estudos em gestantes como o de Brathwaite *et al.* (2019) analisaram status de vitamina D e ferro em estudo multicêntrico, duplo cego, randomizado e placebo controlado no Reino Unido (entre outubro 2008 a fevereiro 2014) e verificaram que, no final da gravidez, 79% das mulheres com deficiência de vitamina D ( $25\text{OHD} < 25 \text{ nmol / L}$ ) ( $n= 61$ ) também apresentavam deficiência de ferro, em comparação com 61% das mulheres com deficiência de ferro e cujos níveis de vitamina D estavam adequados ( $25(\text{OH}) \text{ D} > 25 \text{ nmol / L}$ ) ( $n= 132$ ).

A vitamina D desempenha um papel importante na patogênese da anemia. O mecanismo exato que justifica a associação entre a deficiência de vitamina D e a anemia ferropriva não está totalmente esclarecido (LIU *et al.*, 2015), mas algumas hipóteses podem ser elencadas. Investigações recentes apontam que concentrações de vitamina D estão inversamente associadas às concentrações de hepcidina e positivamente associadas às concentrações de hemoglobina e ferro (ZUGHAIER *et al.*, 2014).

A regulação da disponibilidade de ferro durante a gravidez é, pelo menos em parte, dependente das concentrações maternas de hepcidina. A hepcidina, que é um peptídeo (hormônio) regulador de ferro, é produzido pelo fígado e controla concentrações plasmáticas de ferro e a distribuição do mineral nos tecidos (FISCHER; NEMETH, 2017). Uma vez que

somos incapazes de excretar o excesso de ferro adequadamente, o balanço do ferro se dá pelo controle nos níveis de absorção de ferro pelos enterócitos, no duodeno e na mobilização do ferro pelo parênquima hepático e macrófagos (Figura 2). Esses processos são regulados pela hepcidina (MEANS, 2020).

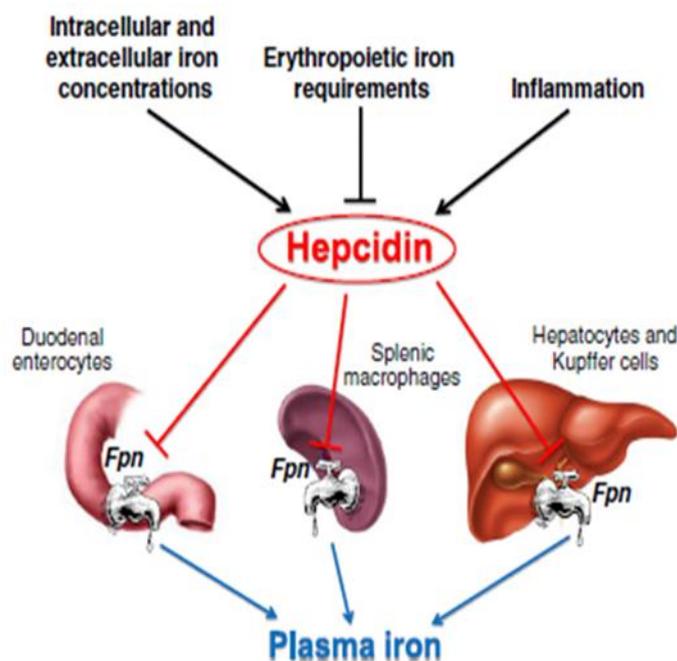


Fig. 1. Hepcidin has a central role in maintenance of iron homeostasis. Hepcidin synthesis is regulated at the transcriptional level by multiple stimuli. Intracellular and extracellular iron concentrations increase hepcidin transcription, as does inflammation, whereas increased erythropoietic activity suppresses hepcidin production. In turn, hepcidin regulates plasma iron concentrations by controlling ferroportin concentrations on iron-exporting cells including duodenal enterocytes, recycling macrophages of the spleen and liver, and hepatocytes.

**Figura 2.** Visão geral da ação da hepcidina. Adaptado de Ganz e Nemeth (2012)

A absorção e reciclagem do ferro estão sob o controle do eixo hepcidina-ferroportina. Níveis elevados de hepcidina inibem a absorção de ferro pelo intestino e captam o ferro no sistema reticuloendotelial. A vitamina D regula o eixo hepcidina-ferroportina em macrófagos que podem facilitar a utilização de ferro (ZUGHAIER *et al.*, 2014; ANTUNES; CANZIANI, 2016). Quando os níveis de hepcidina estão aumentados, o ferro é retido nos enterócitos ou macrófagos logo, não estará disponível para a produção de glóbulos vermelhos. Quando a hepcidina está diminuída, o ferro absorvido nos enterócitos ou o ferro armazenado nos macrófagos é mobilizado para a circulação (MEANS, 2020).

Os macrófagos fagocitam glóbulos vermelhos senescentes e, portanto, desempenham um papel central na reciclagem de ferro. A hepcidina retém ferro nos macrófagos por ligação ao seu receptor ferroportina, consequentemente, evitando saída de macrófagos para circulação. Quando a hepcidina-25 (hepcidina), impede a saída de ferro dos macrófagos, ela impede a reciclagem normal do ferro necessário para garantir a eritropoiese. Zughaiier *et al.*

(2014) demonstraram que o status adequado de vitamina D (uso da vitamina D) reduziu a expressão da hepcidina in vivo e in vitro e que a vitamina D está associada diminuição da hepcidina.

Em gestantes saudáveis, os níveis de hepcidina deveriam estar reduzidos no segundo e terceiro trimestres para garantir o aumento do suprimento de ferro para a circulação, tanto pela maior absorção do ferro, quanto pela liberação de ferro dos estoques (FISCHER; NEMETH, 2017). Assim, um status adequado de vitamina D pode ser necessário para a função ótima da hepcidina e pode fornecer proteção contra a deficiência de ferro, possibilitando uma abordagem complementar para combater a anemia durante a gravidez (BRAITHWAITE *et al.*, 2019).

Judistiani *et al.* (2018) analisando uma coorte prospectiva de 294 gestantes na Indonésia, captadas entre julho de 2016 e março de 2018, não encontraram associação entre o status de vitamina D e anemia, mas, verificaram que gestantes com deficiência de vitamina D no primeiro trimestre foram mais propensas a desenvolver anemia, com proporção crescente à medida que a gravidez progredia para o terceiro trimestre. Yuan *et al.* (2017) em estudo de caso controle aninhado à coorte de 4718 gestantes, realizado entre março de 2012 e fevereiro de 2015, num hospital universitário da China observaram que as concentrações de vitamina D eram menores ( $< 50$  nmol/L) nas gestantes com anemia comparado aos controles. Ainda, o risco de anemia gestacional aumentou significativamente com concentrações decrescentes de 25 (OH) D no soro.

### **2.3 Status de vitamina D materna e tipo de parto**

A deficiência ou insuficiência de vitamina D tem sido associada a um maior risco de desfechos adversos na gestação, tais como, diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, parto prematuro e RN pequeno para idade gestacional (PIG) (ZHOU *et al.*, 2014; GERNAND *et al.*, 2015; PRADO *et al.*, 2015).

Ademais, está descrito que baixos níveis circulantes de 25 (OH)D no sangue estão associados ao aumento na taxa de cesarianas (MEREWOOD *et al.*, 2009) e a deficiência de vitamina D em gestantes tem sido elencada como fator de risco para parto cesariana (SCHOLL *et al.*, 2012; PEREZ-LOPEZ *et al.*, 2015) Entre 2005 e 2007, Merewood *et al.* (2009) captaram 253 mulheres em hospital escola (Boston, EUA) e verificaram uma associação inversa entre cesarianas e os níveis séricos de 25(OH)D. A taxa de cesariana foi o dobro (28%,  $p=0,012$ ) entre as mulheres com deficiência de vitamina D comparado às

mulheres com níveis séricos adequados. Perez-Lopez *et al.* (2015) em recente metanálise de ensaios clínicos sobre suplementação de vitamina D na gestação e desfechos obstétricos, concluíram que baixos níveis de 25(OH)2D estão associados ao aumento da taxa de cesariana e, que a suplementação da vitamina D não modifica significativamente a taxa de cesárea.

A plausibilidade biológica para uma relação entre o status insuficiente de vitamina D e aumento das taxas de cesarianas estão relacionados à função muscular, isto porque, os receptores de vitamina D foram identificados em todo o corpo, incluindo o músculo liso uterino (VIENONEN *et al.*, 2004; MEREWOOD *et al.*, 2009, HOLICK *et al.*, 2011). A deficiência de vitamina D tem sido associada à fraqueza muscular proximal, bem como ao desempenho e força musculares abaixo do ideal (MEREWOOD *et al.*, 2009). Além disso, a concentração reduzida de vitamina D é um reconhecido fator de risco para pré-eclâmpsia (BODNAR *et al.*, 2007; ABEDI *et al.*, 2014; ZHAO *et al.*, 2017) e, este distúrbio hipertensivo determina altas taxas de cesariana (LINHARES *et al.*, 2014). Assim, hipotetizamos que níveis insuficientes de vitamina D contribuem para um fraco desempenho muscular no trabalho de parto.

O percentual de parto cesariana no Brasil é um dos maiores do mundo e supera a recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS), que preconiza uma taxa de até 15% (GIBBONS *et al.*, 2010). Taxas populacionais de cesáreas entre 10-15% estão associadas a uma diminuição na mortalidade materna e neonatal (BETRAN *et al.*, 2015). A taxa de cesariana no Brasil em 2018 foi superior a 55%, segundo dados do Ministério da Saúde, posicionando o país em segundo lugar no ranking da OMS (BRASIL, 2018).

A cesariana tem sido associada a múltiplos riscos para a saúde das mulheres (VILLAR *et al.*, 2006) e pode ser um fator de risco modificável da mortalidade materna. Em estudo de caso controle com dados da Pesquisa do Nascer no Brasil, Esteves-Pereira *et al.* (2016) investigaram o risco de mortalidade materna associado ao parto cesáreo em comparação ao parto vaginal e obtiveram os seguintes resultados: o risco de mortalidade materna é três vezes maior no parto cesáreo comparado ao parto natural e, o aumento do risco deve-se à hemorragia pós-parto e complicações anestésicas.

No estudo transversal de Prado e colaboradores (2015) avaliando a prevalência de deficiência de vitamina D e fatores associados em mulheres e recém-nascidos no pós-parto na cidade de Viçosa (MG), no período de dezembro de 2011 e novembro de 2012, encontraram uma prevalência de deficiência/insuficiência de vitamina D em 85% da amostra (n = 266). Embora não tenha verificado associação estatística entre os níveis de 25 (OH) vitamina D em

mulheres e o tipo de parto, cabe ressaltar que 79,2% das gestantes foram submetidas à cesariana.

Rodriguez *et al.* (2015) investigando a associação entre os níveis de vitamina D e desfechos maternos em uma coorte prospectiva de gestantes (n= 2644) captadas entre 2003 e 2008, na Espanha, evidenciaram que as mulheres investigadas que apresentaram níveis adequados de vitamina D (25 (OH)D > 30 ng/ml) tiveram um risco diminuído de parto cesariana quando comparado às mulheres com deficiência de vitamina D.

Em contrapartida, Gernand *et al.* (2015) analisando uma sub amostra (n= 2798) do *Collaborative Perinatal Project* (1959 - 1966) em Pittsburgh (EUA) para verificar a associação entre os níveis de vitamina D em gestantes com até 26 semanas e resultados adversos no parto, identificaram que o status de vitamina D adequado até  $\leq 26$  semanas gestacionais não foi associado ao trabalho de parto prolongado ou ao parto tipo cesariana.

Scholl *et al.* (2012) testaram a associação entre o déficit de vitamina D e o risco de cesárea em uma coorte de 1153 gestantes captadas entre 2001 e 2007 em Stanford (EUA). Verificaram que a deficiência de vitamina D estava associada a um risco duas vezes maior de parto cesariana por trabalho de parto prolongado. O risco para cesariana foi maior em gestantes com 25 (OH)D < 30 nmol/L (25,2%, n= 290). Os autores destacaram ainda que o baixo status de vitamina D materno pode elevar o risco para parto cesariana devido à redução da força e controle da musculatura pélvica e a capacidade reduzida da mãe empurrar o bebê durante o parto vaginal, tornando o trabalho de parto mais difícil.

### 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A determinação social é o processo pelo qual os determinantes (fatores essenciais) põem limites ou exercem pressão sobre outras dimensões da realidade, não sendo necessariamente determinísticos. Portanto, entende-se que os fatores sociais, econômicos, culturais, demográficos, são partes de um conjunto mais amplo de causas que inclui fatores do ambiente físico e biológico em um componente designado como meio-ambiente (BARATA, 2005).

Este estudo se apoiou no modelo teórico dos determinantes sociais em saúde (DSS). Segundo a Comissão Nacional dos Determinantes Sociais da Saúde (CNDSS, 2008) os DSS são caracterizados como “fatores sociais, econômicos, culturais, étnicos/raciais, psicológicos e comportamentais que influenciam a ocorrência de problemas de saúde e seus fatores de risco na população”.

O principal desafio dos estudos sobre as relações entre determinantes sociais e saúde consiste em estabelecer uma hierarquia de determinações entre os fatores mais gerais de natureza social, econômica, política e as mediações através das quais esses fatores incidem sobre a situação de saúde de grupos e pessoas, já que a relação de determinação não é uma simples relação direta de causa-efeito (BUSS; PELLEGRINI FILHO, 2007).

As iniquidades em saúde dizem respeito às desigualdades desses determinantes entre indivíduos ou entre grupos, que acontecem de forma sistemática e são relevantes para as condições de saúde, além de serem compreendidas como injustas, desnecessárias e evitáveis. A compreensão dessas iniquidades se dá a partir da análise das relações entre pobreza e saúde; saúde como um dos produtos da estratificação econômica da sociedade e, análise dos mecanismos de produção das iniquidades (BUSS; PEREGRINI FILHO, 2007). Alguns autores associam o aumento das discussões dos DSS à vigência do modelo neoliberal, que tem como uma de suas consequências negativas o aumento das iniquidades (ZIONI; WESTPHAL, 2007).

Modelos teóricos-conceituais têm sido utilizados para explicar como os determinantes sociais geram iniquidades em saúde (SOBRAL; FREITAS, 2010). A abordagem conceitual para explicar os DSS encontra-se no modelo de determinação social da saúde proposto por Dahlgren e Whitehead (1991) (Figura 3). Este modelo inclui os DSS dispostos em diferentes camadas, desde uma camada mais próxima dos determinantes individuais (determinantes proximais) até uma camada distal, onde se situam os macrodeterminantes (determinantes distais). Apesar da facilidade da visualização gráfica dos DSS e sua distribuição em camadas,

segundo seu nível de abrangência, o modelo não pretende explicar com detalhes as relações e mediações entre os diversos níveis e a gênese das iniquidades.

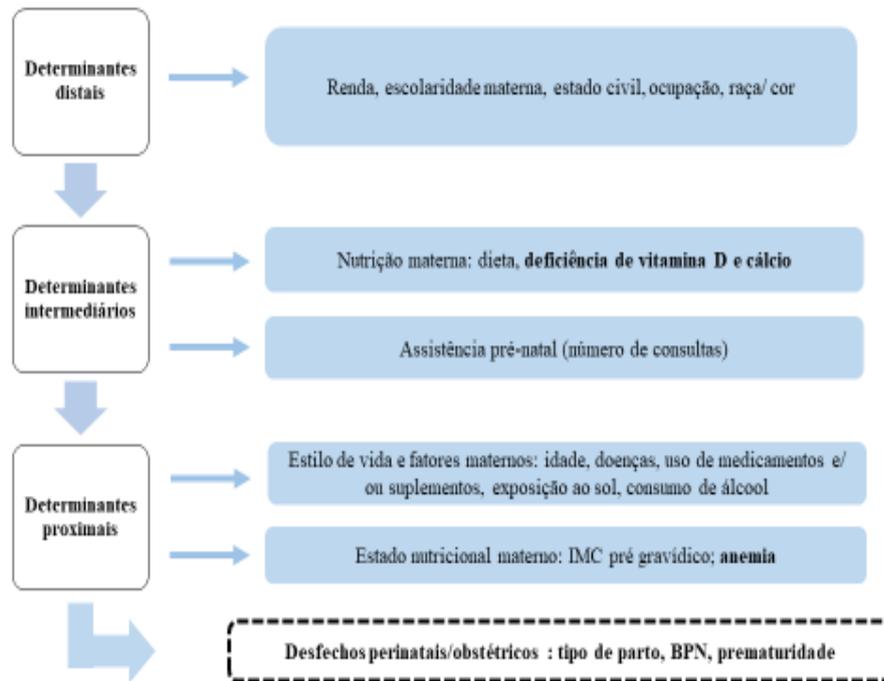


**Figura 3.** Determinantes sociais: modelo de Dahlgren e Whitehead (1991)

Na base do modelo (determinantes proximais) encontram-se as características individuais de idade, sexo e fatores genéticos, seguidas pela primeira camada, composta pelos fatores mais proximais ao indivíduo, relacionados ao comportamento e ao estilo de vida. A camada seguinte destaca a influência das redes comunitárias e de apoio. Na terceira camada encontram-se os determinantes intermediários, que são fatores relacionados às condições de vida e de trabalho, habitação, a disponibilidade de alimentos e acesso a serviços essenciais como saúde e educação. No último nível estão situados os macrodeterminantes relacionados às condições econômicas, culturais e ambientais da sociedade e que possuem grande influência sobre as demais camadas (BUSS; PEREGRINI FILHO, 2007; SOBRAL; FREITAS, 2010).

Nesta perspectiva e considerando a complexidade do processo saúde-doença, foi proposto um modelo teórico (Figura 4) construído a partir das variáveis selecionadas para esta investigação.

Espera-se que a base teórica adotada norteie as análises e discussões dessa pesquisa, no entanto, cabe ressaltar que poderão ser adotadas outras abordagens teóricas, utilizados outros eixos de análise, para melhor compreensão e discussão dos resultados obtidos.



**Figura 4.** Proposta de modelo teórico sobre os determinantes associados aos desfechos perinatais.

#### **4 PERGUNTAS DE INVESTIGAÇÃO**

O presente trabalho pretende responder às seguintes questões:

- ❖ Níveis séricos insuficientes de vitamina D estão associados à ocorrência de anemia em gestantes?
- ❖ A deficiência de vitamina D na gestação pode estar associada ao tipo de parto?

## **5 OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo Geral**

Investigar a associação entre os níveis séricos de vitamina D, anemia e desfechos perinatais numa coorte no Recôncavo baiano.

### **5.2 Objetivos Específicos**

- Revisar e sistematizar os estudos que analisaram a associação entre as concentrações séricas maternas de vitamina D e anemia gestacional; e
- Investigar a associação entre a deficiência de vitamina D materna e tipo de parto.

## 6 ASPECTOS ÉTICOS

Os dados utilizados nesta tese são parte integrante da pesquisa “Influência dos polimorfismos dos genes FADS no perfil materno de ácidos graxos de cadeia longa e no resultado obstétrico” submetida e aprovada no Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (parecer 241.225/2013) e Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Nutrição da Universidade Federal da Bahia (parecer 16/12).

Na ocasião da coleta de dados, as participantes do estudo foram orientadas quanto aos objetivos da pesquisa e à metodologia utilizada. Foi garantida a confidencialidade dos dados das entrevistas e dados clínicos/bioquímicos coletados. Participaram do estudo àquelas que concordaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), no qual estavam descritos a natureza da pesquisa, os objetivos e a metodologia. O TCLE foi assinado em duas vias, pesquisador (a) e participante, ficando sob a guarda dos mesmos. Os resultados dos exames bioquímicos foram disponibilizados para as pacientes.

Considerando que o presente trabalho foi conduzido por meio de revisão de dados secundários, os riscos estavam relacionados principalmente a quebra de sigilo das informações coletadas. Neste sentido, foram adotadas todas as medidas cabíveis para proteger a identidade das participantes do estudo, zelando pela integridade das mesmas. Tais medidas atendem as recomendações da Resolução do Conselho Nacional de Saúde n.º 466/12 referente a aspectos éticos em estudos com seres humanos (BRASIL, 2012). O banco de dados foi utilizado com autorização do Pesquisador responsável pela coorte do Núcleo de Investigação Materno Infantil (NISAMI), conforme carta de anuência em anexo.

## 7 RESULTADOS

Os resultados desta tese estão apresentados na forma de dois artigos científicos, um foi aceito na revista Nutrition Reviews (Anexo B) e o outro submetido à revista Cadernos de Saúde Pública (Anexo C), ambos já com formatação própria do periódico escolhido para submissão.

### 7.1 Artigo 1. Deficiência de vitamina D e anemia em gestantes: revisão sistemática e metanálise

#### RESUMO

Fundamento: Estudos epidemiológicos sugerem uma associação entre deficiência de vitamina D e anemia. Entretanto, são escassas as evidências desta relação em gestantes.

Objetivo: Investigar a associação entre deficiência de vitamina D e anemia gestacional através de estudos observacionais.

Métodos: Revisão sistemática com metanálise com registro no PROSPERO (CRD42020182697). As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed, SCOPUS, Web of Science, ScienceDirect, Embase e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) até abril de 2021. Em cada estudo foi coletada a frequência de deficiência de vitamina D e anemia para o cálculo da medida sumária *odds ratio* (OR) e seu intervalo de confiança de 95%.

Resultados: Dezessete artigos foram selecionados para revisão, sendo onze estudos de coorte. Para a metanálise foram incluídos oito artigos, com total de 6530 mulheres. Observou-se aumento de 61% na chance de anemia naquelas gestantes com deficiência de vitamina D (OR 1,61; IC 95% 1,41-1,83;  $I^2 = 48\%$ ).

Conclusão: Esta revisão demonstrou que a deficiência de vitamina D pode ser um fator de risco para anemia em gestantes.

Palavras chave: Vitamina D, deficiência de vitamina d, anemia, gestantes

## **Vitamin D deficiency and anemia in pregnant women: systematic review and meta-analysis.**

### **ABSTRACT**

Context: Epidemiological studies suggest an association between vitamin D deficiency and anemia. However, there is little evidence of this relationship in pregnant women.

Objective: To investigate the association between vitamin D deficiency and gestational anemia through observational studies.

Methods: Systematic review with meta-analysis registered with PROSPERO (CRD42020182697). The searches were carried out in the PubMed, SCOPUS, Web of Science, ScienceDirect, Embase and Virtual Health Library (VHL) databases until April 2021. In each study, the frequency of vitamin D deficiency and anemia was collected to calculate the summary measure odds ratio (OR) and its 95% confidence interval.

Results: Seventeen articles were selected for review, being eleven cohort studies. For the meta-analysis, eight articles were included, with a total of 6,530 women. There was a 61% increase in the chance of anemia in those pregnant women with vitamin D deficiency (OR 1.61; 95% CI 1.41-1.83; I<sup>2</sup> = 48%).

Conclusion: This review demonstrated that vitamin D deficiency may be a risk factor for anemia in pregnant women.

Keywords: Vitamin D, Vitamin D Deficiency, Anemia, Pregnant Woman

## INTRODUÇÃO

A deficiência de vitamina D é um problema de saúde pública<sup>1,2</sup> que está amplamente distribuído entre a população em geral<sup>3</sup> e é altamente prevalente em gestantes<sup>4</sup>. A deficiência de vitamina D é caracterizada por níveis séricos de 25 hidroxí vitamina D (25(OH)D) abaixo de 20ng/ml (50 nmol/L)<sup>5</sup> e pode estar associada à prevenção de doenças crônicas<sup>6,7</sup>, modulação da imunidade<sup>7,8</sup> e também na indução da eritropoiese<sup>9</sup>.

A anemia atinge principalmente crianças menores de cinco anos e gestantes em todo o mundo<sup>10</sup>. A anemia por deficiência de ferro é a forma mais comum da doença e corresponde a cerca de 50% dos casos. Estima-se que, 40% das gestantes no mundo são anêmicas e, no Brasil essa prevalência atinge 19,1%<sup>11</sup>. Estudo de coorte nacional identificou uma prevalência de 35,9%<sup>12</sup>. A anemia gestacional tem sido associada a um risco elevado de retardo de crescimento intrauterino, baixo peso ao nascer, parto prematuro e desfechos obstétricos adversos<sup>13</sup>.

Deficiência de vitamina D e anemia são condições clínicas que coexistem nas gestantes<sup>14,15</sup>. A plausibilidade biológica desta associação sustenta-se na evidência que a vitamina D regula a produção de hepcidina<sup>16</sup> e regula o eixo hepcidina-ferroportina em macrófagos. Os peptídeos de hepcidina estão associados à supressão e ativação da ferroportina, um exportador de ferro celular<sup>17</sup>. A hepcidina é o hormônio regulador da homeostase sistêmica do ferro, ou seja, regula o armazenamento e distribuição do mineral pelos tecidos<sup>18</sup>.

Estudos de revisão sistemática com metanálise<sup>19</sup>, incluindo principalmente adultos, mostrou que a deficiência de vitamina D é um fator de risco para anemia, contudo, as evidências para esta associação em gestantes ainda são escassas. Níveis séricos adequados de vitamina D em gestantes podem conferir proteção adicional contra a deficiência de ferro, possibilitando uma abordagem complementar para a prevenção da anemia<sup>15</sup>.

Considerando que a deficiência de vitamina D e anemia são, reconhecidamente, fatores de risco para desfechos desfavoráveis na gestação e dada a limitação de evidências sobre esta relação, o objetivo deste estudo é testar se existe associação entre deficiência de vitamina D e anemia gestacional através de estudos observacionais.

## MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi desenvolvida de acordo com o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)<sup>20</sup>. O protocolo para esta revisão sistemática foi registrado no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) antes do início das buscas na literatura (CRD42020182697).

### Participantes, exposição, comparação e desfecho

Foram incluídos todos os estudos observacionais que avaliaram a associação entre deficiência de vitamina D e anemia gestacional. A pergunta de investigação elaborada segundo a estratégia PECO (população, exposição, comparadores e desfecho) foi: “Existe uma associação entre a deficiência de vitamina D e anemia em gestantes?”

### Crítérios de elegibilidade e desfechos

Um artigo foi considerado elegível se atendesse aos seguintes critérios: artigo original; estudo observacional (coorte, caso controle ou transversal); investigação da associação entre deficiência de vitamina D e anemia gestacional. Não foram aplicados limites de idioma ou data. Foram excluídos os artigos que não possuíam resumo, artigos de revisão, estudos experimentais e editoriais.

**Tabela 1.** Critérios de inclusão dos estudos, segundo a estrutura PECOS

<b>População</b>	Gestantes
<b>Exposição</b>	Deficiência de vitamina D (25OHD $\leq$ 20 ng/ml ou $<$ 50nmol/L )
<b>Comparação</b>	Suficiência de vitamina D (25OHD $>$ 20 ng/ml ou $>$ 50nmol/L
<b>Desfecho</b>	Anemia ( Hb $<$ 11mg/dl )
<b>Desenho de estudo</b>	Estudos observacionais (transversal, caso-controle e de coorte)

### Estratégia de pesquisa

As pesquisas foram realizadas nas bases bibliográficas PubMed, SCOPUS, Web of Science, ScienceDirect, Embase e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) por dois revisores (M. S.L e M.P.) de forma independente até 18 de abril de 2021. Os descritores Medical Subject Headings (MESH) e descritores em Ciências da Saúde (DeCS) “vitamin D”, “deficiency, vitamin D”, “deficiencies, vitamin D”, “vitamin d deficiency”, “pregnant woman”, “woman, pregnant”, “women, pregnant”, “anemia, iron deficiency”, “iron deficiency anemia” e “iron

deficiency anemias” foram utilizados para identificar os artigos publicados nessas bases. Estes descritores foram combinados com operadores booleanos “OR” e “AND” em todas as bases de dados com o intuito de aprimorar a busca e aumentar a probabilidade de encontrar estudos relevantes acerca do tema<sup>21</sup>. Ademais, uma consulta com especialistas foi realizada com o objetivo de agregar estudos não incluídos na busca eletrônica. Os detalhes do processo de busca são apresentados no Apêndice S1.

### **Seleção de estudos e extração de dados**

As publicações identificadas nas bases de dados foram inseridas no aplicativo Rayyan@<sup>22</sup>, um software gratuito que auxilia na triagem de estudos. Os títulos e resumos dos artigos foram examinados independentemente por 2 revisores (M.S.L e M.P) para identificar artigos potencialmente elegíveis. As pesquisas que atenderam aos critérios de inclusão na fase inicial tiveram sua elegibilidade confirmada por meio da leitura integral do artigo. Aqueles artigos que atenderam a todos os critérios de elegibilidade foram incluídos na síntese qualitativa. As discordâncias quanto à inclusão dos estudos foram resolvidas por um terceiro avaliador (D.B.S.).

Os detalhes dos estudos incluídos foram extraídos de forma independente por dois revisores (M.S.L. e M.P) com o uso de um formulário de extração de dados. Os dados extraídos incluem informações relacionadas ao ano de publicação, delineamento do estudo, local do estudo, tamanho da amostra, média de idade das participantes, medidas de vitamina D e de hemoglobina, métodos de diagnóstico de vitamina D e anemia, dados de presença ou ausência de anemia (desfecho). Quanto aos resumos, foi realizado contato via e-mail com os autores solicitando os textos completos, entretanto não se obteve respostas.

### **Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos**

A avaliação da qualidade metodológica dos artigos incluídos foi realizada por dois revisores (M.S.L. e C.T.C) de forma independente usando dois instrumentos: *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS), para estudos de coorte e caso controle e, *Joana Briggs critical appraisal checklist for analytical cross sectional studies*, para estudos transversais.

A NOS avalia a qualidade de estudos não randomizados e possui 3 domínios: seleção, comparabilidade e desfecho de interesse <sup>23</sup>. Sua pontuação é baseada em um sistema de estrelas, variando de zero a nove estrelas. Estudos com pontuação de 0 a 5 estrelas foram considerados de baixa qualidade, de 6 a 7 estrelas, de qualidade moderada e de 8 ou mais estrelas, de alta qualidade<sup>23</sup>.

O JBI critical appraisal checklist *for analytical cross sectional studies*, contém 8 questões e apresenta quatro opções de respostas para cada pergunta: sim (S), não (N), incerto (I) e não aplicável (NA)<sup>24</sup>. O cálculo da porcentagem de risco de viés é feito pela quantidade de “S” selecionada no checklist. As questões com respostas “NA” não são consideradas no cálculo. Um valor de até 49% indica um risco alto de viés. De 50% a 70% o risco é moderado e acima de 70% o risco de viés é baixo<sup>25</sup>.

### **Análise estatística**

A medida sumária utilizada na metanálise foi a *odds ratio* (OR) e seu respectivo intervalo de confiança de 95% (IC 95%), que foram calculados seguindo o modelo de efeito fixo conforme heterogeneidade entre os estudos. Os resultados foram apresentados em gráfico *forest plot*. A heterogeneidade e consistência foram avaliadas usando o teste Q de Cochran e a estatística  $I^2$ <sup>26</sup>.

Para verificar a confiabilidade entre avaliadores na avaliação da qualidade metodológica, a estatística *kappa* foi calculada<sup>27</sup>.

Considerou-se um número mínimo de dez estudos na metanálise para a construção do *funnel plot* para avaliar o viés de publicação<sup>28</sup>.

As análises foram realizadas com o software R versão 4.0.4 e o pacote “meta” versão 4.13-0<sup>29</sup>.

## **RESULTADOS**

### **Estudos selecionados**

A busca inicial e atualizada retornou um total de 985 artigos, dos quais 229 eram duplicatas. Foram acrescentados 09 artigos selecionados através da busca manual com intuito de identificar estudos não incluídos na busca eletrônica. Após leitura do título e resumo foram excluídos 732 artigos. Dos 33 artigos elegíveis para leitura integral, 16 foram excluídos. Os artigos foram excluídos pelos seguintes motivos: população incorreta (n = 3), desfecho distinto (n =1), ensaios clínicos (n = 6), resumos (n =4), artigo não traduzido (n=1) e um registro de ensaio clínico (Figura 1).

### **Características dos estudos**

Dezessete artigos foram elegíveis para inclusão no presente estudo, consistindo em 11 estudos de coorte, 3 estudos de caso controle e 3 estudos transversais. Os artigos foram

publicados entre 2010 e 2021, sendo 2 de Bangladesh<sup>30,31</sup>, 2 dos Estados Unidos<sup>32,33</sup>, 2 do Egito<sup>34,35</sup>, 2 da China<sup>36,37</sup>, 1 da Índia<sup>38</sup>, 2 da Indonésia<sup>39,40</sup>, 1 do Paquistão<sup>41</sup>, 1 do Qatar<sup>42</sup>, 1 do Japão<sup>43</sup>, 1 da Coréia<sup>44</sup>, 1 do Sudão<sup>45</sup> e 1 do Brasil<sup>46</sup>. O tamanho das amostras variou de 40 a 2325 gestantes, totalizando 7776 mulheres.

A análise da concentração de vitamina D (25OHD) foi determinada principalmente pelos métodos ELISA<sup>31,34,37,38,39,40,41</sup> e radioimunoensaio<sup>32,35,36,42,43,44</sup>. Outros métodos utilizados foram ensaio de ligação em receptor<sup>33</sup> e quimioluminescência<sup>30,45,46</sup> (Tabela 2). Quanto à anemia, os níveis de hemoglobina foram mensurados pelo hemograma ou *Hemocue*®.

Os trabalhos diferiram quanto ao período gestacional para realização dos exames bioquímicos. Um estudo realizou exames no primeiro trimestre<sup>36</sup>, dois no terceiro trimestre<sup>35,44</sup> e um realizou exames nos três trimestres<sup>43</sup>. Cinco trabalhos realizaram dosagens no segundo e terceiro trimestres<sup>32,33,38,39,40</sup> e dois trabalhos realizaram a coleta das amostras no primeiro e segundo trimestres<sup>31,41</sup>. Os demais realizaram os exames conforme a ocasião da captação para o estudo, podendo ocorrer no primeiro, segundo ou terceiro trimestres<sup>30,34,37,42,45,46</sup>.

A concentração de vitamina D durante a gravidez foi classificada de forma diferente nos estudos incluídos nesta revisão sistemática: nove estudos classificaram a vitamina D como suficiente e deficiente<sup>31,33,35,37,38,41,42,43,44</sup> e oito estudos como suficiente, insuficiente e deficiente<sup>30,32,34,36,39,40,45,46</sup>. Ademais, os estudos utilizaram diferentes valores de concentração para classificar as categorias de vitamina D: cinco estudos classificaram deficiência de vitamina D como uma concentração < 30nmol/L<sup>30,31,33,36,38</sup>, um como < 12ng/ml<sup>35</sup>; quatro como < 20ng/ml<sup>36,42,43,44</sup>, um como 37,5 nmol/L<sup>32</sup>, cinco como < 50 nmol/L<sup>34, 37,39,40,46</sup> e um como < 75 nmol/L<sup>41</sup>. Em relação à classificação de insuficiência de vitamina D, três estudos consideraram insuficiência como uma concentração de vitamina D < 50 nmol/L<sup>30,32,36</sup>, quatro como < 75 nmol/L<sup>34,39,49,46</sup> e um trabalho utilizou o ponto de corte < 30ng/ml para definir insuficiência de vitamina D<sup>45</sup>.

### **Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos**

Segundo a NOS, dentre as onze coortes selecionadas para revisão sistemática, uma apresentou alta qualidade metodológica<sup>42</sup>, seis apresentaram moderada qualidade metodológica<sup>31,32,33,40,41,44</sup> e quatro coortes obtiveram baixa qualidade metodológica<sup>34,38,39,43</sup>. Quanto aos estudos de caso controle, dois apresentaram elevada qualidade metodológica<sup>36,37</sup> (Tabela 3).

Conforme a JBI, dois estudos transversais avaliados apresentaram qualidade metodológica elevada<sup>30,46</sup> e um obteve um baixo escore<sup>45</sup> (Tabela 4).

Uma concordância perfeita na avaliação de qualidade dos artigos foi alcançada entre os revisores ( $kappa = 1,0$ ).

### **Principais resultados**

Das onze coortes avaliadas, três identificaram correlação entre baixos níveis de vitamina D e baixos níveis de hemoglobina materna<sup>38,43,44</sup>. Duas coortes não avaliaram a associação entre deficiência de vitamina D e anemia<sup>31,41</sup>. Bhowmik et al. (2019)<sup>31</sup> encontraram em seu trabalho prevalência de anemia de 19,5% e de deficiência de vitamina D de 46,4%. No estudo de Riaz et al. (2018)<sup>41</sup> a anemia estava presente em 79,0% da amostra e a deficiência de vitamina D foi encontrada em 44,0% das gestantes. Uma coorte apontou a baixa concentração de hemoglobina como um preditor para deficiência de vitamina D em gestantes<sup>32</sup>.

Uma coorte<sup>39</sup> não verificou associação entre deficiência de vitamina D e anemia, mas destacou que em mulheres com deficiência de vitamina D, a anemia tende a se acentuar ao longo dos trimestres gestacionais. Entretanto este achado diferiu de dois estudos<sup>33,42</sup>. O primeiro, encontrou uma associação positiva entre vitamina D materna e níveis de hemoglobina, destacando ainda que a deficiência de vitamina D implica num maior risco para insuficiência de ferro<sup>33</sup>; o segundo, demonstrou que a deficiência de vitamina D materna eleva em 87,0% o risco de anemia<sup>42</sup>. Em estudo posterior, Judistiani et al (2019)<sup>40</sup> encontraram uma prevalência de hipovitaminose D de 96,06% e observaram maior prevalência de anemia entre as gestantes com insuficiência da vitamina D.

Todos os estudos caso controle avaliados associaram a deficiência de vitamina D à ocorrência de anemia em gestantes<sup>35,36,37</sup>. Destes, dois trabalhos verificaram que mulheres com deficiência de 25(OH)D na gestação tem chance 74% e 81% maior de desenvolver anemia, respectivamente<sup>36,37</sup>.

Dentre os três estudos transversais elencados, apenas um destacou associação entre insuficiência de vitamina D e anemia em gestantes (OR 1,53; IC 95% 0,99-2,35, p: 0,056)<sup>30</sup>. Dois trabalhos não verificaram associação entre deficiência de vitamina D e anemia<sup>45,46</sup>. Em suma, dos dezessete trabalhos incluídos nesta revisão sistemática, doze demonstraram associação entre a deficiência de vitamina D e anemia em gestantes.

## Resultados da Metanálise

A associação entre a deficiência de vitamina D em gestantes e anemia foi avaliada por meio de 8 estudos, dos quais 4 eram estudos de coorte<sup>33,39,42,44</sup>, 2 estudos de caso-controle<sup>36,37</sup> e 2 estudos transversais<sup>30,46</sup>. A metanálise incluiu 6530 mulheres e revelou um aumento de 61,0% na chance de anemia entre as mulheres com deficiência de vitamina D durante a gravidez (OR 1,61; IC 95% 1,41-1,83;  $p=0,05$ ;  $I^2 = 48\%$ ) (Figura 2).

## DISCUSSÃO

Dezessete artigos que avaliaram a deficiência de vitamina D e a ocorrência de anemia durante a gestação foram sistematicamente revisados. Esta revisão demonstra que a deficiência de vitamina D pode ser considerada um fator de risco para anemia no período gestacional.

Segundo revisão sistemática com dez estudos, que investigou a deficiência de vitamina D e anemia, através de ensaios clínicos e estudos transversais em que a deficiência de vitamina D secundária à deficiência de ferro foi avaliada, há a possibilidade de associação entre níveis de vitamina D e de ferro<sup>47</sup>. Em revisão sistemática com metanálise incluindo sete estudos observacionais, com populações distintas, observou-se aumento de 64% no risco de anemia entre indivíduos com deficiência da vitamina D<sup>19</sup>.

Ensaios clínicos randomizados avaliaram a relação entre deficiência de vitamina D e anemia em gestantes<sup>15,48</sup>. Em um estudo foi realizada suplementação de vitamina D em mulheres durante o primeiro trimestre gestacional, com 1000UI/dia de 25(OH)D, contudo não foi verificada alteração na hepcidina e nos marcadores do status de ferro<sup>15</sup>. Em outro, houve suplementação de vitamina D (1000UI/dia) em gestantes com anemia ferropriva e deficiência de vitamina D, simultaneamente. Os autores observaram aumento nos níveis séricos de vitamina D e nos marcadores de ferro, entretanto não verificaram diferença significativa nos níveis de hemoglobina<sup>48</sup>.

As deficiências de vitamina D e de ferro são comuns durante a gestação. A plausibilidade biológica da associação entre deficiência de vitamina D e anemia encontra-se na evidência de que as concentrações de vitamina D são inversamente associadas às concentrações de hepcidina e diretamente associadas às concentrações de hemoglobina e ferro<sup>17</sup>. A hepcidina é um peptídeo (hormônio) regulador da homeostase sistêmica do ferro, ou seja, controla concentrações plasmáticas de ferro e a distribuição do mineral nos tecidos<sup>18</sup> por

meio do controle nos níveis de absorção de ferro pelos enterócitos, no duodeno e na mobilização do ferro pelo parênquima hepático e macrófagos<sup>49</sup>.

A absorção e reciclagem do ferro estão sob o controle do eixo hepcidina-ferroportina em macrófagos, que é regulado pela vitamina D. O efeito anti-inflamatório do calcitriol pode regular a expressão de RNAm dos níveis de hepcidina<sup>17</sup>. Quando os níveis de hepcidina estão aumentados, o ferro é retido nos enterócitos ou macrófagos logo, torna-se indisponível para a produção de glóbulos vermelhos. Se a hepcidina se encontra reduzida, o ferro absorvido nos enterócitos ou armazenado nos macrófagos é mobilizado para a circulação<sup>49</sup>. Em gestantes saudáveis, espera-se níveis de hepcidina reduzidos no segundo e terceiro trimestres para garantir o aumento do suprimento de ferro para a circulação, tanto pela maior absorção do ferro, quanto pela liberação de ferro dos estoques<sup>18</sup>.

Os principais problemas identificados nos estudos incluídos na presente revisão sistemática com metanálise se referem à ausência de dados sobre as concentrações de hemoglobina entre os grupos expostos e não expostos à deficiência de vitamina D, uma vez que a maioria dos trabalhos tinham hipótese e objetivo relacionados a outros desfechos; à adoção de diferentes categorias de classificação das concentrações de vitamina D, o que dificulta a comparabilidade entre os estudos; e ao uso de parâmetros distintos para diagnosticar anemia (hemoglobina, ferritina e ferro sérico). Ademais, diversos trabalhos não apresentaram medidas de associação acerca da relação entre vitamina D e anemia na gestação ou dados suficientes para o seu cálculo, o que inviabilizou a condução de uma metanálise com um número maior de estudos.

Observa-se nos estudos o dissenso quanto aos pontos de corte adotados para definir a deficiência de vitamina D. A nomenclatura utilizada para classificação do status da vitamina varia significativamente (insuficiente, intermediária, hipovitaminose, deficiente), dificultando as estimativas dos estudos epidemiológicos<sup>50,51</sup>.

Não houve consenso nos trabalhos quanto a idade gestacional para realizar o diagnóstico de anemia. A maioria dos estudos adotou o critério de hemoglobina < 11g/dl como anemia. De acordo com Breyman (2015)<sup>52</sup>, valores de hemoglobina abaixo de 10,5g/dl já caracterizam anemia independentemente da idade gestacional. Segundo Means (2020)<sup>49</sup> em recente revisão destaca que a anemia na gravidez pode ser definida pela concentração de hemoglobina abaixo de 11g/dL no primeiro trimestre ou abaixo de 10 g/dL no segundo e terceiro trimestres.

Em relação à anemia, este desfecho estava presente no início de duas coortes incluídas nesta revisão<sup>39,40</sup> e em uma, foi um critério de elegibilidade para inclusão na coorte<sup>38</sup>. Estes fatores favorecem a introdução de viés de seleção e podem implicar em achados espúrios.

### **Limitações e pontos fortes**

Esta revisão sistemática apresenta algumas limitações. A maioria dos estudos selecionados para esta revisão sistemática eram estudos de coorte, permitindo a avaliação do fenômeno de interesse (anemia), no entanto, não foi verificado nos estudos informações sobre o uso de suplementos de ferro, que poderiam subestimar o desfecho sob investigação, configurando um viés de informação.

A grande proporção de estudos conduzidos em países asiáticos pode ter influenciado nos achados referentes à deficiência de vitamina D. De acordo com um artigo de revisão, há uma elevada prevalência de deficiência de vitamina D em países do sul asiático como Índia, Paquistão, Sri Lanka e Bangladesh, afetando especialmente crianças e gestantes<sup>53</sup>. Entre os fatores associados à maior prevalência de deficiência de vitamina D nessas populações, encontram-se a exposição solar restrita, os padrões dietéticos e a falta de fortificação de alimentos.

Uma limitação importante é a possibilidade de viés de seleção, já que a maioria dos trabalhos utilizou voluntárias para compor a amostra e não explicitou o cálculo amostral. Adotar este critério garantiria a representatividade para responder ao objetivo e minimizar a chance de obter associações espúrias. Outra limitação potencial é o viés de memória devido às informações autorreferidas obtidas nos estudos que realizaram entrevista ou autorrelato.

Verificou-se que a maioria dos estudos selecionados apresentaram moderada ou baixa qualidade metodológica. Ainda, observou-se descrição insuficiente das metodologias utilizadas nos estudos e ausência de ajuste de confundimento na maioria dos trabalhos que realizaram regressão. Apenas seis artigos de coorte<sup>31,33,38,40,42,44</sup> elencaram os potenciais confundidores. Cabe destacar ainda que alguns estudos não utilizaram anemia como desfecho principal do estudo, mas apresentaram este dado para caracterizar a população. Ainda há possibilidade que alguns estudos não tenham sido inseridos nesta revisão por não terem reportado no título ou resumo dados relativos à anemia.

O número reduzido de estudos incluídos na metanálise limitou a possibilidade de análise de risco de viés de publicação através do *funnel plot*. Contudo, destaca-se que a interpretação da assimetria do gráfico é subjetiva, podendo ocorrer erros de interpretação<sup>54</sup>.

Apesar dessas limitações, nossa revisão é uma avaliação abrangente da literatura científica sobre a deficiência de vitamina D e ocorrência de anemia em gestantes. Os pontos fortes também incluem o uso de instrumentos validados para a avaliação da qualidade metodológica dos trabalhos, como a NOS e JBI. Ainda, foi realizado contato com os autores dos artigos para obtenção de dados suficientes para realização da metanálise.

Para minimizar o viés de informação, outro aspecto positivo foi o uso de estudos originais com informações sobre exposição e desfecho obtidos através de exames bioquímicos, que garante maior confiabilidade diante de informações autorreferidas.

## **Conclusão**

A presente revisão sistemática demonstrou associação entre deficiência de vitamina D e anemia em gestantes. Contudo, considerando o número reduzido de trabalhos incluídos, considera-se que as evidências clínicas sobre a temática ainda são limitadas. Logo, são necessários mais estudos para elucidar a questão sob investigação.

A relação entre deficiência de vitamina D e anemia em gestantes poderá ser melhor compreendida através de trabalhos com amostra e métodos analíticos mais robustos, planejados para testar a relação entre estes eventos. Assim, espera-se avanços na qualidade metodológica dos estudos, com vistas à melhorar as evidências científicas sobre vitamina D e ocorrência de anemia em gestantes.

## **REFERÊNCIAS**

1. 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;96(7):1911–30.
2. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144(PART A):138-145.
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(5): 429.e1-429.e9.
4. Roth DE, Leung M, Mesfin E, Qamar H, Watterworth J, Papp E. Vitamin D supplementation during pregnancy: state of the evidence from a systematic review of randomised trials. *BMJ.* 2017;359: j5237.
5. Holick, MF. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine.* 2007; 357 (3):266-281.

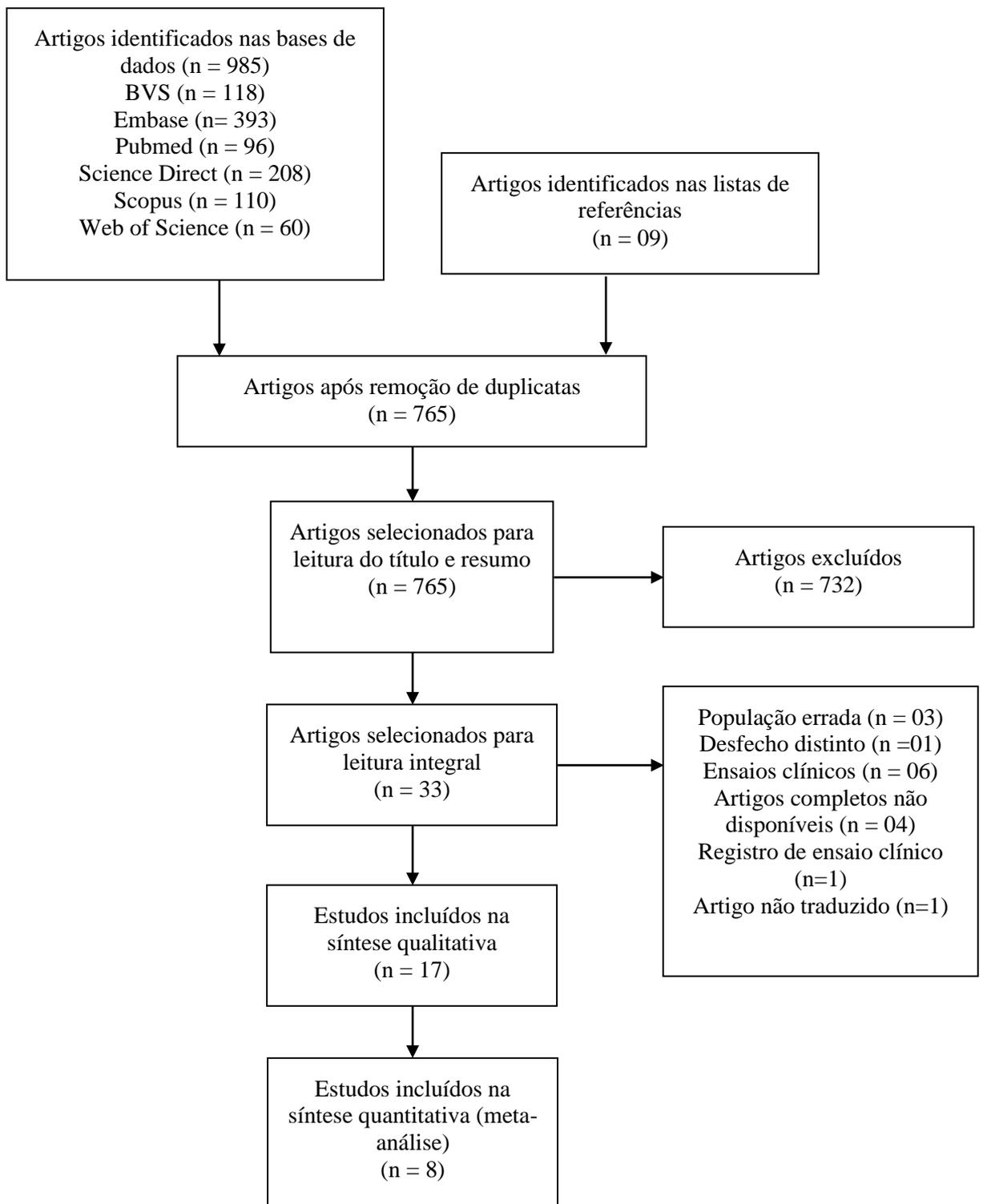
6. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: A worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):1080-1086.
7. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-A review of recent evidence. *Autoimmun Rev*. 2013;12(10):976-989.
8. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane database of systematic reviews*. 2016: 1.
9. Lucisano S, Di Mauro E, Montalto G, Cernaro V, Buemi M, Santoro D. Vitamin D and anemia. *Journal of Renal Nutrition*. 2014; 24(1): 61-62.
10. WHO. World Health Organization. Anaemia. Disponível em: [http://www.who.int/health-topics/anaemia#tab=tab\\_1](http://www.who.int/health-topics/anaemia#tab=tab_1). Acesso em 18 de abril de 2021.
11. WHO. World Health Organization. Prevalence of anaemia in pregnant women. <https://apps.who.int/gho/data/view.main.ANAEMIAWOMENPWREG>. Acesso em 18 de abril de abril de 2021.
12. Miranda VIA, Santos IS, Silveira MFD, Silveira MPT, Pizzol TDSD, Bertoldi AD. Validade do autorrelato de anemia e do uso terapêutico de sais de ferro durante a gestação: coorte de nascimentos de 2015 de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 2018; 34 (6): e00125517.
13. Jung J, Rahman MM, Rahman MS, Swe KT, Islam MR, Rahman MO, Akter S. Effects of hemoglobin levels during pregnancy on adverse maternal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1450(1):69-82.
14. Gernand AD, Klebanoff MA, Simhan HN, Bodnar LM. Maternal vitamin D status, prolonged labor, cesarean delivery and instrumental delivery in an era with a low cesarean rate. *Journal of Perinatology*. 2015; 35 (1): 23-28.
15. Braithwaite VS, Crozier SR, D'angelo S, Prentice A, Cooper C, Harvey NC, et al. The effect of vitamin D supplementation on hepcidin, iron status, and inflammation in pregnant women in the United Kingdom. *Nutrients*. 2019;11(1).
16. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolismo*. 2008; 4 (2): 80-90.

17. Zughhaier SM, Alvarez JA, Sloan JH, Konrad RJ, Tangpricha V. The role of vitamin D in regulating the iron-hepcidin-ferroportin axis in monocytes. *J Clin Transl Endocrinol*. 2014;1(1): e19-e25.
18. Fisher AL, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(C):1567S-1574S.
19. Liu T, Zhong S, Liu L, et al. Vitamin D deficiency and the risk of anemia: A meta-analysis of observational studies. *Ren Fail*. 2015;37(6):929-934.
20. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic reviews*. 2015; 4(1): 1-9.
21. Pohl S, Zobel J, Moffat A. Extended Boolean retrieval for systematic biomedical reviews. *Proceedings of the Thirty-Third Australasian Conferenc on Computer Science*. 2010; 102: 117–126.
22. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic reviews*. 2016; 5(1): 1-10.
23. Wells GA, Shea B, O’Connell DA, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2012. [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).
24. Munn Z, Moola S, Lisy K, Riitano D, Tufanaru C. Systematic reviews of prevalence and incidence. *Joanna Briggs Institute reviewer’s manual*. Adelaide, South Australia: The Joanna Briggs Institute. 2017; 5.1-5.5.
25. Azevedo YJD, Ledesma ALL, Pereira LV, Oliveira CA, Bahmad Junior, F. Vestibular implant: does it really work? A systematic review. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2019; 85(6):788-798.
26. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *British Medical Journal*. 2003; 327(7414): 557–560.
27. McHugh ML. Interrater reliability: The kappa statistic. *Biochemia Medica*. 2012; 22 (3): 276–282.
28. Higgins, JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 6.1 ed. [S.l.]: *Cochrane*, 2020.

29. Balduzzi S, Rucker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: A practical tutorial. *Evidence-Based Mental Health*. 2019; 22(4): 153–160.
30. Ahmed F, Khosravi-Boroujeni H, Khan MR, Roy AK, Ragib R. Prevalence and predictors of vitamin d deficiency and insufficiency among pregnant rural women in Bangladesh. *Nutrients*. 2021; 13(2):1-16.
31. Bhowmik B, Siddique T, Majumder A, et al. Maternal BMI and nutritional status in early pregnancy and its impact on neonatal outcomes at birth in Bangladesh. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):1-14.
32. Davis LMG, Chang SC, Mancini J, Nathanson MS, Witter FR, O'Brien KO. Vitamin D Insufficiency is Prevalent among Pregnant African American Adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010; 23 (1): 45-52.
33. Thomas CE, Guillet R, Queenan RA, et al. Vitamin D status is inversely associated with anemia and serum erythropoietin during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(5):1088-1095.
34. Abo Ragab HM, Barakat E, Abdulla O. Gestational iron deficiency anemia is not simply a consequence of iron deficiency: an observational study for confounders. *International Journal of Advanced Research*. 2018; 6(5): 404-414.
35. Marei E, Gad A, Maghraby D. Vitamin D Assessment In Iron Deficiency Anemic Pregnant Women and Their Newborn Compared to Controls. *Egypt J Radiat Sci Appl*. 2017;0(0):0-0.
36. Liao X, Xian Y, Song G, Yu Z, Wei L, Jin J, et al. Correlation between vitamin D concentration and gestational anemia. *Xi'na jiao tong da xue xue bao. Yi xue ban*.2019; 5:819.
37. Yuan Y, Cai Z, Dai Y, et al. Association of Maternal Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations with Risk of Gestational Anemia. *Cell Physiol Biochem*. 2017;43(4):1526-1532.
38. Basutkar RS, Eipe T, Tsundue T, Perumal D, Ponnusankar S. Reduced Vitamin D levels and Iron Deficiency Anaemia in Pregnant Women: An Evolving Correlation. *J Young Pharm*. 2018;11(1):92-96.
39. Judistiani RTD, Gumilang L, Nirmala AS, Irianti S, Wirhana D, Permana I, et al. Association of colecalciferol, ferritin and anemia among pregnant women: Result from cohort study on Vitamin D status and its impact during pregnancy and childhood in Indonesia. *Anemia*. 2018; 2018: 1-6.

40. Judistiani RTD, Madjid TH, Irianti S, Natalia YA, Indrati AR, Ghozali M, et al. Association of first trimester maternal vitamin D, ferritin and hemoglobin level with third trimester fetal biometry: result from cohort study on vitamin D status and its impact during pregnancy and childhood in Indonesia. *BMC pregnancy and childbirth*. 2019; 19(1).
41. Riaz M, Shaikh F, Fawwad A, et al. Maternal Nutrition during Early Pregnancy and Cardiometabolic Status of Neonates at Birth. *J Diabetes Res*. 2018; 2018:7382946.
42. Bener A, Al-Hamaq AO, Saleh NM. Association between vitamin d insufficiency and adverse pregnancy outcome: Global comparisons. *Int J Womens Health*. 2013;5(1):523-531.
43. Takaoka N, Nishida K, Sairenchi T, et al. Changes in vitamin D status considering hemodilution factors in Japanese pregnant women according to trimester: A longitudinal survey. *PLoS One*. 2020;15(10): e0239954.
44. Park S-H. Maternal Anemia and Vitamin D deficiency: associations with neonatal hemoglobin levels and the vitamin D status. *Perinatology*. 2017;28(1):4.
45. Gaffer AA, Rayis DA, Elhussein OG, Adam I. Vitamin D status in Sudanese pregnant women: A cross-sectional study. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2019;113(9):569-571.
46. Pereira-Santos M, Queiroz Carvalho G, David Couto R, Barbosa dos Santos D, Marlucia Oliveira A. Vitamin D deficiency and associated factors among pregnant women of a sunny city in Northeast of Brazil. *Clin Nutr ESPEN*. 2018;23: 240-244.
47. Azizi-Soleiman F, Vafa M, Abiri B, Safavi M. Effects of iron on vitamin D metabolism: A systematic review. *Int J Prev Med*. 2016;7(1).
48. Basutkar RS, Eipe T, Perumal D, et al. Effect of daily oral supplementation of vitamin D3 in iron and 25 hydroxyvitamin d deficient pregnant women: A randomized placebo-controlled study. *Lat Am J Pharm*. 2020;39(2):318-330.
49. Means RT. Iron deficiency and iron deficiency anemia: Implications and impact in pregnancy, fetal development, and early childhood parameters. *Nutrients*. 2020;12(2).
50. 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 (7902): 1- 14.
51. Harvey NC, Holroyd C, Ntani G, Javaid K, Cooper P, Moon R, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. Health technology assessment (Winchester, England). 2014; 18(45): 1-190.

52. Breymann C. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Semin Hematol.* 2015;52(4):339-347.
53. Akhtar, S. Vitamin D Status in South Asian Populations – Risks and Opportunities. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 2016; 56 (11): 1925–1940.
54. Sterne JAC, Harbord RM. Funnel Plots in Meta-analysis. *The Stata Journal: Promoting communications on statistics and Stata.* 2004; 4 (2): 127–141.



**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção dos artigos incluídos na revisão sistemática.

**Tabela 2.** Principais características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>País</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Idade (média)</b>	<b>Deficiência/insuficiência de vitamina D</b>	<b>Método de análise vitamina D</b>	<b>Classificação vitamina D</b>	<b>Anemia</b>	<b>Medida estatística</b>
<b>Basutkar et al</b>	2019	Índia	Coorte prospectiva	101	23,20 ± 2,30	Deficiência: 100% (101)	ELISA	Deficiência: < 30nmol/L	100% (101)	Correlação entre Deficiência de vitamina D e anemia (0,496, p = 0,001; média 9,3564±0,89982)
<b>Bhowmik et al</b>	2019	Bangladesh	Coorte prospectiva	498	20,00 ± 2,60	Deficiência:46,4% (231)	ELISA	Deficiência: < 30nmol/L	19,5% (97)	Não descreve a medida de associação
<b>Davis et al</b>	2010	EUA	Coorte prospectiva	80	16,45 ± 1,06	Insuficiência: 46,2% (37) Deficiência: 21,2%(17)	Radioimunoensaio	Insuficiência: < 20 ng/mL (50 nmol/L) Deficiência: < 15 ng/mL (37.5 nmol/L)	1° trim 15,3%(12) 2° trim 59,21%(45)	-
<b>Judistiani et al</b>	2018	Indonésia	Coorte prospectiva	200	28,38 ± 5,90	Insuficiência: 21%(42) Deficiência: 75,5%(151)	ELISA	Insuficiência: < 30 ng/mL (75 nmol/L) Deficiência: < 20 ng/mL (50 nmol/L)	7,5%(15)	RR para anemia no 3° trimestre entre gestantes com deficiência/insuficiência de vitamina D no 1° trimestre (2,96; IC 95% 0,36–24,63)
<b>Judistiani et al</b>	2019	Indonésia	Coorte prospectiva	203	28,78 ± 5,82	Insuficiência: 21% (43) Deficiência: 75%(152)	ELISA	Insuficiência: < 30 ng/mL (75 nmol/L) Deficiência: < 20 ng/mL (50 nmol/L)	7,4%(15)	Não descreve a medida de associação
<b>Riaz et al</b>	2018	Paquistão	Coorte prospectiva	301	24,78 ± 4,89	Deficiência: 88,4% (266)	ELISA	Deficiência: < 30 ng/mL(75 nmol/L)	79% (237)	Não descreve a medida de associação

<b>Thomas et al</b>	2015	EUA	Coorte prospectiva	158	17,10 ± 1,10	Deficiência: 10,3% (16) metade 59,2% (23) final	Ensaio de ligação em receptor	Deficiência: < 30 nmol/L	2° trim 8,6% (10) Final 15,8% (22)	Regressão logística (OR 0,99; IC 95% 0,14-4,43)
<b>Liao et al</b>	2019	China	Caso controle	1149	Caso: 28.0±5.2 Controle: 28.0±5.2	Deficiência/insuficiência: 63,9%(734) Suficiência: 36,1%(415)	Radioimunoensaio	Deficiência severa < 30 nmol/L Deficiência 30 a 50 nmol/L Insuficiência 50 a 75 nmol/L Suficiência > 75nmol/L	33,3%(383)	Mulheres com deficiência de vitamina D tem risco 74% maior de desenvolver anemia (OR 1.74; IC 1.27-2.38)
<b>Gaffer et al</b>	2019	Sudão	Transversal	180	27.7	Deficiência: 93,9% (169) Insuficiência: 3,33% (6) Suficiência: 0,55 % (1)	Quimioluminescência	Deficiência: < 20 ng/ml Insuficiência: 21 - 29ng/ml Suficiência: ≥ 30 ng/ml	65%(117)	Não foi verificada correlação entre deficiência de vitamina D e anemia (r=0.001, p=0.999).
<b>Ahmed et al</b>	2021	Bangladesh	Transversal	515	23,6 ± 4,8	Deficiência: 17,3% (89) Insuficiência: 47,2% (243) Suficiência: 35,5% (183)	Imunoensaio quimioluminescência	Deficiência: < 30nmol/L Insuficiência: 30 a 50 nmol/L Suficiência: ≥ 50 mmol/L	34,2%(176)	Insuficiência de vitamina D associada com anemia (OR 1,53 (0,99-2,35) p=0,056
<b>Santos et al</b>	2017	Brasil	Transversal	190	-	Deficiência: 14,2%(27) Insuficiência:44,8% (85) Suficiência: 41%(78)	Quimioluminescência	Deficiência: < 50nmol/L Insuficiência: ≥ 50 a 75 nmol/L Suficiência: ≥ 75 mmol	22,4%(41)	Anemia x Vitamina D (p=0,57 teste qui quadrado)
<b>Yuan et al</b>	2017	China	Caso-controle	2325	Caso: 28.9 ± 3.5 Controle	Casos: Deficiência: 72,8%(564) Suficiência: 27,2%( 211)	Ensaio imunoenzimático	Deficiência: < 50 nmol/L Suficiência:	33,3%(775)	25(OH)D < 50nmol maior risco para anemia (OR 1,81; 1,45 - 2,24)

						29.0 ± 3.2					
						<u>Controles:</u>		≥ 50 nmol/L			
						Deficiência: 60,8% (942)					
						Suficiência: 39,2% (608)					
<b>Abo Ragab et al</b>	2018	Egito	Coorte prospectiva	88	28.1±2.7	Deficiência: 72,7% (64) Insuficiência: 19,3% (17) Suficiência: 8% (7)	ELISA	Deficiência: < 50nmol/L Insuficiência: ≥ 50 a 75 nmol/L Suficiência: ≥ 75 mmol	19,3%(17)	Correlação negativa entre anemia e deficiência de vitamina D (r: - 0,388; p=0,0008)	
<b>Marei et al</b>	2017	Egito	Caso-controle	40	Caso 26.72±3.9 Controle 26.87±4.1	Não está claro	Radioimunoensaio	Deficiência: < 12 ng/ml Suficiência > 20ng/ml	62,5%(25)	Correlação entre deficiência de vitamina D e anemia ferropriva em gestantes (p<0,001)	
<b>Bener et al</b>	2013	Qatar	Coorte prospectiva	1873	-	Deficiência: 48,4%(907) Suficiência: 51,6% (966)	Radioimunoensaio	Deficiência severa < 10 ng/ml Deficiência moderada 10-19 ng/ml Deficiência leve 20-29 ng/ml Suficiência: 30-80 ng/ml	11,5%(216)	Deficiência de vitamina D eleva o risco de anemia (OR 1.87, IC 1.32–2.63; p 0.001)	
<b>Takaoka et al</b>	2020	Japão	Coorte prospectiva	46	31.0 (18–40)	<u>1º trimestre:</u> Deficiência: 91,3%(42) Suficiência: 8,7%(4) <u>2º trimestre:</u> Deficiência: 100%(46) Suficiência: 0  <u>3º trimestre:</u> Deficiência: 95,6%(44) Suficiência: 4,4%(2)	Radioimunoensaio	Deficiência: < 20 ng/ml Suficiência: ≥ 20 ng/ml	-	Correlação entre níveis de vitamina D e hemoglobina no 3 trimestre (p< 0,001)	

---

<b>Park</b>	2017	Korea	Coorte restrospectiva	120	32±5	Deficiência: 70,8%(85) Suficiência: 29,2%(35)	Radioimunoensaio	Deficiência: < 20 ng/ml Suficiência: ≥ 20 ng/ml	31,7%(38)	Níveis de vit D mais baixos em mulheres anêmicas (p< 0,001). Níveis de Hb materna está positivamente correlacionada à vit.D (r: 0.426; p< 0,001)
-------------	------	-------	--------------------------	-----	------	--	------------------	--	-----------	--

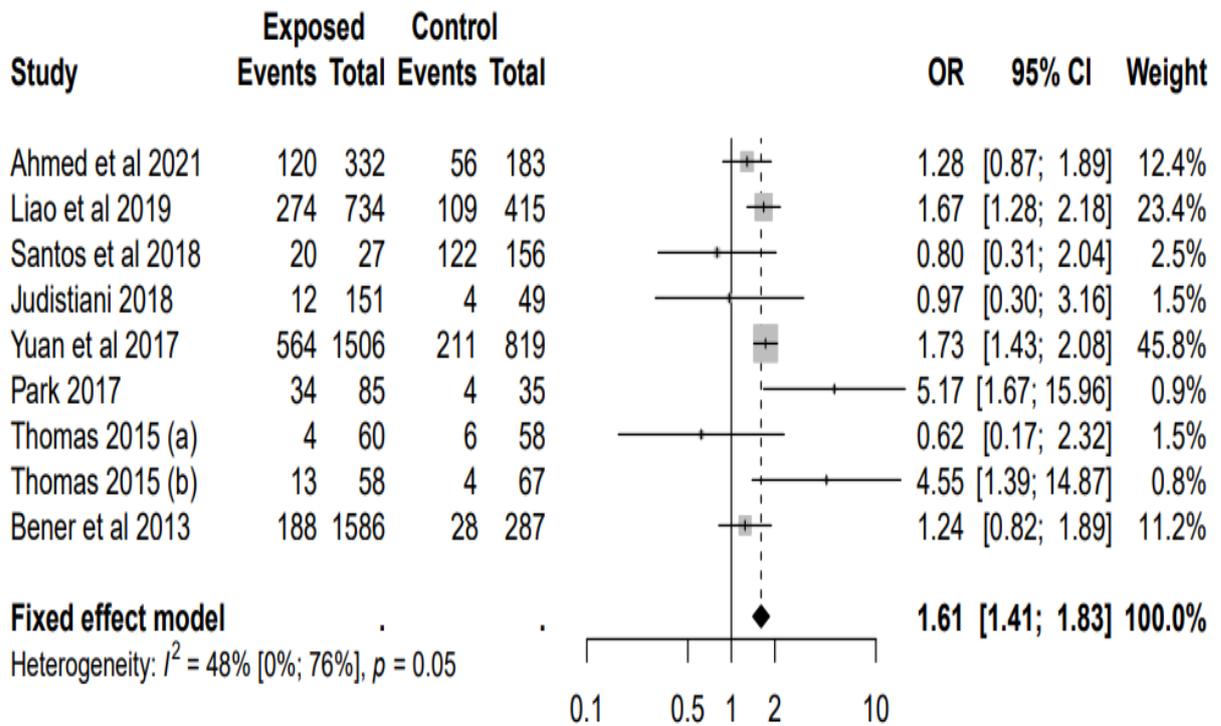
---

**Tabela 3.** Avaliação de qualidade metodológica dos estudos incluídos segundo a NOS.

Estudo	Domínio			Total	Qualidade
	Seleção	Comparabilidade	Desfecho		
Basutkar et al (2018)	**		**	4	Baixa
Bhowmik et al (2019)	****		**	6	Moderada
Davis et al (2010)	***	*	**	6	Moderada
Judistiani et al (2018)	**		**	4	Baixa
Judistiani et al (2019)	***	**	**	7	Moderada
Riaz et al (2018)	****		**	6	Moderada
Thomas et al (2015)	***	*	**	6	Moderada
Bener et al (2013)	****	**	***	9	Alta
Park (2017)	***	*	***	7	Moderada
Abo Ragab et al (2018)	**		***	5	Baixa
Takaoka et al (2020)	**		***	5	Baixa
Yuan et al (2017)	***	**	***	8	Alta
Marei et al (2017)	**		**	4	Baixa
Liao et al 2019	***	**	***	8	Alta

**Tabela 4.** Avaliação de qualidade metodológica dos estudos incluídos segundo o JBI critical appraisal checklist for analytical cross-sectional studies.

<b>JBI critical appraisal checklist for analytical cross-sectional studies</b>										
<b>Study</b>	<b>Q1</b>	<b>Q2</b>	<b>Q3</b>	<b>Q4</b>	<b>Q5</b>	<b>Q6</b>	<b>Q7</b>	<b>Q8</b>	<b>Score</b>	<b>Overall judgment</b>
Santos et al (2018)	S	S	S	S	S	S	S	S	100%	Alta
Ahmed et al (2021)	S	S	S	S	S	S	S	S	100%	Alta
Gaffer et al (2019)	S	S	S	N	NA	N	N	N	37,5%	Baixa



**Figura 2.** Associação entre deficiência de vitamina D em gestantes e anemia. Thomas 2015 (a): meio da gravidez; Thomas 2015 (b): final da gravidez.

## 7.2 Artigo II. Deficiência de vitamina D materna e parto cesáreo: um estudo de coorte NISAMI\*

### RESUMO

A prevalência de cesarianas no Brasil é alarmante e supera as taxas preconizadas pela Organização Mundial da Saúde. O estudo objetivou verificar a associação entre deficiência de vitamina D em gestantes e parto cesariana em um município do interior da Bahia. Trata-se de uma coorte prospectiva realizada entre 2013 e 2015. Gestantes foram captadas durante o pré-natal nas unidades básicas de saúde. A coleta de dados ocorreu em três etapas: aplicação de questionário padronizado; avaliação antropométrica e bioquímica e, coleta de dados sobre o parto. Para a dosagem da vitamina D foi utilizada a quimioluminescência. Foi realizada análise descritiva das variáveis seguida de regressão logística simples, para avaliar a associação principal. Para avaliação das covariáveis e suas associações com a deficiência de vitamina D foi utilizado teste qui quadrado de Pearson. A hipótese principal do estudo foi avaliada por regressão logística multivariada, utilizando modelo hierarquizado. Das 326 gestantes analisadas, 21,47% apresentaram deficiência de vitamina D e 66,56% tiveram parto cesariana. A associação entre deficiência de vitamina D e parto cesariana não foi estatisticamente significativa (RR 1,01; IC 95% 0,81 - 1,17). No modelo hierarquizado observou-se que gestantes anêmicas (OR = 2,02; IC95%: 1,05 – 3,91) e com excesso de peso (OR = 1,39; IC95%: 1,05 – 1,84) têm maior chance para parto cesáreo. Assim, a deficiência de vitamina D materna, neste estudo, não foi considerada fator de risco para parto cesariana. Com a elevada prevalência de cesarianas no Brasil, cabe reflexão sobre alternativas de prevenção deste evento, que é um fator de risco modificável para mortalidade materna.

*Palavras chave:* deficiência de vitamina D, vitamina D, cesárea, gestantes, parto, estudo de coorte.

## Maternal vitamin D deficiency and cesarean delivery: a NISAMI cohort study

### ABSTRACT

The prevalence of cesarean sections in Brazil is alarming and exceeds the rates recommended by the WHO. The study aimed to verify the association between vitamin D deficiency in pregnant women and cesarean section in a municipality in Bahia. This is a prospective cohort carried out between 2013 and 2015. Pregnant women were enrolled during prenatal care at basic health units. Data collection took place in three stages: application of a standardized questionnaire; anthropometric and biochemical evaluation and data collection on childbirth. For vitamin D dosage, chemiluminescence was used. Descriptive analysis of the variables followed by simple logistic regression was performed to assess the main association. To assess the covariates and their associations with vitamin D deficiency, Pearson's chi-square test was used. The main hypothesis of the study was evaluated by multivariate logistic regression, using a hierarchical model. Of the 326 pregnant women analyzed, 21.47% had vitamin D deficiency and 66.56% had a cesarean section. The association between vitamin D deficiency and cesarean delivery was not statistically significant (RR 1,01; CI 95% 0,81 - 1,17). In the hierarchical model, it was observed that pregnant women were anemic (OR = 2.02; 95%CI: 1.05 – 3.91) and overweight (OR = 1.39; 95%CI: 1.05 – 1.84) have a greater chance for cesarean delivery. Thus, maternal vitamin D deficiency, in this study, was not considered a risk factor for cesarean section. With the high prevalence of cesarean sections in Brazil, it is worth reflecting on alternatives for preventing this event, which is a modifiable risk factor for maternal mortality.

Key words: vitamin D deficiency, vitamin D, cesarean section, pregnant women, parturition, cohort study

## INTRODUÇÃO

O parto tipo cesariana tem alcançado prevalências elevadas em todo o mundo, superando as taxas de 10 a 15% recomendadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Globalmente, quase 19% dos partos ocorrem por cesariana<sup>1</sup>. Na América Latina, a proporção de partos cesáreos tem atingido taxas alarmantes<sup>2</sup>. Entre 1990 e 2014 as taxas saltaram de 22,8% para 42,2%<sup>1</sup>.

A taxa de cesariana no Brasil em 2019 foi superior a 55%<sup>3</sup>, situando o país em segundo lugar no ranking da OMS. Na Bahia, dos 197.249 partos realizados em 2019, 46 em cada 100 foi parto cesariana<sup>3</sup>. Portanto, o aumento nas taxas de cesarianas é um fenômeno global e está associado ao maior risco de morbimortalidade materna e neonatal<sup>4,5,6</sup>.

Diversos fatores de risco podem potencializar a ocorrência do desfecho sob investigação. Mulheres com idade avançada, com excesso de peso, primigestas, etilistas e anêmicas têm maior chance de parto cesariana<sup>7,8</sup>. Neste contexto, destaca-se que a deficiência de vitamina D tem sido apontada como fator de risco para parto cesáreo<sup>9,10,11</sup>. Observa-se que mulheres negras, com excesso de peso, baixa escolaridade, renda e exposição solar insuficiente estão mais propensas à deficiência de vitamina D<sup>12,13</sup>.

Sabe-se que níveis adequados de vitamina D em mulheres grávidas favorecem níveis adequados de cálcio melhorando a força muscular e reduzindo o risco de parto prematuro. Sendo assim, níveis insuficientes de vitamina D podem contribuir para um fraco desempenho muscular no trabalho de parto<sup>14</sup>. A plausibilidade biológica para a relação entre o status de vitamina D e parto cesariana estão relacionados à função muscular<sup>15</sup>, pois, os receptores de vitamina D estão distribuídos em todo o corpo, incluindo o músculo liso uterino<sup>12,16</sup>. A deficiência da vitamina D pode resultar em redução da força e controle dos músculos do assoalho pélvico durante o trabalho de parto elevando as chances para parto cirúrgico<sup>14,17</sup>.

Os estudos acerca do tema são escassos e têm resultados contraditórios, não respondendo qual é o papel da vitamina D em relação ao parto cesáreo. A presente investigação poderá beneficiar diversos profissionais de saúde para uma prática efetiva na prevenção de fatores de risco em mulheres grávidas, por meio de orientações, rastreamento e intervenções precoces visando a redução das taxas de cesariana, que é um fator de risco modificável para mortalidade materna. Ainda, poderá contribuir para o planejamento e melhoria da assistência pré-natal.

Assim, o objetivo do presente trabalho foi verificar a associação entre deficiência de vitamina D em gestantes e parto cesariana em um município do interior do Estado da Bahia.

## MÉTODOS

### *Desenho e cenário do estudo*

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo. O estudo foi realizado no município de Santo Antônio de Jesus (BA) com população estimada em 102.380 habitantes<sup>18</sup>. Apresenta um Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) de 0.7<sup>19</sup>, Produto Interno Bruto (PIB) per capita de R\$21.690,28 e renda per capita de 1,8 salários mínimos<sup>20</sup>. A população de gestantes no município foi estimada em 1336<sup>3</sup>.

### *População e amostra*

A população foi composta por mulheres gestantes e para calcular o tamanho da amostra foram utilizados os seguintes parâmetros: *odds ratio* de 3,84<sup>9</sup> e uma proporção de exposto *versus* não exposto à deficiência de vitamina D de 1:2. O poder do estudo de 80%, o erro alfa de 5% e o nível de confiança de 95% foram considerados. O tamanho amostral mínimo estimado foi 40 gestantes no grupo com diagnóstico de deficiência de vitamina D e 80 no grupo sem deficiência de vitamina D. Foi acrescentado no tamanho da amostra 20% para possíveis perdas e 10% para confundimento, totalizando uma amostra mínima de 156 gestantes.

### *Crítérios de elegibilidade*

Participaram do estudo gestantes adultas residentes na zona urbana do município de Santo Antônio de Jesus, com até 32 semanas gestacionais no momento da captação e acompanhadas pelos serviços de pré-natal das Unidades de Saúde da Família (USF).

Foram excluídas as mulheres com gestação múltipla e/ou com comorbidades diagnosticadas previamente, tais como, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, doenças renais agudas ou crônicas (pielonefrite, glomerulonefrite, síndrome nefrótica e nefrítica, doença renal em tratamento conservador ou dialítico) e mulheres HIV positivas.

### *Coleta de dados*

O período de coleta de dados ocorreu entre 2013 e 2015. Os dados foram coletados em diferentes locais e períodos da gestação: na captação nas unidades de saúde, na coleta de

exames bioquímicos em laboratório e na maternidade. A primeira fase compreendeu a captação das gestantes que atendiam aos critérios de elegibilidade. As mulheres grávidas foram convidadas para participar da pesquisa durante as consultas de pré-natal e foram informadas sobre os objetivos e método da pesquisa. Aquelas que aderiram voluntariamente ao estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) em duas vias, antes da realização da entrevista. A coleta de dados foi realizada em ambiente reservado para garantir a privacidade da participante. As informações foram coletadas por equipe previamente treinada e registradas em questionário padronizado.

A segunda fase do seguimento compreendeu a coleta sanguínea e avaliação antropométrica. Todas as gestantes adotaram o jejum de 8 horas para realização dos exames laboratoriais conforme critérios padronizados de coleta, transporte e acondicionamento que garantissem a qualidade da amostra.

#### *Avaliação nutricional das gestantes*

A aferição do peso atual e altura foi realizada em duplicata, utilizando-se a média dos valores como medida final. O peso pré-gestacional (PPG) foi obtido através do Cartão da Gestante ou relato do peso pela gestante. Para a aferição do peso foi utilizada balança digital da marca Marte®, modelo PP 200-50. A altura foi medida por meio do estadiômetro portátil Sanny®SN-4010. Para aferição de peso e altura foram utilizadas técnicas antropométricas padronizadas<sup>21</sup>.

#### *Dosagem da vitamina D*

Para determinação das concentrações de vitamina D utilizou-se o método de determinação quantitativo, baseado no princípio de quimioluminescência (CLIA). Foi utilizado o kit de dosagem de 25(OH)D (DiaSorin®); com coeficiente de variação (CV) intra ensaio de 8,4% a 12,5% e CV interensaio de 8,6% a 11,0%.

A terceira fase do seguimento compreendeu o período do parto e pós-parto, com coleta de dados obstétricos do prontuário ou Declaração de Nascidos Vivos na maternidade.

### **Variáveis**

#### *Exposição: deficiência de vitamina D materna*

As participantes do estudo foram diagnosticadas com deficiência de vitamina D quando apresentavam níveis séricos inferiores a 50nmol/L. Foram consideradas sem

deficiência (suficiência) aquelas com níveis  $\geq 50$  nmol/L conforme classificação adotada pelo *Institute of Medicine* (IOM)<sup>22</sup>.

#### *Desfecho: tipo de parto (parto cesariana)*

A variável dependente do estudo foi o tipo de parto que foi categorizada em parto vaginal ou parto cesariana.

#### *Covariáveis*

Foram consideradas covariáveis as características socioeconômicas e demográficas: idade (18-34 anos/  $\geq 35$  anos) , cor da pele (não negra/negra), renda ( $\geq 2$  SM/  $< 2$ SM), escolaridade ( $> 12$  anos/  $< 12$  anos), situação conjugal (com companheiro/sem companheiro), ocupação (trabalha/não trabalha); histórico obstétrico: paridade (primípara/multípara) número de consultas pré-natais ( $\geq 6$  consultas/  $< 6$  consultas), anemia ( $\geq 11$ g/dl/  $< 11$ g/dl), uso de suplementação e/ou medicamentos (sim/não), estilo de vida: tabagismo (não/sim), etilismo (não/sim), exposição ao sol ( $> 3$ x/sem/  $< 3$ x/sem), estado nutricional materno (baixo peso/adequado/excesso de peso).

Para classificação do estado nutricional pré-gestacional utilizou-se o índice de massa corpórea (IMC) e foi adotada a referência do *Institute of Medicine* (IOM)<sup>23</sup>: IMC =  $< 18,5$  kg/m<sup>2</sup> (baixo peso); IMC = 18,5 a 24,9 kg/m<sup>2</sup> (peso adequado); IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> (excesso de peso).

### **Análise de dados**

#### *Plano de Análise*

Foi realizada análise descritiva de todas as variáveis categóricas de acordo com as frequências absolutas e relativas. Para as variáveis contínuas ou discretas foram estimadas médias, mediana e desvio padrão. As covariáveis foram avaliadas quanto à presença de deficiência de vitamina D e parto cesariana por meio do teste qui quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher, com nível de significância de 5%.

A associação principal entre deficiência de vitamina D e parto cesariana foi estimada por meio de análise de regressão logística, empregando-se a *odds ratio* com seu intervalo de confiança de 95%.

Para testar a hipótese da deficiência da vitamina D e o parto cesáreo foi realizada regressão logística multivariada, utilizando modelo hierarquizado conforme níveis distais, intermediários e proximais definidos no modelo teórico (Figura 1). As variáveis de

cada nível hierárquico que permaneceram com valor de  $p \leq 0,20$  seguiram para a etapa posterior. As variáveis foram incluídas nos modelos, sendo gradualmente retiradas até atingir o ponto significativo ( $p < 0,05$ ). No primeiro nível (distal) foram incluídas as variáveis renda, escolaridade, situação conjugal, raça/cor e emprego, continuando para a etapa seguinte apenas aquelas com significância  $< 20\%$ . No segundo nível (intermediário), foram inseridas as variáveis nível de cálcio e consultas pré-natal. No terceiro nível hierárquico (proximal), além das variáveis selecionadas nos níveis 1 e 2 foram incluídas as seguintes variáveis: deficiência de vitamina D, idade, exposição solar, consumo de álcool, anemia e estado nutricional pré-gravídico. A qualidade do modelo final foi avaliada por meio do teste de Hosmer e Lemeshow<sup>24</sup>. O software Stata, versão 12, foi usado para processamento e análise de dados.

O presente estudo faz parte de um projeto matriz aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (parecer 241.225/2013) e da Escola de Nutrição da Universidade Federal da Bahia (parecer 16/12). O trabalho foi conduzido por meio de revisão de banco de dados e foram adotadas medidas para proteger a identidade das participantes conforme recomendações da Resolução n.º 466/12 e complementares<sup>25</sup>.

## RESULTADOS

Das 349 gestantes que atenderam aos critérios de elegibilidade, 326 chegaram ao final do estudo. O acompanhamento das gestantes ocorreu desde a captação na unidade de saúde até o parto. A taxa de perdas foi 6,6% e ocorreram devido à desistência, abortamento ou perda do dado sobre o parto. A média de idade das participantes foi de 27,05 anos ( $\pm 5,89$  DP) com mediana 27 anos.

As gestantes foram classificadas em dois grupos conforme o diagnóstico de deficiência de vitamina D: 21,47% ( $n= 70$ ) com deficiência de vitamina D e 78,53% ( $n= 256$ ) sem deficiência de vitamina D. Em relação ao tipo de parto, 66,56% das participantes do estudo tiveram parto cesariana e a frequência de parto vaginal foi 33,44%.

Os dados socioeconômicos e sociodemográficos das gestantes estão descritos na Tabela 1 e, na Tabela 2 estão descritas as características referentes às condições de saúde e estilo de vida.

Quanto à associação principal, embora a ocorrência de cesariana tenha sido alta, a associação com a deficiência de vitamina D não apareceu, apresentando uma associação não estatisticamente significativa.

No modelo final, permaneceram associadas ao parto cesáreo as variáveis: anemia (OR = 2,02; IC95%: 1,04 – 3,91), estado nutricional inadequado, como excesso de peso (OR = 1,97; IC95%: 1,11 – 3,49). As variáveis conhecidas como potenciais confundidoras da relação estudada foram mantidas no modelo final como escolaridade materna, raça/cor, emprego, consulta pré-natal, idade materno e consumo de álcool.

## DISCUSSÃO

Os resultados da pesquisa revelaram que a deficiência de vitamina D materna não é um fator de risco para parto cesariana. Na análise multivariada hierarquizada observou-se que apenas as variáveis anemia e estado nutricional (excesso de peso) permaneceram associadas ao parto cesáreo no modelo final e essa associação se manteve independente do efeito da variável deficiência de vitamina D.

Na análise hierarquizada, a variável deficiência de vitamina D foi inserida como determinante proximal. Embora a nutrição materna seja, em geral, classificada como determinante intermediário por estar relacionada à disponibilidade de alimentos<sup>26</sup>, sabe-se que a principal fonte de vitamina D é a exposição solar visto que as fontes alimentares desta vitamina são escassas<sup>27</sup>. Embora não estatisticamente significativa, a variável deficiência de vitamina D foi mantida até o final da modelagem, pois, compõe a hipótese da presente investigação.

Foram encontradas na literatura três coortes com objetivo de investigar a associação entre deficiência de vitamina D e tipo de parto<sup>9,10,11</sup>. Ademais, outros estudos não testaram essa hipótese, mas buscaram identificar a deficiência de vitamina D como um possível fator associado ao parto cesáreo.

Estudos realizados nos Estados Unidos e na Suécia mostraram que a deficiência de vitamina D é um fator de risco para o parto cesáreo<sup>9,10,11</sup>, no entanto, este resultado difere dos achados do presente estudo. Outras investigações realizadas na Espanha, Nigéria, Estados Unidos e China também sinalizaram ausência de associação entre a deficiência de vitamina D e tipo de parto<sup>28,29,30,31</sup>. Destaca-se que os estudos de Augustin et al<sup>11</sup> e Merewood et al<sup>9</sup>, definiram a deficiência de vitamina D como 25(OH)D < 30nmol/L (IOM, 2011) e < 37,5 nmol/L, respectivamente, limitando a comparabilidade.

Sebastian e colaboradores<sup>32</sup>, em estudo caso-controle, não verificaram associação entre deficiência de vitamina D e cesariana primária. Dentre as hipóteses para explicar a ausência de associação ressaltaram o critério utilizado para indicação do parto. Neste estudo,

assim como no trabalho de Brunvand et al<sup>33</sup> apenas a distocia justificaria a realização de cesariana. Destacaram ainda um possível viés de confusão no estudo de Merewood et al<sup>9</sup>, pois, o aumento no número de cesarianas em mulheres com deficiência de vitamina D teria resultado de um quadro de pré-eclâmpsia associada. A associação entre a deficiência de vitamina D e pré-eclâmpsia já foi demonstrada em diversos estudos<sup>34</sup>.

Cabe destacar outros potenciais fatores que possam explicar o dissenso entre os autores: definições distintas para deficiência de vitamina D; algumas investigações são estudos transversais<sup>29</sup> que impedem inferências causais; amostras compostas por voluntárias e ausência de cálculo amostral<sup>9,28,29</sup> para garantir inferências mais robustas. Ademais, o status de vitamina D pode variar sazonalmente devido à menor/maior exposição solar<sup>12</sup>, logo os níveis plasmáticos tendem a se modificar ao longo dos trimestres. Os estudos diferiram quanto ao período gestacional para diagnóstico da deficiência de vitamina D. A maioria realizou a dosagem da 25(OH)D entre o segundo e terceiro trimestres<sup>10,11, 28, 29, 30, 31</sup>. A classificação do status de vitamina D foi distinta nas investigações, três adotaram uma classificação binária (deficiente/suficiente)<sup>9,11,31</sup> e quatro adotaram a classificação deficiente, insuficiente e suficiente para a variável vitamina D<sup>10,28,30</sup>.

Quanto à associação entre excesso de peso com o parto cesariana, Rogozinska et al<sup>35</sup> observaram em uma revisão de ensaios clínicos que o ganho ponderal acima das recomendações do IOM<sup>23</sup> estava associado a maiores chances de cesariana (OR ajustada 1,50; IC95%:1,25-1,80). Da mesma forma, Ellis et al<sup>7</sup> mostraram que o parto cesáreo foi mais frequente entre mulheres obesas em comparação com mulheres de peso normal após a indução do trabalho de parto (OR 1,82; IC 95%: 1,55 - 2,12). Sabe-se que o excesso de peso está associado ao maior risco de complicações na gestação. A cesariana em obesas resulta de trabalho de parto prolongado, distúrbios de parada de descida devido ao canal de parto estreito (tecidos moles pélvicos aumentados e estrutura óssea fixa)<sup>36</sup>. Ademais, mulheres obesas tem maior risco de cesariana porque demoram a entrar em trabalho de parto espontaneamente e têm trabalho de parto de maior duração comparadas com mulheres de peso normal<sup>37</sup>.

A anemia durante a gestação é um achado frequente e tem associação com diversos desfechos obstétricos desfavoráveis. No presente estudo foi verificada associação entre anemia materna e parto cesariana. Adam et al<sup>38</sup> verificaram que gestantes anêmicas tinham 2,45 vezes mais chance de parto cesariana em estudo caso-controle (OR 2,45; IC95%:1,47-4,11; p< 0,001). Similarmente, Drukker et al<sup>8</sup> verificaram associação entre anemia materna e parto cesariana e identificaram anemia como fator de risco independente na regressão logística (OR 1,30; IC 95%:1,13 -1,49; p< 0,001; OR 1,56 IC 95%:1,23-1,97; p<0,001). Para

explicar a associação entre anemia materna e parto cesáreo, Adam et al<sup>38</sup> destacaram que a menor disponibilidade de oferta de oxigênio para o útero, na presença de anemia, provoca sofrimento fetal. Drukker et al<sup>8</sup> não verificaram sofrimento fetal, mas destacaram a associação da cesariana com parto prematuro. Cabe ressaltar que a indicação de cesariana decorre de complicações maternas e neonatais<sup>39</sup> além de intercorrências no trabalho de parto<sup>40</sup>.

Um status deficiente de vitamina D em gestantes pode influenciar o tipo de parto, conferindo maior risco para parto cesariana<sup>9,10,30</sup>. A plausibilidade biológica da associação entre deficiência de vitamina D e parto cesariana não está totalmente esclarecida, mas estudos anteriores argumentam que o mecanismo pode estar relacionado ao papel da vitamina na função muscular<sup>12,14,16</sup>.

Os receptores de vitamina D estão amplamente distribuídos por todo o corpo, incluindo o músculo esquelético e o músculo liso uterino<sup>12,16</sup> portanto, é plausível que níveis insuficientes de vitamina D possam contribuir para um fraco desempenho muscular no trabalho de parto normal, devido à fraqueza muscular proximal, desempenho e força musculares abaixo do ideal, resultando em trabalho de parto prolongado e sofrimento fetal. Tais condições clínicas são indicações para realização de cesarianas<sup>9,10,30</sup>.

O aumento na taxa de cesariana em mulheres com deficiência de vitamina D pode ser resultante de desproporção cefalo-pélvica ou diminuição da força e controle dos músculos do assoalho pélvico, reduzindo a capacidade de empurrar durante a segunda fase do trabalho de parto, visto que os receptores da vitamina D estão presentes nos músculos esqueléticos<sup>17</sup>.

Quanto às limitações do presente estudo, destaca-se a possibilidade de viés de memória devido ao uso de questionário para obtenção de informações, por depender da memória e do autorrelato das participantes. Ainda, a ausência de dados sobre a indicação da cesariana e/ou se a cesariana era primária constitui-se num viés de informação. Outro viés de informação refere-se à falta de informações precisas sobre o uso de suplementação vitamínica contendo ou não a vitamina D, subestimando a exposição. Ressalta-se a dificuldade de comparabilidade entre os estudos disponíveis na literatura acerca do tema, uma vez que estes adotam diferentes pontos de corte para classificar a deficiência de vitamina D. No presente estudo, utilizou-se critério padrão, sugerido pela SBEM em consonância com protocolos internacionais<sup>22</sup> para a definição de deficiência de vitamina D, o qual não diferencia os valores conforme os trimestres gestacionais.

Como em qualquer investigação há possibilidade de confundimento residual visto que alguns parâmetros, tais como paratormônio e fósforo, não foram aferidos no presente estudo.

No presente estudo, a temporalidade dos eventos foi estabelecida porque os exames laboratoriais para o diagnóstico de deficiência de vitamina D precederam o parto. O cálculo amostral considerou possíveis perdas garantindo o poder da amostra. Ainda, durante a realização do trabalho foram utilizadas técnicas padronizadas, instrumentos validados, exames laboratoriais e os pesquisadores foram previamente treinados a fim de garantir a validade interna do estudo e a confiabilidade dos resultados.

Diante do exposto, são necessários mais estudos para testar a deficiência de vitamina D como fator de risco para parto cesariana, pois, trata-se de um tema ainda pouco explorado na literatura. Sabe-se que a deficiência de vitamina D em gestantes traz diversos efeitos deletérios maternos e neonatais, assim uma investigação futura deve incluir a dosagem da vitamina D nos diferentes trimestres gestacionais e a justificativa para indicação do parto cirúrgico.

## **CONCLUSÃO**

A deficiência de vitamina D materna não foi considerada fator de risco para parto cesariana. Ainda assim, é necessário que os profissionais de saúde acompanhem as gestantes com deficiência de vitamina D para minimizar desfechos deletérios. Dada a plausibilidade e evidência científica desta associação, potenciais vieses podem ter distorcido os resultados da presente investigação. Portanto, é recomendada a realização de outros trabalhos acerca do tema para elucidar a hipótese sob investigação.

## **REFERÊNCIAS**

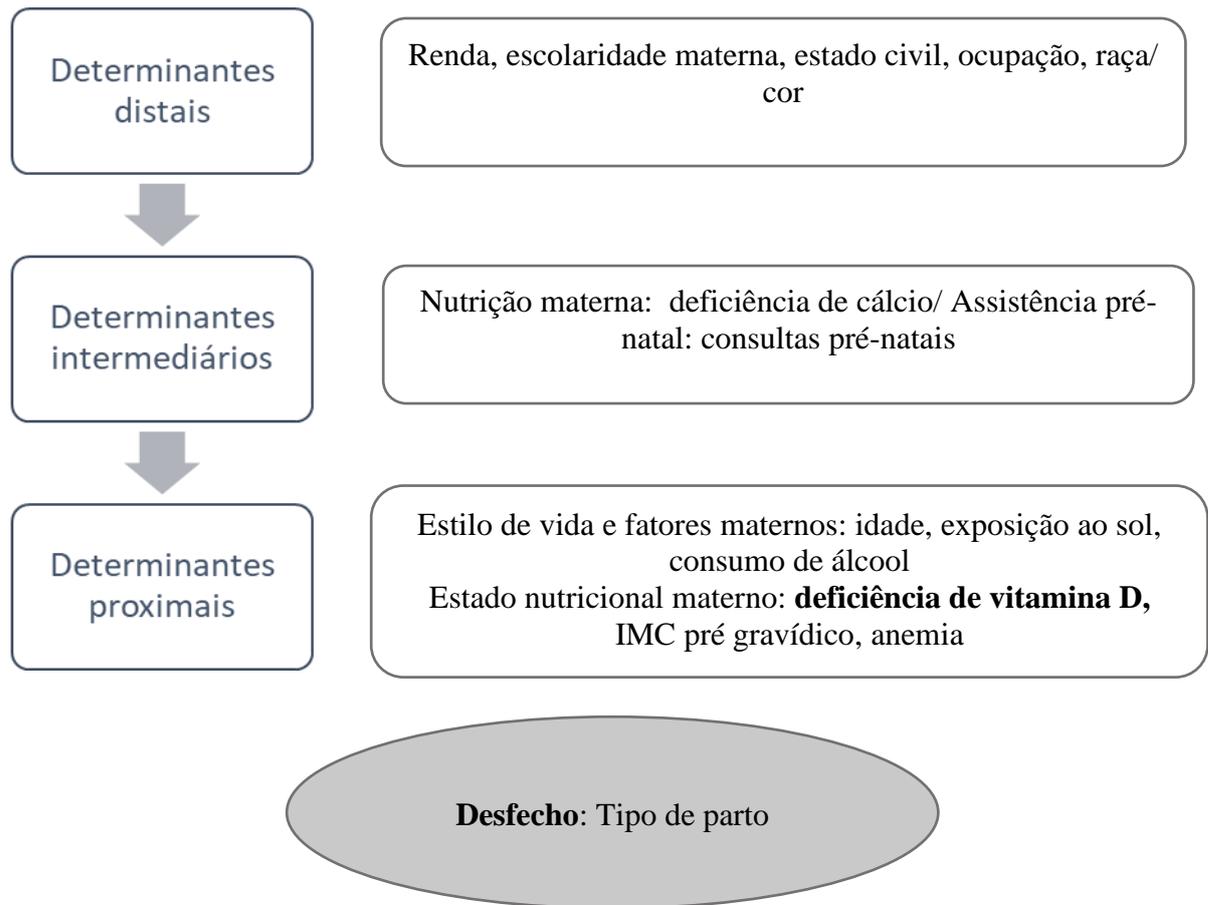
1. Betran AP, Torloni MR, Zhang JJ, Gülmezoglu AM. WHO statement on caesarean section rates. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2016;123(5):667–70.
2. Mariani GL, Vain NE. The rising incidence and impact of non-medically indicated pre-labour cesarean section in Latin America. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2019;24(1):11–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.09.002>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. DATASUS. Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos – SINASC. Brasília: 2019. <http://tabnet.datasus.gov.br> (Acessado em março/2021).
4. Villar J, Valladares E, Wojdyla D, Zavaleta N, Carroli G, Velazco A, et al. Caesarean delivery rates and pregnancy outcomes: the 2005 WHO global survey on maternal and perinatal health in Latin America. *Lancet*. 2006;367(9525):1819–29.

5. Betran AP, Torloni MR, Zhang J, Ye J, Mikolajczyk R, Deneux-Tharaux C, Gülmezoglu AM. What is the optimal rate of caesarean section at population level? A systematic review of ecologic studies. *Reproductive health*. 2015;12(1): 1-10.
6. Esteves-Pereira AP, Deneux-Tharaux C, Nakamura-Pereira M, Saucedo M, Bouvier-Colle MH, Do Carmo Leal M. Caesarean delivery and postpartum maternal mortality: A population-based case control study in Brazil. *PLoS One*. 2016;11(4):1–13.
7. Ellis JA, Brown CM, Barger B, Carlson NS. Influence of Maternal Obesity on Labor Induction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Midwifery Women's Heal*. 2019;64(1):55–67.
8. Drukker L, Hants Y, Farkash R, Ruchlemer R, Samueloff A, Grisaru-Granovsky S. Iron deficiency anemia at admission for labor and delivery is associated with an increased risk for Cesarean section and adverse maternal and neonatal outcomes. *Transfusion*. 2015;55(12):2799–806.
9. 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(3):940–5.
10. Scholl TO, Chen X, Stein P. Maternal vitamin D status and delivery by cesarean. *Nutrients*. 2012;4(4):319–30.
11. Augustin H, Mulcahy S, Schoenmakers I, Bullarbo M, Glantz A, Winkvist A, et al. Late Pregnancy Vitamin D Deficiency is Associated with Doubled Odds of Birth Asphyxia and Emergency Caesarean Section: A Prospective Cohort Study.
12. 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;96(7):1911–30.
13. PALACIOS Cristina, GONZALEZ Lilliana. Is vitamin D deficiency a major global public health problem?. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2014; 144: 138-145.
14. Badalian SS, Rosenbaun PF. Vitamin D and pelvic floor disorders in women: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Obstetrics & Gynecology*. 2010; 115 (4): 795-803.
15. Kalliokoski P, Bergqvist Y, Löfvander M. Physical performance and 25-hydroxyvitamin D: A cross-sectional study of pregnant Swedish and Somali immigrant women and new mothers. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13.

16. Vienonen A, Miettinen S, Bläuer M, Martikainen PM, Tomás E, Heinonen PK, et al. Expression of nuclear receptors and cofactors in human endometrium and myometrium. *J Soc Gynecol Investig*. 2004;11(2):104–12.
17. Ceglia L. Vitamin D and skeletal muscle tissue and function. *Mol Aspects Med* [Internet]. 2008;29(6):407–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2008.07.002>
18. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estimativas da população residente para os municípios e para as unidades da federação. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas; 2020. <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ba/santo-antonio-dejesus/panorama> (acessado em abril/2021).
19. Índice de Desenvolvimento Humano Municipal Brasileiro. Brasília: Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD), Ipea, FJP; 2013. <https://www.br.undp.org/content/brazil/pt/home/idh0/rankings/idhm-municipios-2010.html> (acessado em maio/2021).
20. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Indicadores IBGE: Produto interno Bruto (PIB). Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas; 2018. <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ba/santo-antonio-dejesus/panorama> (acessado em abril/2021).
21. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign: Human Kinetics Books; 1988.
22. Institute of Medicine; Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington DC: National Academies Press; 2011.
23. Institute of Medicine; National Research Council. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Washington DC: National Academies Press; 2009.
24. Hosmer D, Lemeshow S. Applied Logistic Regression. 2 nd ed. New York: John Wiley; 2000.
25. Brasil. Resolução n° 466, de 12 de dezembro de 2012. Brasília: Conselho Nacional de Saúde; 2012. <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf> (acessado em abril/2021).
26. CNDSS – Comissão Nacional sobre Determinantes Sociais da Saúde. As causas sociais das iniquidades em saúde no Brasil. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2008.
27. Holick, MF. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2007; 357 (3):266-281.

28. Fernández-Alonso AM, Dionis-Sánchez EC, Chedraui P, González-Salmerón MD, Pérez-López FR. First-trimester maternal serum 25-hydroxyvitamin D3 status and pregnancy outcome. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2012;116(1):6–9.
29. Gbadegesin A, Sobande A, Adedeji O, Disu E, Korede O, Dosunmu A, et al. Maternal serum vitamin D levels and pregnancy outcomes: from Lagos, Nigeria. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* [Internet]. 2017;37(1):25–8.
30. Gernand AD, Klebanoff MA, Simhan HN, Bodnar LM. Maternal vitamin D status, prolonged labor, cesarean delivery and instrumental delivery in an era with a low cesarean rate. *Journal of Perinatology*. 2015; 35 (1): 23-28.
31. Zhou J, Su L, Liu M, Liu Y, Cao X, Wang Z, et al. Associations between 25-hydroxyvitamin D levels and pregnancy outcomes: A prospective observational study in southern China. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(8):925–30.
32. Sebastian A, Vijayaselvi R, Nandeibam Y, Natarajan M, Paul TV, Antonisamy B, Mathews, JE. A case control study to evaluate the association between primary cesarean section for dystocia and vitamin D deficiency. *J Clin Diagnostic Res*. 2015;9(9): QC05–QC08.
33. Brunvand L, Shah SS, Bergstrom S, Haug E. Vitamin D deficiency in pregnancy is not associated with obstructed labor. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1998; 77:303-06
34. 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(7902):1–14.
35. Rogozińska E, Zamora J, Marlin N, Betrán AP, Astrup A, Bogaerts A, et al. Gestational weight gain outside the Institute of Medicine recommendations and adverse pregnancy outcomes: Analysis using individual participant data from randomised trials. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):1–12.
36. Crane SS, Wojtowycz MA, Dye TD, Aubry RH, Artal R. Association between pre-pregnancy obesity and the risk of cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 1997;89(2):213–6.
37. Harper LM, Caughey AB, Odibo AO, Roehl KA, Zhao Q, Cahill AG. Normal progress of induced labor. *Obstet Gynecol*. 2012;119(6):1113–8.
38. Adam I, Kheiri S, Sharif ME, Ahmed ABA, Rayis DA. Anaemia is associated with an increased risk for caesarean delivery. *Int J Gynecol Obstet*. 2019;147(2):202–5.

39. Gedefaw G, Demis A, Alemnew B, Wondmieneh A, Getie A, Waltengus F. Prevalence, indications, and outcomes of caesarean section deliveries in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *Patient Saf Surg.* 2020;14(1):1–10.
40. Domingues RMSM, Dias MAB, Nakamura-Pereira M, Torres JA, d’Orsi E, Pereira APE, et al. Processo de decisão pelo tipo de parto no Brasil: Da preferência inicial das mulheres à via de parto final. *Cad Saude Publica.* 2014;30(SUPPL1):101–16.



**Figura 1:** Modelo teórico das relações entre os determinantes associados ao tipo de parto.

**Tabela 1:** Características sociodemográficas e econômicas reprodutivas das gestantes conforme a presença de deficiência de vitamina D. Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brasil (2013-2015). (n=326)

Variáveis	Deficiência de vitamina D					p valor	RR (IC 95%)
	Sim		Não				
	N	n	%	n	%		
<b>Idade</b>							
>= 35 anos	114	22	19,30	92	80,70	0,483	0,87(0,59-1,28)
18 - 34 anos	212	48	22,65	164	77,35		
<b>Raça/cor</b>							
Negra e parda	265	55	20,76	210	79,24	0,501	0,95 (0,83-1,09)
Não negra	61	15	24,60	46	75,40		
<b>Renda</b>							
<2 SM	223	46	20,63	177	79,37	0,584	0,95 (0,87-1,14)
>2 SM	103	24	23,31	79	76,69		
<b>Escolaridade</b>							
<12	235	47	20,00	188	80	0,298	0,91 (0,76-1,09)
>12	91	23	25,28	68	74,72		
<b>Estado civil</b>							
S/ companheiro	55	16	29,10	39	70,90	0,131	1,50 (0,89-2,51)
C/ companheiro	271	54	19,93	217	80,07		
<b>Ocupação</b>							
Não trabalha	165	33	20,00	132	80	0,512	0,91 (0,69-1,20)
Trabalha	161	37	22,99	124	77,01		

**Tabela 2:** Características reprodutivas e das condições de saúde das gestantes conforme a presença de deficiência de vitamina D. Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brasil (2013-2015). (n=326)

Variáveis	Deficiência de vitamina D					p valor	RR (IC 95%)
	N	Sim		Não			
		n	%	n	%		
<b>Álcool</b>							
<b>Sim</b>	31	8	25,81	23	74,19	0,536	1,27 (0,59-2,71)
<b>Não</b>	295	62	21,02	233	78,98		
<b>Tabagismo</b>							
<b>Sim</b>	22	1	4,55	21	95,45	0,043	0,17 (0,92-1,47)
<b>Não</b>	296	68	22,98	228	77,02		
<b>Exposição solar</b>							
<b>&lt; 3x semana</b>	169	41	24,27	128	75,73	0,203	1,17 (0,92-1,47)
<b>&gt; 3x semana</b>	157	29	18,47	128	81,53		
<b>Paridade</b>							
<b>Multigesta</b>	138	30	21,74	108	78,26	0,920	1,01 (0,74-1,37)
<b>Primigesta</b>	188	40	21,28	148	78,72		
<b>Cálcio</b>							
<b>&lt; 8,5</b>	5	2	40,00	3	60,00	0,309	2,43 (0,41-14,31)
<b>&gt;8,5</b>	321	68	21,18	253	78,82		
<b>Anemia</b>							
<b>Sim</b>	70	15	21,43	55	78,57	0,992	0,99 (0,60-1,65)
<b>Não</b>	256	55	21,49	201	78,51		
<b>EN materno</b>							
<b>Baixo peso</b>	30	8	26,66	22	73,33	0,233	0,77 (0,50-1,17)
<b>Adequado**</b>	170	41	24,12	129	75,88		
<b>Excesso de peso</b>	126	21	16,66	105	83,33		
<b>Pré natal (n= 296)</b>							
<b>&lt; 6 consultas</b>	62	13	20,96	49	79,04	0,945	0,98 (0,57- 1,68)
<b>&gt;=6 consultas</b>	234	50	21,36	184	78,64		

RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança 95%.\*\*categoria de referência

**Tabela 3:** Efeitos dos diferentes determinantes do tipo de parto de acordo com diferentes modelos. Santo Antônio de Jesus, Bahia (2013-2015) (n= 326).

Variáveis	Modelo 1 (bloco I)	Modelo 2 (bloco I, II)	Modelo 3 (bloco I, II e III)	Modelo 4 (Modelo final)
<i>Nível distal (bloco I)</i>				
<b>Renda</b>				
>2SM	1			
< 2SM	0,94 ( 0,44-1,99)			
<b>Escolaridade</b>				
>= 12 anos	1	1	1	1
<12 anos	0,60 (0,34-1,05)	0,63(0,35 -1,12)	0,59 (0,32-1,08)	0,59(0,32-1,07)
<b>Situação conjugal</b>				
C/ companheiro	1			
S/ companheiro	1,11 (0,59-2,09)			
<b>Raça/cor</b>				
Não negra	1	1	1	1
Negra e parda	0,59 (0,29-1,18)	0,57 (0,28-1,13)	0,50 (0,25-1,02)	0,50(0,25-1,02)
<b>Emprego</b>				
Trabalha	1	1	1	1
Não trabalha	0,59(0,36-0,96)	0,63 (0,38-1,03)	0,62 (0,37-1,04)	0,62( 0,37 -1,03)
<i>Nível Intermediário ( Bloco II)</i>				
<b>Cálcio</b>				
>= 8,5		1		
< 8,5		0,75 (0,11-4,89)		
<b>Consulta pré-natal</b>				
>=6		1	1	1
< 6		0,58 (0,32-1,05)	0,57(0,31 - 1,04)	0,57(0,31-1,04)
<i>Nível proximal (Bloco III)</i>				
<b>Vitamina D</b>				
>=50nmol/l			1	1
< 50 nmol/l			1,03 (0,55-1,94)	1,03 (0,55-1,94)
<b>Idade materna</b>				
18 -34a			1	1
>= 35 anos			1,57 (0,89 -2,74)	1,57(0,90-2,74)
<b>Exposição ao sol</b>				
>=3x/ semana			1	
< 3x/ semana			1,00 (0,59-1,68)	
<b>Álcool</b>				
Não			1	1
Sim			1,86(0,76-4,56)	1,86(0,76-4,55)
<b>Anemia</b>				
Não			1	1
Sim			2,02(1,04-3,92)	2,02 (1,04 -3,91)
<b>Estado Nutricional</b>				
Adequado			1	1
Baixo peso			1,07 (0,43 - 2,66)	1,07(0,43 -2,66)
Excesso de peso			1,97(1,11-3,50)	1,97 (1,11-3,48)

\*dados expressos em OR (intervalo de confiança 95%). Modelo 1: renda, escolaridade, situação conjugal, raça/cor, emprego. Modelo 2: escolaridade, raça/cor, emprego, cálcio, consulta pré-natal. Modelo 3:

escolaridade, raça/cor, emprego, consulta pré-natal, vitamina D, idade, exposição ao sol, anemia, álcool e estado nutricional. Modelo final (variáveis): escolaridade, raça/cor, emprego, consulta pré-natal, vitamina D, idade materna, álcool, anemia e estado nutricional.

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho contribuiu com evidências científicas atuais sobre a deficiência de vitamina D em gestantes e desfechos perinatais. Dada a escassez de estudos nacionais sobre a temática, esta tese se constitui num avanço nesta lacuna do conhecimento.

A revisão sistemática com metanálise sobre a associação entre a deficiência de vitamina D e anemia confirmou que a hipovitaminose D é um fator de risco para ocorrência de anemia gestacional. A plausibilidade biológica desta associação já havia sido apresentada para outros grupos populacionais. Considerando que a deficiência de vitamina D em gestantes pode resultar em anemia faz-se necessário o rastreio da hipovitaminose D durante o pré-natal, visto que são duas condições clínicas evitáveis. Evidenciou-se que a produção científica sobre esta temática ainda é escassa e composta em sua maioria por estudos de moderada ou baixa qualidade metodológica. Ademais, o dissenso quanto aos pontos de corte adotados para definir a deficiência de vitamina D compromete a comparabilidade entre os estudos.

Observou-se uma prevalência significativa de deficiência de vitamina D nas gestantes do Recôncavo Baiano sendo que, paradoxalmente, a região tem elevada exposição à luz solar. Embora não tenha sido verificada associação entre as variáveis deficiência de vitamina D e parto cesariana, foi encontrada uma prevalência de parto cesariana superior à média nacional e que ultrapassa à meta preconizada pela Organização Mundial de Saúde. A ausência de associação estatística entre a deficiência de vitamina D e o tipo de parto não significa que a relação não exista dada a plausibilidade biológica e evidências científicas disponíveis. Portanto devem ser realizados mais estudos com tamanho amostral ampliado para minimizar potenciais vieses.

Os artigos apresentados, em suas perspectivas distintas, corroboram com a hipótese que a deficiência de vitamina D materna está relacionada à desfechos perinatais desfavoráveis. Considerando a magnitude deste agravo em gestantes, o diagnóstico e monitoramento da deficiência de vitamina D no pré-natal faz-se necessário para prevenir complicações que possam comprometer a saúde materno-fetal. Ainda que não tenha sido o foco desta tese, evidências apontam que a deficiência de vitamina D em gestantes implica em risco aumentado para diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, prematuridade e baixo peso ao nascer.

Diferente da suplementação de ferro e ácido fólico que é recomendada como parte do cuidado no pré-natal, a suplementação da vitamina D para todas as gestantes não encontra respaldo científico. Recomendações atuais da OMS ratificam que a suplementação deve ser

realizada se houver deficiência. Ademais, deve-se estimular as mulheres a adotarem um estilo de vida saudável, com exposição à luz solar e mudança de hábitos alimentares. Assim, a inclusão da dosagem de vitamina D na rotina do pré-natal de baixo risco do SUS seria uma estratégia factível para o rastreamento e tomada de decisão na perspectiva de minimizar agravos à saúde da mulher.

## REFERÊNCIAS

- ABEDI, P. *et al.* The relationship of serum vitamin D with pre-eclampsia in the Iranian women. **Maternal & child nutrition**, v. 10, n. 2, p. 206-212, 2014.
- AMEGAH, A. K.; KLEVOR, M. K.; WAGNER, C. L. Maternal vitamin D insufficiency and risk of adverse pregnancy and birth outcomes: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. **PLoS One**, v. 12, n. 3, p. e0173605, 2017.
- ANTUNES, A. S.; CANZIANI, M. E. F. Hepcidina: um importante regulador do metabolismo de ferro na doença renal crônica. **J Bras Nefrol**, v. 38, n. 3, p. 351-5, 2016.
- AZIZI-SOLEIMAN, F. *et al.* Effects of iron on Vitamin D metabolism: A systematic review. **International journal of preventive medicine**, v. 7, 2016.
- BARATA, R. B. Epidemiologia social. **Rev. bras. epidemiol.**, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 7-17, Mar. 2005.
- BARKER, D.J. In utero programming of chronic disease. **Clin Sci (Lond)**, v. 95, n.2, p.115-28, 1998.
- BETRAN, A. P. *et al.* What is the optimal rate of caesarean section at population level? A systematic review of ecologic studies. **Reproductive health**, v. 12, n. 1, p. 57, 2015.
- BODNAR, Lisa M. *et al.* Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 92, n. 9, p. 3517-3522, 2007.
- BOUILLON, Roger. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 13, n. 8, p. 466, 2017.
- BRAITHWAITE, V. S. *et al.* The Effect of Vitamin D Supplementation on Hepcidin, Iron Status, and Inflammation in Pregnant Women in the United Kingdom. **Nutrients**, v. 11, n. 1, p. 190, 2019.
- BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução do Conselho Nacional de Saúde 466/ 12**. Brasília: CNS, 2012. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. DATASUS. **Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos – SINASC**. Brasília: 2018. Disponível em:<<http://tabnet.datasus.gov.br/>>. Acesso em 23 de junho de 2020.
- BREYMAN, C. Iron deficiency anemia in pregnancy. In: **Seminars in hematology**. WB Saunders, 2015. p. 339-347.
- BUSS, P. M.; PELLEGRINI FILHO, A. A saúde e seus determinantes sociais. **Physis: revista de saúde coletiva**, v. 17, p. 77-93, 2007.
- CHEN, T. C. *et al.* Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 460, n. 2, p. 213-217, 2007.

CHICOTE, C. C.; LORENCIO, F. G. Comité de Comunicación de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. **Vitamina D: una perspectiva actual**. Barcelona: Comité de Comunicación de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, 2013.

CLEMENS, T. L. *et al.* Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. **The Lancet**, v. 319, n. 8263, p. 74-76, 1982.

Comissão Nacional sobre Determinantes Sociais da Saúde (CNDSS). **As causas sociais das iniquidades em saúde no Brasil**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2008.

COZZOLINO, S. M. Franciscato. **Biodisponibilidade de nutrientes**. Editora Manole, 2016

DAHLGREN, G.; WHITEHEAD, M. **Policies and strategies to promote social equity in health**. Stockholm: Institute for future studies, 1991.

DE-REGIL, L. M. *et al.* Vitamin D supplementation for women during pregnancy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, 2016.

ESTEVES-PEREIRA, A. P. *et al.* Caesarean delivery and postpartum maternal mortality: a population-based case control study in Brazil. **PloS one**, v. 11, n. 4, 2016.

FERREIRA, C. E. S. *et al.* Consensus-reference ranges of vitamin D [25 (OH) D] from the Brazilian medical societies. Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC/ML) and Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 53, n. 6, p. 377-381, 2017.

FIGUEIREDO, A. C. C. *et al.* Changes in plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D and 1, 25-dihydroxyvitamin D during pregnancy: a Brazilian cohort. **European journal of nutrition**, v. 57, n. 3, p. 1059-1072, 2018.

FISHER, A. L.; NEMETH, E. Iron homeostasis during pregnancy. **The American journal of clinical nutrition**, v. 106, n. suppl\_6, p. 1567S-1574S, 2017.

GANZ, T.; NEMETH, E. Hepcidin and iron homeostasis. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research**, v. 1823, n. 9, p. 1434-1443, 2012.

GERNAND, A. D. *et al.* Maternal vitamin D status, prolonged labor, cesarean delivery and instrumental delivery in an era with a low cesarean rate. **Journal of Perinatology**, v. 35, n. 1, p. 23-28, 2015.

GIBBONS, L. *et al.* The global numbers and costs of additionally needed and unnecessary caesarean sections performed per year: overuse as a barrier to universal coverage. **World health report**, v. 30, n. 1, p. 1-31, 2010.

GLUCKMAN, P.D.; HANSON, M.A.; MITCHELL, M.D. Developmental origins of health and disease: reducing the burden of chronic disease in the next generation. **Genome Med**, v.2, n.2, 2010.

HEYDEN, E. L.; WIMALAWANSA, S. J. Vitamin D: Effects on human reproduction, pregnancy, and fetal well-being. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 180, p. 41-50, 2018.

HOLICK, M. F. Vitamin D deficiency. **New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 3, p. 266-281, 2007.

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

HOLICK, M. F.; CHEN, T. C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. **The American journal of clinical nutrition**, v. 87, n. 4, p. 1080S-1086S, 2008.

HOLLIS, B. W.; WAGNER, C. L. New insights into the vitamin D requirements during pregnancy. **Bone research**, v. 5, p. 17030, 2017.

HU, L. *et al.* Maternal vitamin D status and risk of gestational diabetes: a meta-analysis. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 45, n. 1, p. 291-300, 2018.

JUDISTIANI, R. T. D. *et al.* Association of colecalciferol, ferritin, and anemia among pregnant women: Result from cohort study on Vitamin D status and its impact during pregnancy and childhood in Indonesia. **Anemia**, v. 2018, 2018.

KARRAS, S. N. *et al.* Maternal vitamin D levels during pregnancy and neonatal health: evidence to date and clinical implications. **Therapeutic advances in musculoskeletal disease**, v. 8, n. 4, p. 124-135, 2016.

KARRAS, S. N.; WAGNER, C. L.; CASTRACANE, V. D. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: from physiology to pathophysiology and clinical outcomes. **Metabolism**, v. 86, p. 112-123, 2018.

LIN, L. *et al.* Prevalence, risk factors and associated adverse pregnancy outcomes of anaemia in Chinese pregnant women: a multicentre retrospective study. **BMC pregnancy and childbirth**, v. 18, n. 1, p. 111, 2018.

LINHARES, J. J. *et al.* Fatores associados à via de parto em mulheres com pré-eclâmpsia. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 6, p. 259-263, 2014.

LIU, T. *et al.* Vitamin D deficiency and the risk of anemia: a meta-analysis of observational studies. **Renal failure**, v. 37, n. 6, p. 929-934, 2015.

MALCZEWSKA-LENCZOWSKA, J. *et al.* The association between Iron and vitamin D status in female elite athletes. **Nutrients**, v. 10, n. 2, p. 167, 2018.

MEANS, R. T. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia: Implications and Impact in Pregnancy, Fetal Development, and Early Childhood Parameters. **Nutrients**, v. 12, n. 2, p. 447, 2020.

MEREWOOD, A. *et al.* Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 94, n. 3, p. 940-945, 2009.

MIRANDA, V. I. A. *et al.* Validade do autorrelato de anemia e do uso terapêutico de sais de ferro durante a gestação: coorte de nascimentos de 2015 de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, p. e00125517, 2018.

MULLIGAN, M. L. *et al.* Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *American journal of obstetrics and gynecology*, v. 202, n. 5, p. 429. e1-429. e9, 2010.

NIKOOYEH, B.; NEYESTANI, T. R. Poor vitamin D status increases the risk of anemia in school children: National Food and Nutrition Surveillance. **Nutrition**, v. 47, p. 69-74, 2018.

PALACIOS, C.; GONZALEZ, L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 144, p. 138-145, 2014.

PEREZ-LOPEZ, F. 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**. v.103. n.5, p. 1278 – 1288, 2015.

PLUDOWSKI, P. *et al.* Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—a review of recent evidence. **Autoimmunity reviews**, v. 12, n. 10, p. 976-989, 2013.

PRADO, M. R. M. C. *et al.* Prevalência de deficiência de vitamina D e fatores associados em mulheres e seus recém-nascidos no período pós-parto. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 33, n. 3, p. 286-293, 2015.

QIN, L. L. *et al.* Does maternal vitamin D deficiency increase the risk of preterm birth: a meta-analysis of observational studies. **Nutrients**, v. 8, n. 5, p. 301, 2016.

RODRIGUEZ, A. *et al.* Associations of maternal circulating 25-hydroxyvitamin D3 concentration with pregnancy and birth outcomes. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 122, n. 12, p. 1695-1704, 2015.

ROTH, D. E. *et al.* Vitamin D supplementation during pregnancy: state of the evidence from a systematic review of randomised trials. **Bmj**, v. 359, p. j5237, 2017.

SCHOLL, T. O.; CHEN, X.; STEIN, P. Maternal vitamin D status and delivery by cesarean. **Nutrients**, v. 4, n. 4, p. 319-330, 2012.

SCHUCH, N. J.; GARCIA, V. C.; MARTINI, L. A. Vitamina D e doenças endocrinometabólicas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 5, p. 625-633, 2009.

SHARMA, S.; JAIN, R.; DABLA, P. K. The role of 25-hydroxy vitamin D deficiency in iron deficient children of North India. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 30, n. 3, p. 313-317, 2015.

SOBRAL, A.; FREITAS, C. M. Modelo de organização de indicadores para operacionalização dos determinantes socioambientais da saúde. **Saude soc.**, São Paulo, v. 19, n. 1, p. 35-47, 2010.

SUH, Y. J. *et al.* Prevalence and relationships of iron deficiency anemia with blood cadmium and vitamin D levels in Korean women. **Journal of Korean Medical Science**, v. 31, n. 1, p. 25-32, 2016.

SUN, Dongmei *et al.* Anemia in pregnancy: a pragmatic approach. **Obstetrical & Gynecological Survey**, v. 72, n. 12, p. 730-737, 2017.

TOUS, M. *et al.* Vitamin D status during pregnancy and offspring outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **European journal of clinical nutrition**, p. 1, 2019.

URRUTIA-PEREIRA, M.; SOLE, D. Deficiência de vitamina D na gravidez e o seu impacto sobre o feto, o recém-nascido e na infância. **Rev. paul. pediatr.**, São Paulo, v. 33, n. 1, p. 104-113, mar. 2015.

VALENTE, M.H.*et al.* Relation between birth weight, growth, and subclinical atherosclerosis in adulthood. **Biomed Res Int.**, v.2015, n. 926912, p.1-10,2015.

VAN DER PLIGT, P. *et al.* Associations of maternal vitamin D deficiency with pregnancy and neonatal complications in developing countries: a systematic review. **Nutrients**, v. 10, n. 5, p. 640, 2018.

VIENONEN, A. *et al.* Expression of Nuclear Receptors and Cofactors in Human Endometrium and Myometrium. **Journal of the Society for Gynecologic Investigation**, v. 11, n. 2, p. 104-112, 2004.

VILLAR, J. *et al.* Caesarean delivery rates and pregnancy outcomes: the 2005 WHO global survey on maternal and perinatal health in Latin America. **The Lancet**, v. 367, n. 9525, p. 1819-1829, 2006.

WANG, H. *et al.* Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to low birth weight and small-for-gestational-age offspring. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 175, p. 146-150, 2018.

WEN, J. *et al.* Association of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in second and third trimester with risk of gestational diabetes and other pregnancy outcomes. **International journal of obesity**, v. 41, n. 4, p. 489-496, 2017.

World Health Organization (WHO). Prevalence of anaemia in pregnant women. **WHO global database on anaemia**. 2019.

World Health Organization (WHO). WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. **Nutritional interventions update: Vitamin D supplements during pregnancy**. Geneva: World Health Organization; 2020.

YUAN, Y. *et al.* Association of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with risk of gestational anemia. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 43, n. 4, p. 1526-1532, 2017.

ZIONI, F.; WESTPHAL, M. F. O enfoque dos determinantes sociais de saúde sob o ponto de vista da teoria social. **Saúde e Sociedade**, v. 16, n. 3, p. 26-34, 2007.

ZHAO, X. *et al.* Maternal vitamin D status in the late second trimester and the risk of severe preeclampsia in southeastern China. **Nutrients**, v. 9, n. 2, p. 138, 2017.

ZHOU, J. *et al.* Associations between 25-hydroxyvitamin D levels and pregnancy outcomes: a prospective observational study in southern China. **European journal of clinical nutrition**, v. 68, n. 8, p. 925-930, 2014.

ZUGHAIER, S. M. *et al.* The role of vitamin D in regulating the iron-hepcidin-ferroportin axis in monocytes. **Journal of clinical & translational endocrinology**, v. 1, n. 1, p. e19-e25, 2014.

ANEXO A. Carta de Anuência para o uso do banco de dados.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA  
NÚCLEO DE INVESTIGAÇÃO EM SAÚDE MATERNO-INFANTIL**

Eu, Djanilson Barbosa dos Santos, pesquisador e coordenador do Projeto de Pesquisa intitulado "*Fatores de riscos nutricionais e genéticos durante a gestação associados a baixo peso ao nascer/prematuridade*", aprovado no Edital **CHAMADA UNIVERSAL – MCTI/CNPq Nº 14/2012**, desenvolvido pelo Núcleo de Investigação em Saúde Materno-Infantil (NISAMI) na Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (UFRB), autorizo a utilização do banco de dados do referido projeto matriz, pela doutoranda Michele do Santos Lima.

Santo Antônio de Jesus - Bahia, 26 de maio de 2020

*Djanilson Barbosa dos Santos*  
Djanilson Barbosa dos Santos

Centro de Ciências da Saúde - Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva - Universidade Estadual de Feira  
de Santana  
Coordenador do NISAMI/CCS/UFRB

**ANEXO B. Comprovante de aceite do Artigo 1.****Decision on Revised Manuscript ID NUTR-REV-195-LA-05-2021.R1****Nutrition Reviews <onbehalf@manuscriptcentral.com>**

Sent: 05/11/2021 18:24

Para: michelelima\_nut@hotmail.com &lt;michelelima\_nut@hotmail.com&gt;

Cc: nutritionreviews@iisi.org &lt;nutritionreviews@iisi.org&gt;

 1 anexo (199 KB)

Attached standard file: \* Nutrition-Reviews-DOI-form.pdf;

05-Nov-2021

Dear Miss Lima:

I am very pleased to report that your revised manuscript entitled "Vitamin D deficiency and anemia in pregnant women: systematic review and meta-analysis" has been evaluated and is now accepted for publication in Nutrition Reviews.

If you have not already done so, please have all authors complete and submit the attached declaration of interest form. The corresponding author is kindly requested to obtain the signatures of all authors and to return the completed forms to the editorial office in a single batch via e-mail to nutritionreviews@iisi.org.

Please note that due to the number of manuscripts currently awaiting publication and the care we take with each manuscript we publish, it may be several months before you receive final proofs for review. In the meantime, your manuscript will receive detailed attention by our copyediting team to ensure its accuracy and readability, and you may be contacted by your copyeditor personally to resolve any questions before page proofs are produced. The majority of our authors appreciate the unparalleled level of service we provide and are very happy with the end result. We hope you will be, too, and we sincerely appreciate your patience.

Please include a section for "Author contributions" in the acknowledgements.

Please include a "Declaration of Interests" section in the acknowledgements and declare any relevant interests. If there are not, please state "none."

Please include a funding source section in the acknowledgements. If funding sources are declared, the role of the funder(s) in the conception, design, performance, and approval of the work should also be specified.

Thank you again for the time and attention you devoted to this submission. We look forward to publishing your work in Nutrition Reviews and hope to receive other submissions from you in the future.

Sincerely,  
Dr. Douglas Taren  
Editor in Chief, Nutrition Reviews  
dtaren.nutritionreviews@iisi.org

COMMENTS FOR AUTHORS (if any were provided)

## ANEXO C. Comprovante de submissão do Artigo 2.

27/10/2021 16:26

SAGAS

**Login:** michelelimanut [Português](#) [English](#) [Español](#)**SAGAS**Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos  
Cadernos de Saúde Pública / Reports in Public Health
[Início](#) [Autor](#) [Consultor](#) [Editor](#) [Mensagens](#) [Sair](#)
**CSP\_2546/21**

<b>Arquivos</b>	Versão 1 <a href="#">[Resumo]</a>
<b>Seção</b>	Artigo
<b>Título</b>	Deficiência de vitamina D materna e parto cesáreo: um estudo de coorte NISAMI
<b>Título corrido</b>	Deficiência de vitamina D e parto cesáreo
<b>Área de Concentração</b>	
<b>Palavras-chave</b>	deficiência de vitamina D, gestantes, cesárea, parto, vitamina D
<b>Autores</b>	<a href="#">Michele dos Santos Lima</a> (Universidade Estadual de Feira de Santana) <a href="#">Marcos Pereira Santos</a> (Universidade Federal da Bahia.) <a href="#">DJANILSON BARBOSA DOS SANTOS</a> (Centro de Ciências da Saúde - Universidade Federal do Recôncavo da Bahia)

**DECISÕES EDITORIAIS:** [\[Exibir histórico\]](#)

Versão	Recomendação	Decisão	Pareceres	Data de Submissão
1	<i>Em avaliação. Artigo enviado em 27 de Outubro de 2021.</i>			

## APÊNDICE 1. Revisão sistemática e metanálise (versão em inglês)

**Title:** Vitamin D deficiency and anemia in pregnant women: systematic review and meta-analysis.

### INTRODUCTION

Vitamin D deficiency is a public health problem<sup>1,2</sup> that is widely distributed among the general population<sup>3</sup> and is highly prevalent in pregnant women<sup>4</sup>. Vitamin D deficiency is characterized by serum levels of 25 hydroxy vitamin D (25(OH)D) below 20ng/ml (50 nmol/L)<sup>5</sup> and may be associated with the prevention of chronic diseases<sup>6,7</sup>, modulation of immunity<sup>7,8</sup> and also in the induction of erythropoiesis<sup>9</sup>.

Anemia affects mainly children under five years old and pregnant women worldwide<sup>10</sup>. Iron deficiency anemia is the most common form of the disease and accounts for about 50% of cases. It is estimated that 40% of pregnant women in the world are anemic and, in Brazil, this prevalence reaches 19.1%<sup>11</sup>. A national cohort study identified a prevalence of 35.9%<sup>12</sup>. Gestational anemia has been associated with an increased risk of intrauterine growth retardation, low birth weight, premature birth and adverse obstetric outcomes<sup>13</sup>.

Vitamin D deficiency and anemia are clinical conditions that coexist in pregnant women<sup>14,15</sup>. The biological plausibility of this association is supported by the evidence that vitamin D regulates hepcidin production<sup>16</sup> and regulates the hepcidin-ferroportin axis in macrophages<sup>17</sup>. Hepcidin peptides are associated with the suppression and activation of ferroportin, an exporter of cellular iron<sup>17</sup>. Hepcidin is the hormone that regulates systemic iron homeostasis, that is, it regulates the storage and distribution of the mineral through tissues<sup>18</sup>.

Systematic review studies with meta-analysis<sup>19</sup>, including mainly adults, showed that vitamin D deficiency is a risk factor for anemia, however, the evidence for this association in pregnant women is still scarce. Adequate serum levels of vitamin D in pregnant women can provide additional protection against iron deficiency, enabling a complementary approach to the prevention of anemia<sup>15</sup>.

Considering that vitamin D deficiency and anemia are known to be risk factors for unfavorable outcomes in pregnancy and given the limited evidence on this relationship, the objective of this study is to test whether there is an association between vitamin D deficiency and gestational anemia through observational studies.

## **METHODS**

This systematic review was developed in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)<sup>20</sup>. The protocol for this systematic review was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) before the start of literature searches (CRD42020182697).

### **Participants, exposure, comparison and outcome**

All observational studies that assessed the association between vitamin D deficiency and gestational anemia were included. The research question elaborated according to the PECO strategy (population, exposure, comparators and outcome) (Table 1) was: “Is there an association between vitamin D deficiency and anemia in pregnant women?”

### **Eligibility criteria and outcomes**

The article was considered eligible if it met the following criteria: original article; observational study (cohort, case-control or cross-sectional); investigation of the association between vitamin D deficiency and gestational anemia. No language limit or date limits were applied. Articles that did not have an abstract, review articles, experimental studies and editorials were excluded.

### **Search strategy**

The searches were performed in the bibliographic databases PubMed, SCOPUS, Web of Science, ScienceDirect, Embase and Virtual Health Library (VHL) by two reviewers (M. S.L e M.P.) independently until April 18, 2021. The descriptors Medical Subject Headings (MESH) and Health Sciences Descriptors (DeCS) “vitamin D”, “deficiency, vitamin D”, “deficiencies, vitamin D”, “vitamin d deficiency”, “pregnant woman”, “woman, pregnant”, “women, pregnant”, “anemia, iron deficiency”, “iron deficiency anemia” and “iron deficiency anemias” were used to identify the articles published on these bases. These descriptors were combined with Boolean operators “OR” and “AND” in all databases in order to improve the search and increase the probability of finding relevant studies on the topic<sup>21</sup>. In addition, a

consultation with specialists was performed in order to aggregate studies not included in the electronic search. The details of the search process are presented in Appendix S1.

### **Study selection and data extraction**

The publications identified in the databases were inserted in the *Rayyan*® application<sup>22</sup>, a free software that assists in screening studies. The titles and abstracts of the articles were independently examined by 2 reviewers (M.S.L e M.P) to identify potentially eligible articles. The research that met the inclusion criteria in the initial phase had their eligibility confirmed through the full reading of the article. Those articles that met all the eligibility criteria were included in the qualitative synthesis. Disagreements regarding the inclusion of the studies were resolved by a third reviewer (D.B.S.).

The details of the included studies were extracted independently by two reviewers (M.S.L. e M.P) using a data extraction form. The extracted data includes information related to the year of publication, study design, study location, sample size, average age of participants, vitamin D and hemoglobin measurements, methods of diagnosing vitamin D and anemia, presence data or absence of anemia (outcome). As for abstracts, contact was made via e-mail with the authors requesting the full texts, however no responses were obtained.

### **Assessment of the methodological quality of the included studies**

The assessment of the methodological quality of the articles included was carried out by two reviewers (M.S.L. e C.T.C) independently using two instruments: Newcastle-Ottawa Scale (NOS), for cohort and case-control studies, and Joana Briggs critical appraisal checklist for analytical cross-sectional studies, for cross-sectional studies.

NOS assesses the quality of non-randomized studies and has 3 domains: selection, comparability and outcome of interest<sup>23</sup>. The score is based on a star system, ranging from zero to nine stars. Studies with scores from 0 to 5 stars were considered to be of low quality, 6 to 7 stars, of moderate quality and 8 or more stars, of high quality<sup>23</sup>.

The JBI critical appraisal checklist for analytical cross sectional studies, contains 8 questions and presents four answer options for each question: yes (Y), no (N), uncertain (U) and not applicable (NA)<sup>24</sup>. The calculation of the percentage of risk of bias is made by the amount of “S” selected in the checklist. Questions with “NA” answers are not considered in

the calculation. A value of up to 49% indicates a high risk of bias. From 50% to 70% the risk is moderate and above 70% the risk of bias is low <sup>25</sup>.

### **Statistical analysis**

The summary measure used in the meta-analysis was the odds ratio (OR) and its respective 95% confidence interval (95% CI), which were calculated using the fixed effect model according to the heterogeneity between the studies. The results were presented in a forest plot graph. Heterogeneity and consistency were assessed using Cochran's Q test and the I<sup>2</sup> statistic <sup>26</sup>.

To verify the reliability among reviewers in assessing the risk of bias, the kappa statistic was calculated <sup>27</sup>.

It was considered a minimum number of ten studies in the meta-analysis for the construction of the funnel plot to assess the publication bias <sup>28</sup>.

The analyses were performed with software R version 4.0.4 and the "meta" package version 4.13-0 <sup>29</sup>.

## **RESULTS**

### **Selected studies**

The initial and updated search returned a total of 985 articles, of which 229 were duplicates. Nine articles selected through manual search were added in order to identify studies not included in the electronic search. After reading the title and abstract, 732 articles were excluded. From the 33 articles eligible for full reading, 16 were excluded. The articles were excluded for the following reasons: incorrect population (n = 3), distinct outcome (n = 1), clinical trials (n = 6), abstracts (n = 4), untranslated article (n = 1) and a clinical trial record (Figure 1).

### **Characteristics of the studies**

Seventeen articles were eligible for inclusion in the present study, consisting of 11 cohort studies, 3 case-control studies and 3 cross-sectional studies. The articles were published between 2010 and 2021, being 2 from Bangladesh <sup>30,31</sup>, 2 from the United States

<sup>32,33</sup>, 2 from Egypt <sup>34,35</sup>, 2 from China <sup>36,37</sup>, 1 from India <sup>38</sup>, 2 from Indonesia <sup>39,40</sup>, 1 from Pakistan <sup>41</sup>, 1 from Qatar <sup>42</sup>, 1 from Japan <sup>43</sup>, 1 from Korea <sup>44</sup>, 1 from Sudan <sup>45</sup> and 1 from Brazil <sup>46</sup>. The sample sizes ranged from 40 to 2325 pregnant women, totaling 7776 women.

The analysis of the concentration of vitamin D (25OHD) was determined mainly by the ELISA methods <sup>31,34,37,38,39,40,41</sup> and radioimmunoassay <sup>32,35,36,42,43,44</sup>. Other methods used were receptor binding assay<sup>33</sup> and chemiluminescence <sup>30,45,46</sup> (Table 2). As for anemia, hemoglobin levels were measured by blood cell count or HemoCue®.

The studies differed in terms of the gestational period for biochemical tests. One study conducted examinations in the first trimester <sup>36</sup>, two in the third trimester <sup>35,44</sup> and one conducted examinations in the three trimesters<sup>43</sup>. Five studies performed dosages in the second and third trimesters <sup>32,33,38,39,40</sup> and two studies performed the sample collection in the first and second trimesters <sup>31,41</sup>. The others performed the exams according to the time of enrollment for the study, which may occur in the first, second or third trimesters <sup>30,34,37,42,45,46</sup>.

The concentration of vitamin D during pregnancy was classified differently in the studies included in this systematic review: nine studies classified vitamin D as sufficient and deficient <sup>31,33,35,37,38,41,42,43,44</sup> and eight studies as sufficient, insufficient and deficient <sup>30,32,34,36,39,40,45,46</sup>. Furthermore, studies used different concentration values to classify vitamin D categories: five studies classified vitamin D deficiency as a concentration < 30nmol/L <sup>30,31,33,36,38</sup>, one as < 12ng/ml <sup>35</sup>; four as < 20ng/ml <sup>36,42,43,44</sup>, one as 37,5 nmol/L <sup>32</sup>, five as < 50 nmol/L <sup>34, 37,39,40,46</sup> and one as < 75 nmol/L<sup>41</sup>. Regarding the classification of vitamin D insufficiency, three studies considered insufficiency as a vitamin D concentration < 50 nmol/L <sup>30,32,36</sup>, four as < 75 nmol/L <sup>34,39,49,46</sup> and one study used the cut-off point < 30ng/ml to define vitamin D insufficiency <sup>45</sup>.

### **Assessment of the methodological quality of the included studies**

According to NOS, among the eleven cohorts selected for systematic review, one showed high methodological quality<sup>42</sup>, six showed moderate methodological quality <sup>31,32,33,40,41,44</sup> and four cohorts obtained low methodological quality <sup>34,38,39,43</sup>. As for case-control studies, two showed high methodological quality <sup>36,37</sup> (Table 3).

According to JBI, two cross-sectional studies assessed showed high methodological quality <sup>30,46</sup> and one obtained a low score <sup>45</sup> (Table 4).

A perfect agreement in the assessment of the quality of the articles was reached among the reviewers (kappa = 1.0).

## Principal results

From the eleven assessed cohorts, three identified a correlation between low levels of vitamin D and low levels of maternal hemoglobina<sup>38,43,44</sup>. Two cohorts did not assess the association between vitamin D deficiency and anemia<sup>31,41</sup>. Bhowmik et al. (2019)<sup>31</sup> found in their work a prevalence of anemia of 19.5% and vitamin D deficiency of 46.4%. In the study by Riaz et al. (2018)<sup>41</sup> anemia was present in 79.0% of the sample and vitamin D deficiency was found in 44.0% of pregnant women. A cohort pointed out the low hemoglobin concentration as a predictor for vitamin D deficiency in pregnant women<sup>32</sup>.

A cohort<sup>39</sup> did not find an association between vitamin D deficiency and anemia, but pointed out that in women with vitamin D deficiency, anemia tends to accentuate over the gestational quarters. However, this finding differed from two studies<sup>33,42</sup>. The first, found a positive association between maternal vitamin D and hemoglobin levels, highlighting that vitamin D deficiency implies a greater risk for iron insufficiency<sup>33</sup>; the second, demonstrated that maternal vitamin D deficiency increases the risk of anemia by 87.0%<sup>42</sup>. In a later study, Judistiani et al (2019)<sup>40</sup> found a prevalence of hypovitaminosis D of 96.06% and observed a higher prevalence of anemia among pregnant women with vitamin D insufficiency.

All assessed case-control studies associated vitamin D deficiency with the occurrence of anemia in pregnant women<sup>35,36,37</sup>. From these, two studies found that women with a 25(OH)D deficiency during pregnancy have a 74% and 81% higher chance of developing anemia, respectively<sup>36,37</sup>.

Among the three cross-sectional studies listed, only one highlighted an association between vitamin D insufficiency and anemia in pregnant women (OR 1.53; 95% CI 0.99-2.35, p:0.056)<sup>30</sup>. Two studies did not find an association between vitamin D deficiency and anemia<sup>45,46</sup>. In summary, from the seventeen studies included in this systematic review, twelve demonstrated an association between vitamin D deficiency and anemia in pregnant women.

## Meta-Analysis Results

The association between vitamin D deficiency in pregnant women and anemia was assessed using 8 studies, of which 4 were cohort studies<sup>33,39,42,44</sup>, 2 case-control studies<sup>36,37</sup> e 2 and 2 cross-sectional studies<sup>30,46</sup>. The meta-analysis included 6530 women and revealed a

61.0% increase in the chance of anemia among women with vitamin D deficiency during pregnancy (OR 1.61; 95% CI 1.41-1.83;  $p=0.05$ ;  $I^2 = 48\%$ ) (Figure 2).

## DISCUSSION

Seventeen articles that assessed vitamin D deficiency and anemia during pregnancy were systematically reviewed. This review demonstrates that vitamin D deficiency can be considered a risk factor for anemia during pregnancy.

According to a systematic review with ten studies, which investigated vitamin D deficiency and anemia, through clinical trials and cross-sectional studies in which vitamin D deficiency secondary to iron deficiency was assessed, there is a possibility of an association between vitamin D levels and iron<sup>47</sup>. In a systematic review with meta-analysis including seven observational studies, with different populations, a 64% increase in the risk of anemia was observed among individuals with vitamin D deficiency<sup>19</sup>.

Randomized clinical trials have assessed the relationship between vitamin D deficiency and anemia in pregnant women<sup>15,48</sup>. In one study, vitamin D supplementation was performed in women during the first trimester of gestation, with 1000IU/day of 25(OH)D, however there was no change in hepcidin and in the markers of iron status<sup>15</sup>. In another, there was vitamin D supplementation (1000 IU/day) in pregnant women with iron deficiency anemia and vitamin D deficiency, simultaneously. The authors observed an increase in serum vitamin D levels and in iron markers, however, they did not find a significant difference in hemoglobin levels<sup>48</sup>.

Vitamin D and iron deficiencies are common during pregnancy. The biological plausibility of the association between vitamin D deficiency and anemia is found in the evidence that vitamin D concentrations are inversely associated with hepcidin concentrations and directly associated with hemoglobin and iron concentrations<sup>17</sup>. Hepcidin is a peptide (hormone) that regulates systemic iron homeostasis, that is, it controls plasma iron concentrations and the distribution of the mineral in tissues<sup>18</sup> by controlling the levels of iron absorption by enterocytes, in the duodenum and in the mobilization of iron by the hepatic parenchyma and macrophages<sup>49</sup>.

The absorption and recycling of iron is under the control of the hepcidin-ferroportin axis in macrophages, which is regulated by vitamin D. The anti-inflammatory effect of calcitriol can regulate the expression of mRNA in the levels of hepcidin<sup>17</sup>. When hepcidin levels are increased, iron is retained in the enterocytes or macrophages and soon becomes

unavailable for the production of red blood cells. If the hepcidin is reduced, the iron absorbed in the enterocytes or stored in the macrophages is mobilized for circulation <sup>49</sup>. In healthy pregnant women, reduced hepcidin levels are expected in the second and third trimesters to ensure an increase in the supply of iron to the circulation, both by the greater absorption of iron and by the release of iron from the stores<sup>18</sup>.

The main problems identified in the studies included in this systematic review with meta-analysis refer to the lack of data on hemoglobin concentrations between groups exposed and not exposed to vitamin D deficiency, since most studies had a hypothesis and objective related to other outcomes; the adoption of different categories for classifying vitamin D concentrations, which makes comparability between studies difficult; and the use of different parameters to diagnose anemia (hemoglobin, ferritin and serum iron). In addition, several studies did not present measures of association about the relationship between vitamin D and anemia during pregnancy or sufficient data for its calculation, which made it impossible to conduct a meta-analysis with a larger number of studies.

It is observed in the studies that there is a disagreement regarding the cutoff points adopted to define vitamin D deficiency. The nomenclature used to classify vitamin status varies significantly (insufficient, intermediate, hypovitaminosis, deficient), making it difficult the estimates of epidemiological studies <sup>50,51</sup>.

There was no consensus in the studies regarding the gestational age to make the diagnosis of anemia. Most studies adopted the hemoglobin criterion <11g/dl as anemia. According to Breymann (2015)<sup>52</sup>, hemoglobin values below 10.5 g/dl already characterize anemia regardless of gestational age. According to Means (2020)<sup>49</sup> in a recent review, highlights that anemia in pregnancy can be defined by the hemoglobin concentration below 11 g/dL in the first trimester or below 10 g/dL in the second and third trimesters.

Regarding anemia, this outcome was present at the beginning of two cohorts included in this review <sup>39,40</sup> and in one, it was an eligibility criterion for inclusion in the cohort <sup>38</sup>. These factors favor the introduction of selection bias and may result in spurious findings.

### **Limitations and strengths**

This systematic review presents some limitations. Most of the studies selected for this systematic review were cohort studies, allowing the assessment of the phenomenon of interest (anemia), however, there was no information in the studies on the use of iron supplements, which could underestimate the outcome under investigation, configuring an information bias.

The large proportion of studies conducted in Asian countries may have influenced the findings regarding vitamin D deficiency. According to a review article, there is a high prevalence of vitamin D deficiency in South Asian countries such as India, Pakistan, Sri Lanka and Bangladesh, especially affecting children and pregnant women <sup>53</sup>. Among the factors associated with the higher prevalence of vitamin D deficiency in these populations, are restricted sun exposure, dietary patterns and the lack of food fortification.

An important limitation is the possibility of selection bias, since most studies used volunteers to compose the sample and did not explain the sample calculation. Adopting this criterion would guarantee representativeness to respond to the objective and minimize the chance of obtaining spurious associations. Another potential limitation is the memory bias due to self-reported information obtained in studies that conducted interviews or self-reports.

It was found that most of the selected studies had moderate or low methodological quality. In addition, there was an insufficient description of the methodologies used in the studies and the absence of confusion adjustment in most of the studies that performed regression. Only six cohort articles <sup>31,33,38,40,42,44</sup> listed the potential confounders. It should also be noted that some studies did not use anemia as the main outcome of the study but presented this data to characterize the population. There is still a possibility that some studies were not included in this review because they did not report data related to anemia in the title or abstract.

The small number of studies included in the meta-analysis limited the possibility of analyzing the risk of publication bias through the funnel plot. However, it is noteworthy that the interpretation of the graph asymmetry is subjective, and interpretation errors may occur <sup>54</sup>.

Despite these limitations, our review is a comprehensive review of the scientific literature about vitamin D deficiency and anemia in pregnant women. The strengths also include the use of validated instruments for assessing the methodological quality of works, such as NOS and JBI. In addition, contact was made with the authors of the articles to obtain sufficient data to perform the meta-analysis.

To minimize the information bias, another positive aspect was the use of original studies with information on exposure and outcome obtained through biochemical tests, which guarantees greater reliability in the face of self-reported information.

## CONCLUSION

The present systematic review demonstrated an association between vitamin D deficiency and anemia in pregnant women. However, considering the reduced number of studies included, it is considered that the clinical evidence on the subject is still limited. Therefore, further studies are needed to elucidate the issue under investigation.

The relationship between vitamin D deficiency and anemia in pregnant women can be better understood through studies with a more robust sample and analytical methods, designed to test the relationship between these events. Thus, advances in the methodological quality of the studies are expected, with a view to improving the scientific evidence on vitamin D and the occurrence of anemia in pregnant women.

## REFERENCES

1. 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;96(7):1911–30.
2. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144(PART A):138-145.
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(5): 429.e1-429.e9.
4. Roth DE, Leung M, Mesfin E, Qamar H, Watterworth J, Papp E. Vitamin D supplementation during pregnancy: state of the evidence from a systematic review of randomised trials. *BMJ.* 2017;359: j5237.
5. Holick, MF. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine.* 2007; 357 (3):266-281.
6. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: A worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(4):1080-1086.
7. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, 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):976-989.
8. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane database of systematic reviews.* 2016: 1.
9. Lucisano S, Di Mauro E, Montalto G, Cernaro V, Buemi M, Santoro D. Vitamin D and anemia. *Journal of Renal Nutrition.* 2014; 24(1): 61-62.

10. WHO. World Health Organization. Anaemia. Disponível em: [http://www.who.int/health-topics/anaemia#tab=tab\\_1](http://www.who.int/health-topics/anaemia#tab=tab_1). Acesso em 18 de abril de 2021.
11. WHO. World Health Organization. Prevalence of anaemia in pregnant women. <https://apps.who.int/gho/data/view.main.ANAEMIAWOMENPWREG>. Acesso em 18 de abril de abril de 2021.
12. Miranda VIA, Santos IS, Silveira MFD, Silveira MPT, Pizzol TDSD, Bertoldi AD. Validade do autorrelato de anemia e do uso terapêutico de sais de ferro durante a gestação: coorte de nascimentos de 2015 de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 2018; 34 (6): e00125517.
13. Jung J, Rahman MM, Rahman MS, Swe KT, Islam MR, Rahman MO, Akter S. Effects of hemoglobin levels during pregnancy on adverse maternal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1450(1):69-82.
14. Gernand AD, Klebanoff MA, Simhan HN, Bodnar LM. Maternal vitamin D status, prolonged labor, cesarean delivery and instrumental delivery in an era with a low cesarean rate. *Journal of Perinatology*. 2015; 35 (1): 23-28.
15. Braithwaite VS, Crozier SR, D'angelo S, Prentice A, Cooper C, Harvey NC, et al. The effect of vitamin D supplementation on hepcidin, iron status, and inflammation in pregnant women in the United Kingdom. *Nutrients*. 2019;11(1).
16. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolismo*. 2008; 4 (2): 80-90.
17. Zughailer SM, Alvarez JA, Sloan JH, Konrad RJ, Tangpricha V. The role of vitamin D in regulating the iron-hepcidin-ferroportin axis in monocytes. *J Clin Transl Endocrinol*. 2014;1(1): e19-e25.
18. Fisher AL, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(C):1567S-1574S.
19. Liu T, Zhong S, Liu L, et al. Vitamin D deficiency and the risk of anemia: A meta-analysis of observational studies. *Ren Fail*. 2015;37(6):929-934.
20. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic reviews*. 2015; 4(1): 1-9.
21. Pohl S, Zobel J, Moffat A. Extended Boolean retrieval for systematic biomedical reviews. *Proceedings of the Thirty-Third Australasian Conferenc on Computer Science*. 2010; 102: 117–126.
22. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic reviews*. 2016; 5(1): 1-10.

23. Wells GA, Shea B, O'Connell DA, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2012.
24. Munn Z, Moola S, Lisy K, Riitano D, Tufanaru C. Systematic reviews of prevalence and incidence. *Joanna Briggs Institute reviewer's manual*. Adelaide, South Australia: The Joanna Briggs Institute. 2017; 5.1-5.5.
25. Azevedo YJD, Ledesma ALL, Pereira LV, Oliveira CA, Bahmad Junior, F. Vestibular implant: does it really work? A systematic review. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2019; 85(6):788-798.
26. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *British Medical Journal*. 2003; 327(7414): 557–560.
27. McHugh ML. Interrater reliability: The kappa statistic. *Biochemia Medica*. 2012; 22 (3): 276–282.
28. Higgins, JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 6.1 ed. [S.l.]: *Cochrane*, 2020.
29. Balduzzi S, Rucker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: A practical tutorial. *Evidence-Based Mental Health*. 2019; 22(4): 153–160.
30. Ahmed F, Khosravi-Boroujeni H, Khan MR, Roy AK, Ragib R. Prevalence and predictors of vitamin d deficiency and insufficiency among pregnant rural women in Bangladesh. *Nutrients*. 2021; 13(2):1-16.
31. Bhowmik B, Siddique T, Majumder A, et al. Maternal BMI and nutritional status in early pregnancy and its impact on neonatal outcomes at birth in Bangladesh. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):1-14.
32. Davis LMG, Chang SC, Mancini J, Nathanson MS, Witter FR, O'Brien KO. Vitamin D Insufficiency is Prevalent among Pregnant African American Adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010; 23 (1): 45-52.
33. Thomas CE, Guillet R, Queenan RA, et al. Vitamin D status is inversely associated with anemia and serum erythropoietin during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(5):1088-1095.
34. Abo Ragab HM, Barakat E, Abdulla O. Gestational iron deficiency anemia is not simply a consequence of iron deficiency: an observational study for confounders. *International Journal of Advanced Research*. 2018; 6(5): 404-414.
35. Marei E, Gad A, Maghraby D. Vitamin D Assessment In Iron Deficiency Anemic Pregnant Women and Their Newborn Compared to Controls. *Egypt J Radiat Sci Appl*. 2017;0(0):0-0.
36. Liao X, Xian Y, Song G, Yu Z, Wei L, Jin J, et al. Correlation between vitamin D concentration and gestational anemia. *Xi'na jiao tong da xue xue bao. Yi xue ban*. 2019; 5:819.

37. Yuan Y, Cai Z, Dai Y, et al. Association of Maternal Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations with Risk of Gestational Anemia. *Cell Physiol Biochem*. 2017;43(4):1526-1532.
38. Basutkar RS, Eipe T, Tsundue T, Perumal D, Ponnusankar S. Reduced Vitamin D levels and Iron Deficiency Anaemia in Pregnant Women: An Evolving Correlation. *J Young Pharm*. 2018;11(1):92-96.
39. Judistiani RTD, Gumilang L, Nirmala AS, Irianti S, Wirhana D, Permana I, et al. Association of colecalciferol, ferritin and anemia among pregnant women: Result from cohort study on Vitamin D status and its impact during pregnancy and childhood in Indonesia. *Anemia*. 2018; 2018: 1-6.
40. Judistiani RTD, Madjid TH, Irianti S, Natalia YA, Indrati AR, Ghozali M, et al. Association of first trimester maternal vitamin D, ferritin and hemoglobin level with third trimester fetal biometry: result from cohort study on vitamin D status and its impact during pregnancy and childhood in Indonesia. *BMC pregnancy and childbirth*. 2019; 19(1).
41. Riaz M, Shaikh F, Fawwad A, et al. Maternal Nutrition during Early Pregnancy and Cardiometabolic Status of Neonates at Birth. *J Diabetes Res*. 2018; 2018:7382946.
42. Bener A, Al-Hamaq AO, Saleh NM. Association between vitamin d insufficiency and adverse pregnancy outcome: Global comparisons. *Int J Womens Health*. 2013;5(1):523-531.
43. Takaoka N, Nishida K, Sairenchi T, et al. Changes in vitamin D status considering hemodilution factors in Japanese pregnant women according to trimester: A longitudinal survey. *PLoS One*. 2020;15(10): e0239954.
44. Park S-H. Maternal Anemia and Vitamin D deficiency: associations with neonatal hemoglobin levels and the vitamin D status. *Perinatology*. 2017;28(1):4.
45. Gaffer AA, Rayis DA, Elhuseein OG, Adam I. Vitamin D status in Sudanese pregnant women: A cross-sectional study. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2019;113(9):569-571.
46. Pereira-Santos M, Queiroz Carvalho G, David Couto R, Barbosa dos Santos D, MarluCIA Oliveira A. Vitamin D deficiency and associated factors among pregnant women of a sunny city in Northeast of Brazil. *Clin Nutr ESPEN*. 2018;23: 240-244.
47. Azizi-Soleiman F, Vafa M, Abiri B, Safavi M. Effects of iron on vitamin D metabolism: A systematic review. *Int J Prev Med*. 2016;7(1).
48. Basutkar RS, Eipe T, Perumal D, et al. Effect of daily oral supplementation of vitamin D3 in iron and 25 hydroxyvitamin d deficient pregnant women: A randomized placebo-controlled study. *Lat Am J Pharm*. 2020;39(2):318-330.
49. Means RT. Iron deficiency and iron deficiency anemia: Implications and impact in pregnancy, fetal development, and early childhood parameters. *Nutrients*. 2020;12(2).

50. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal sérum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2013; 346 (7902): 1- 14.
51. Harvey NC, Holroyd C, Ntani G, Javaid K, Cooper P, Moon R, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2014; 18(45): 1-190.
52. Breyman C. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Semin Hematol*. 2015;52(4):339-347.
53. Akhtar, S. Vitamin D Status in South Asian Populations – Risks and Opportunities. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2016; 56 (11): 1925–1940.
54. Sterne JAC, Harbord RM. Funnel Plots in Meta-analysis. *The Stata Journal: Promoting communications on statistics and Stata*. 2004; 4 (2): 127–141.

**TABLES****Table 1.** Inclusion criteria of the studies, according to the PECOS structure

---

<b>Population</b>	Pregnant women
<b>Exposure</b>	Vitamin D deficiency (25OHD $\leq$ 20 ng/ml or $<$ 50nmol/L)
<b>Comparison</b>	Vitamin D sufficiency (25OHD $>$ 20 ng/ml or $>$ 50nmol/L)
<b>Outcome</b>	Anemia (Hb $<$ 11mg/dl)
<b>Study design</b>	Observational studies (cross-sectional, case-control and cohort)

---

**Table 2.** Main characteristics of the studies included in the systematic review.

Authors	Year	Country	Study design	Sample	Age	Vitamin D deficiency/insufficiency	Vitamin D measurement	Vitamin D classification	Anemia	Main results
<b>Basutkar et al</b>	2019	Índia	Prospective cohort	101	23,20 ± 2,30	Deficiency: 100% (101)	ELISA	Deficiency: < 30nmol/L	100% (101)	Correlation between vitamin D deficiency and anemia (r: 0,496, p = 0,001)
<b>Bhowmik et al</b>	2019	Bangladesh	Prospective cohort	498	20,00 ± 2,60	Deficiency:46,4% (231)	ELISA	Deficiency: < 30nmol/L	19,5% (97)	Did not analyse the association between vitamin D and anemia
<b>Davis et al</b>	2010	EUA	Prospective cohort	80	16,45 ± 1,06	Insufficiency: 46,2% (37) Deficiency: 21,2%(17)	Radioimmunoassay	Insufficiency: < 20 ng/mL (50 nmol/L) Deficiency: < 15 ng/mL (37.5 nmol/L)	1st trimester 15,3%(12) 2nd trimester 59,21%(45)	-
<b>Judistiani et al</b>	2018	Indonésia	Prospective cohort	200	28,38 ± 5,90	Insufficiency: 21%(42) Deficiency: 75,5%(151)	ELISA	Insufficiency: < 30 ng/mL (75 nmol/L) Deficiency: < 20 ng/mL (50 nmol/L)	7,5%(15)	RR for anemia in the 3rd trimester among pregnant women with vitamin D deficiency / insufficiency in the 1st trimester (2.96; 95% CI 0.36–24.63)
<b>Judistiani et al</b>	2019	Indonésia	Prospective cohort	203	28,78 ± 5,82	Insufficiency: 21% (43) Deficiency: 75%(152)	ELISA	Insufficiency: < 30 ng/mL (75 nmol/L) Deficiency: < 20 ng/mL (50 nmol/L)	7,4%(15)	Did not analyse the association between vitamin D and anemia
<b>Riaz et al</b>	2018	Paquistão	Prospective cohort	301	24,78 ± 4,89	Deficiency: 88,4% (266)	ELISA	Deficiency: < 30 ng/mL(75 nmol/L)	79% (237)	Did not analyse the association between vitamin D and anemia
<b>Thomas et al</b>	2015	EUA	Prospective cohort	158	17,10 ± 1,10	Deficiency: 10,3% (16) middle of pregnancy 59,2% (23) final	Receptor binding assay	Deficiency: < 30 nmol/L	2nd trimester 8,6% (10) Final 15,8% (22)	Positive association between maternal vitamin D and hemoglobin levels

<b>Liao et al</b>	2019	China	Case-control	1149	Cases: 28.0±5.2  Controls: 28.0±5.2	Deficiency/ insufficiency: 63,9%(734) Sufficiency: 36,1%(415)	Radioimmunoassay	Severe deficiency < 30 nmol/L Deficiency 30 a 50 nmol/L Insufficiency 50 a 75 nmol/L Sufficiency > 75nmol/L	33,3%(383)	Women with vitamin D deficiency have a 74% higher risk of developing anemia (OR 1.74; CI 1.27-2.38)
<b>Gaffer et al</b>	2019	Sudão	Cross-sectional	180	27.7	Deficiency: 93,9% (169) Insufficiency: 3,33% (6) Suficiency: 0,55 % (1)	Chemiluminescence immunoassay	Deficiency: < 20 ng/ml Insufficiency: 21 - 29ng/ml Sufficiency: ≥ 30 ng/ml	65%(117)	There was no correlation between vitamin D deficiency and anemia (r = 0.001, p = 0.999)
<b>Ahmed et al</b>	2021	Bangladesh	Cross-sectional	515	23,6 ± 4,8	Deficiency: 17,3% (89) Insufficiency: 47,2% (243) Suficiency: 35,5% (183)	Chemiluminescence immunoassay	Deficiency: < 30nmol/L Insufficiency: 30 a 50 nmol/L Sufficiency: ≥ 50 nmol/L	34,2%(176)	Vitamin D insufficiency associated with anemia (OR 1.53 (0.99-2.35) p = 0.056
<b>Santos et al</b>	2017	Brasil	Cross-sectional	190	-	Deficiency: 14,2%(27) Insufficiency:44,8% (85) Suficiency: 41%(78)	Chemiluminescence	Deficiency: < 50nmol/L Insufficiency: ≥ 50 a 75 nmol/L Sufficiency: ≥ 75 mmol	22,4%(41)	Did not find an association between vitamin D deficiency and anemia
<b>Yuan et al</b>	2017	China	Case-control	2325	Cases: 28.9 ± 3.5 Controls 29.0 ± 3.2	Cases: Deficiency: 72,8%(564) Sufficiency: 27,2%( 211)  Controls: Deficiency: 60,8%(942) Sufficiency: 39,2% (608)	Immunoenzymatic assay	Deficiency: < 50 nmol/L Sufficiency: ≥ 50 nmol/L	33,3%(775)	Vitamin D <50nmol higher risk for anemia (OR 1.81; 1.45 - 2.24)
<b>Abo Ragab et al</b>	2018	Egito	Prospective cohort	88	28.1±2.7	Deficiency: 72,7% (64) Insufficiency: 19,3% (17) Suficiency: 8% (7)	ELISA	Deficiency: < 50nmol/L Insufficiency: ≥ 50 a 75 nmol/L	19,3%(17)	Negative correlation between anemia and vitamin D deficiency (r: - 0.388; p = 0.0008)

								Sufficiency: $\geq$ 75 mmol		
<b>Marei et al</b>	2017	Egito	Case-control	40	Cases 26.72 $\pm$ 3.9 Controls 26.87 $\pm$ 4.1	Unclear	Radioimmunoassay	Deficiency: < 12 ng/ml Sufficiency > 20ng/ml	62,5%(25)	Correlation between vitamin D deficiency and iron deficiency anemia in pregnant women (p <0.001)
<b>Bener et al</b>	2013	Qatar	Prospective cohort	1873	-	Deficiency: 48,4%(907) Suficiency: 51,6% (966)	Radioimmunoassay	Severe deficiency < 10 ng/ml Moderate deficiency 10-19 ng/ml Mild Deficiency 20-29 ng/ml Sufficiency: 30-80 ng//ml	11,5%(216)	Vitamin D deficiency increases the risk of anemia (OR 1.87, IC 1.32–2.63; p 0.001)
<b>Takaoka et al</b>	2020	Japão	Prospective cohort	46	31.0 (18–40)	<u>1st trimester:</u> Deficiency: 91,3%(42) Suficiency: 8,7%(4)  <u>2nd trimester:</u> Deficiency: 100%(46) Suficiency: 0  <u>3rd trimester:</u> Deficiency: 95,6%(44) Suficiency: 4,4%(2)	Radioimmunoassay	Deficiency: < 20 ng/ml Sufficiency: $\geq$ 20 ng/ml	-	Correlation between vitamin D levels and hemoglobin in the 3rd trimester (p <0.001)
<b>Park</b>	2017	Korea	Retrospective cohort	120	32 $\pm$ 5	Deficiency: 70,8%(85) Suficiency: 29,2%(35)	Radioimmunoassay	Deficiency: < 20 ng/ml Sufficiency: $\geq$ 20 ng/ml	31,7%(38)	Lower levels of vit D in anemic women (p <0.001). Maternal Hb levels are positively correlated to vit.D (r: 0.426; p <0.001)

**Table 3.** Quality assessment using Newcastle-Ottawa quality assessment scale for the studies included in the systematic review.

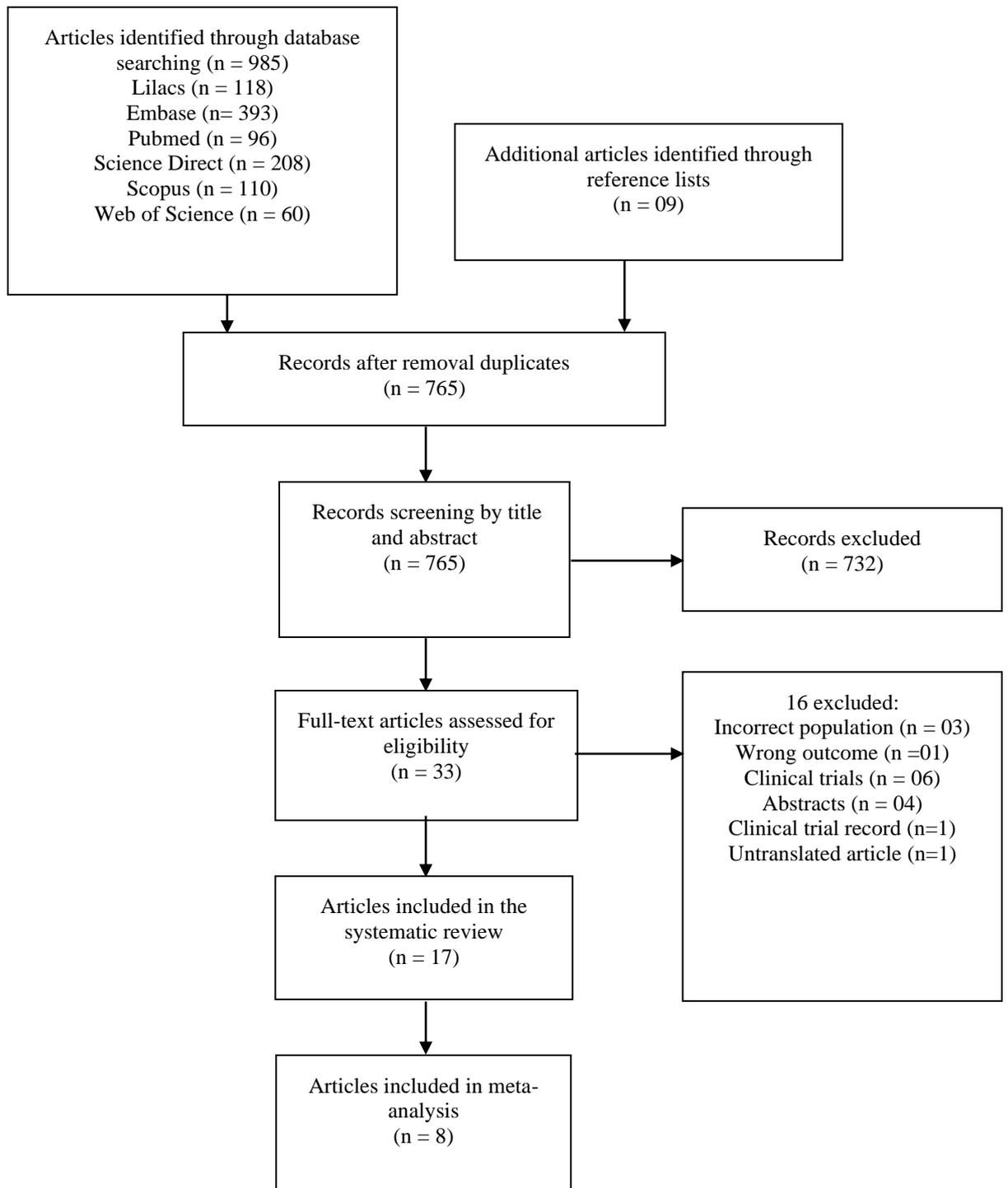
Study	Domain			Score	Overall judgement
	Selection	Comparability	Outcome		
Basutkar et al (2018)	**		**	4	Low
Bhowmik et al (2019)	****		**	6	Moderate
Davis et al (2010)	***	*	**	6	Moderate
Judistiani et al (2018)	**		**	4	Low
Judistiani et al (2019)	***	**	**	7	Moderate
Riaz et al (2018)	****		**	6	Moderate
Thomas et al (2015)	***	*	**	6	Moderate
Bener et al (2013)	****	**	***	9	High
Park (2017)	***	*	***	7	Moderate
Abo Ragab et al (2018)	**		***	5	Low
Takaoka et al (2020)	**		***	5	Low
Yuan et al (2017)	***	**	***	8	High
Marei et al (2017)	**		**	4	Low
Liao et al 2019	***	**	***	8	High

**Table 4.** Quality assessment using JBI critical appraisal checklist for analytical cross-sectional studies included in the systematic review.

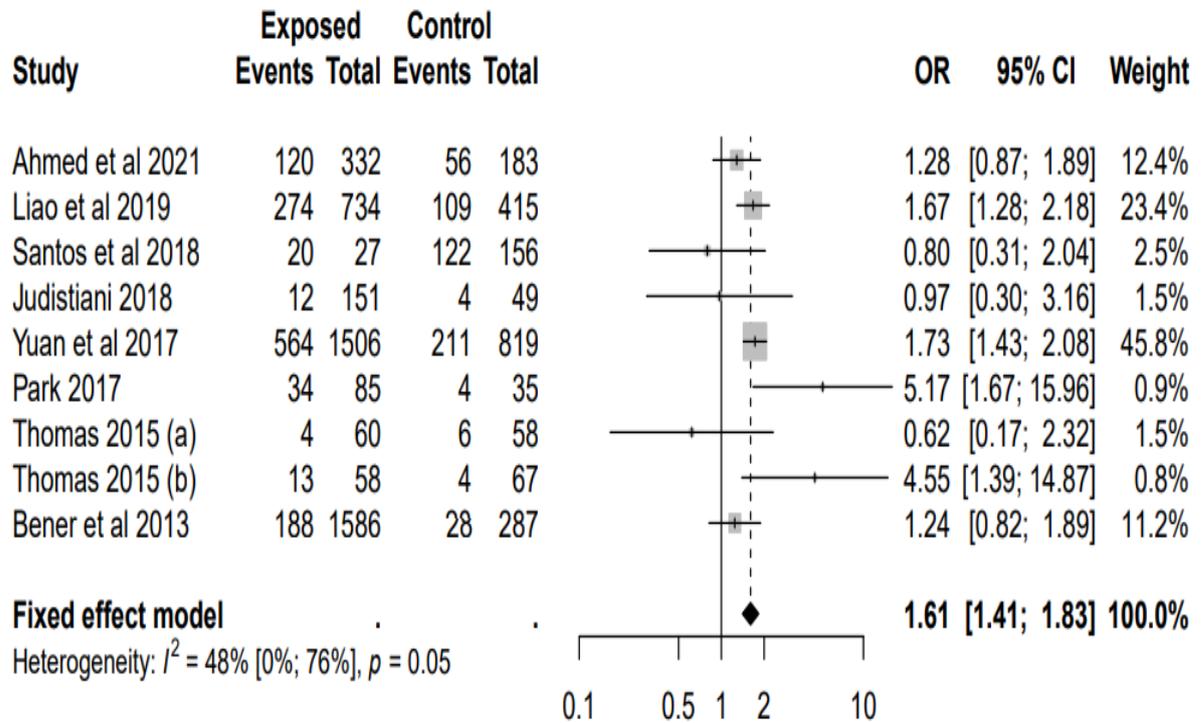
<b>JBI critical appraisal checklist for analytical cross-sectional studies</b>										
<b>Study</b>	<b>Q1</b>	<b>Q2</b>	<b>Q3</b>	<b>Q4</b>	<b>Q5</b>	<b>Q6</b>	<b>Q7</b>	<b>Q8</b>	<b>Score</b>	<b>Overall judgment</b>
<b>Santos et al (2018)</b>	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	100%	High
<b>Ahmed et al (2021)</b>	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	100%	High
<b>Gaffer et al (2019)</b>	Y	Y	Y	N	NA	N	N	N	37,5%	Low

*Abbreviations:* Y: yes; N: no; NA: not applicable.

## FIGURES



**Figure 1.** Flowchart of the selection process of the articles included in the systematic review.



**Figure 2.** Association between vitamin D deficiency in pregnant women and anemia. Thomas 2015 (a): middle of pregnancy; Thomas 2015 (b): final of pregnancy.

**APÊNDICE 2.** Estratégia de busca nas bases de dados para revisão sistemática.

Database	Search strategy	Items found
<b>PubMed</b>	((("Pregnant Woman"[All Fields] OR ("pregnant women"[MeSH Terms] OR ("pregnant"[All Fields] AND "women"[All Fields]) OR "pregnant women"[All Fields] OR ("woman"[All Fields] AND "pregnant"[All Fields]))) OR "Women, Pregnant"[All Fields]) OR "Pregnancy"[All Fields]) AND (("Vitamin D"[All Fields] OR "Vitamin D Deficiency"[All Fields]) OR "Cholecalciferol"[All Fields]) AND (("Anemia, Iron-Deficiency"[All Fields] OR "Hemoglobin*"[All Fields]) OR ("anaemia"[All Fields] OR "anemia"[MeSH Terms] OR "anemia"[All Fields])) AND "humans"[MeSH Terms])	96
<b>SCOPUS</b>	#1: TITLE-ABS-KEY("Pregnant Woman" OR "Pregnancy") AND ("Vitamin D Deficiency") AND ("Iron Deficiency") #2: TITLE-ABS-KEY("Pregnant Woman" OR "Pregnancy") AND ("Vitamin D Deficiency") AND ("Hemoglobin*") #3: TITLE-ABS-KEY("Pregnant Woman" OR "Pregnancy") AND ("Vitamin D") AND ("Hemoglobin*") AND ("human*") #4: TITLE-ABS-KEY("Pregnant Woman" OR "Pregnancy") AND ("Vitamin D") AND ("Iron-Deficiency") AND (human*) #5: (TITLE-ABS-KEY("Pregnant Woman" OR "Pregnancy") AND ("Vitamin D Deficiency") AND ("Iron Deficiency")) AND (TITLE-ABS-KEY("Pregnant Woman" OR "Pregnancy") AND ("Vitamin D Deficiency") AND ("Hemoglobin*")) AND (TITLE-ABS-KEY("Pregnant Woman" OR "Pregnancy") AND ("Vitamin D") AND ("Hemoglobin*") AND ("human*")) AND (TITLE-ABS-KEY("Pregnant Woman" OR "Pregnancy") AND ("Vitamin D") AND ("Iron-Deficiency") AND (human*))	110
<b>Web of Science</b>	#1: TS=("Pregnancy" AND "Vitamin D Deficiency" AND "Hemoglobin*") #2: TS=("Pregnancy" AND "Vitamin D Deficiency" AND "Iron Deficiency") #3: TS=("Pregnancy" AND "Vitamin D" AND "Hemoglobin*" AND "human*") #4: TS=("Pregnancy" AND "Vitamin D" AND "Iron-Deficiency" AND "human*") #5: TS=("Pregnant Women" AND "Vitamin D" AND "Iron-Deficiency") #6: TS=("Pregnant Women" AND "Vitamin D Deficiency" AND "Hemoglobin*") #7: #6 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1	60
<b>ScienceDirect</b>	("Pregnant Woman" OR "Pregnancy") AND ("Vitamin D" OR "Vitamin D Deficiency" OR "Cholecalciferol") AND ("iron deficiency anaemias") AND (human)	208
<b>BVS (Lilacs)</b>	tw:((tw:(pregnant women)) OR (tw:(mujeres embarazadas)) OR (tw:(gestantes)) AND (tw:(vitamin d)) OR (tw:(vitamina d)) AND (tw:(anemia, iron-deficiency)) OR (tw:(anemia ferropénica)) OR (tw:(anemia ferropriva))) AND (db:("LILACS" OR "IBECS" OR "CUMED" OR "SOF" OR "BDENF" OR "BINACIS"))	118
<b>EMBASE</b>	#1: 'pregnancy'/exp AND 'vitamin d deficiency'/exp AND 'anemia'/exp #2: 'pregnancy'/exp AND 'vitamin d'/exp AND 'anemia'/exp #3: 'pregnancy'/exp AND 'vitamin d'/exp AND 'iron deficiency anemia'/exp #4: 'pregnancy'/exp AND 'vitamin d deficiency'/exp AND 'iron deficiency anemia'/exp #5: 'pregnancy'/exp AND 'vitamin d deficiency'/exp AND 'iron deficiency'/exp #6: 'pregnancy'/exp AND 'vitamin d'/exp AND 'iron deficiency'/exp #7: 'pregnancy'/exp AND 'vitamin d'/exp AND 'hemoglobin'/exp #8: 'pregnancy'/exp AND 'vitamin d deficiency'/exp AND 'hemoglobin'/exp #9: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	393
<b>Total</b>		<b>985</b>