

Faculdades Integradas de Patos  
Curso de Medicina  
v. 3, n. 1, jan./mar 2018, p.956-964  
ISSN: 2448-1394



## USO DE VITAMINA D PARA PREMATUROS

### USE OF VITAMIN D FOR PREMATURES

Ana Paula Melo Araújo  
Faculdades Integradas de Patos – FIP - Patos – Paraíba - Brasil  
[aanapmelo@gmail.com](mailto:aanapmelo@gmail.com)

Ívina Gomes de Lucena  
Faculdades Integradas de Patos – FIP - Patos – Paraíba – Brasil  
[ivinaglucena@otlook.com](mailto:ivinaglucena@otlook.com)

José Lucas Vicente dos Santos  
Faculdades Integradas de Patos – FIP - Patos – Paraíba - Brasil  
[Joselucas.10@hotmail.com](mailto:Joselucas.10@hotmail.com)

Milena Nunes Alves de Sousa  
Faculdades Integradas de Patos – FIP - Patos – Paraíba - Brasil  
[minualsa@hotmail.com](mailto:minualsa@hotmail.com)

Umberto Marinho de Lima Júnior  
Faculdades Integradas de Patos – FIP - Patos – Paraíba - Brasil  
[umbertojunior@fiponline.edu.br](mailto:umbertojunior@fiponline.edu.br)

## RESUMO

**Objetivo:** Demonstrar os benefícios do uso de vitamina D em prematuros, bem como os malefícios decorrentes de superdosagens.

**Métodos:** foi realizada uma revisão bibliográfica em que foram utilizados como fontes livros e artigos disponibilizados pelas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), Medical Publisher (PUBMED) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

**Resultados:** O uso de vitamina D tem mostrado uma resposta positiva, trazendo inúmeros benefícios para o metabolismo ósseo e sistêmico de neonatos pré-termos. No entanto, dosagens excessivas de vitamina D podem causar intoxicação, com iatrogenias irreversíveis. Apesar da quantidade de novos estudos sobre esse tema, a dosagem ideal de vitamina D para prematuros ainda permanece desconhecida.

**Conclusões:** A vitamina D apresenta inúmeros benefícios para o organismo humano, sendo um dos grandes reguladores da homeostase. Tanto a deficiência, quanto o aumento significativo dos níveis séricos da vitamina D em prematuros podem desencadear diversos malefícios para o neonato pré-termo. Ainda não se sabe a dosagem ideal para suplementação para prematuros, mas é imperativo que mais estudos sejam feitos para evitar a morbimortalidade de pré-termos que apresentam deficiência desta vitamina.

**Palavras-chave:** Vitamina D. Prematuros. Deficiência.

## ABSTRACT

**Objective:** To demonstrate the benefits of using vitamin D in preterm infants, as well as the harmful effects of overdoses.

**Methods:** a bibliographic review was carried out in which books and articles made available by Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Medical Publisher (PUBMED) and Virtual Health Library (VHL) were used as sources.

**Results:** The use of vitamin D has shown a positive response, bringing innumerable benefits to the bone and systemic metabolism of preterm neonates. However, excessive dosages of vitamin D can cause intoxication, with irreversible iatrogenies. Despite the amount of new studies on this subject, still the optimal vitamin D dosage for premature infants remains unknown.

**Conclusions:** Vitamin D has numerous benefits for the human body, being one of the great regulators of homeostasis. Both deficiency and a significant increase in serum vitamin D levels in preterm infants can trigger several maladies for the preterm neonate. It is not yet known the ideal dosage for supplementation for premature infants, but it is imperative that more studies are done to avoid the morbimortality of preterm infants who are deficient in this vitamin.

**Key words:** Vitamin D. Premature. Deficiency.

## Introdução

O parto prematuro pode ser definido como a ocorrência do nascimento da criança antes da maturidade fetal, ou seja, quando o nascimento ocorre antes de 37 semanas de gestação, contadas a partir do primeiro dia do último período menstrual.<sup>1</sup> Durante o período gestacional ocorre a transferência de nutrientes da mãe para o feto, e crianças prematuras deixam de receber muitos desses nutrientes, em decorrência de seu nascimento precoce, dentre eles a vitamina D.<sup>2</sup>

A vitamina D, também conhecida como colecalciferol, é uma vitamina lipossolúvel derivada do colesterol que possui funções endócrinas, parácrinas e autócrinas. Ela é conhecida por proporcionar o fortalecimento de ossos e dentes por meio da regulação do metabolismo do fósforo e do cálcio. Além disso, ela apresenta também importante papel anti-inflamatório, anti-infeccioso, anticancerígeno, protetor cardiovascular e cerebral, dentre inúmeros outros que ainda estão em estudo.<sup>3</sup>

Foi comprovado que os níveis de vitamina D neonatal (cerca de 50 a 70%), tanto em recém-nascidos termos quanto em pré-terms, dependem dos níveis de vitamina D materno. Na população de bebês nascidos prematuramente, a deficiência dessa vitamina pode levar à doença óssea da prematuridade, também conhecida como raquitismo da prematuridade, osteopenia da prematuridade ou doença osteometabólica da prematuridade. Essa condição pode atingir até 55% das crianças com peso inferior a mil gramas.<sup>2</sup>

Neonatos prematuros tem maior chance de desenvolver deficiência de vitamina D (concentração de vitamina D inferior a 20ng/ml) em comparação a lactentes em termo porque perdem a transferência tardia (nas últimas semanas da gestação) de nutrientes

da mãe para o feto, dentre eles o da vitamina D. Além disso, os neonatos prematuros também correm risco de apresentar baixos níveis de vitamina D por causa da alta prevalência de deficiência de vitamina D na gravidez, da falta de exposição ao sol durante o período de hospitalização e da dificuldade de garantir uma nutrição enteral adequada.<sup>4</sup>

Nessa mesma população, a deficiência de vitamina D também pode aumentar as chances de infecções do trato respiratório e o desenvolvimento de morbidades respiratórias crônicas, como a síndrome do desconforto respiratório e a displasia broncopulmonar, bem como favorece convulsões e a deficiência do crescimento. Devido a isso, há a recomendação da suplementação neonatal de Vitamina D.<sup>2</sup>

Em relação ao consumo de alimentos e ao uso de medicamentos suplementados com vitamina D, vale comentar que eles aumentaram significativamente nas últimas décadas devido ao surgimento de novos estudos científicos comprovando a sua eficácia no tratamento de prematuros com hipovitaminose D, e à programas de campanha e conscientização. Apesar do uso tão amplo de suplementos artificiais de vitamina D, níveis séricos de 25-hidroxicoalciferol nem sempre refletem a quantidade de vitamina d que está sendo absorvida. Em contraste com a exposição prolongada e segura à luz solar, o consumo desproporcional de suplementos de vitamina D gerar intoxicação por vitamina D, mesmo sem que a criança desenvolva hipervitaminosidade D.<sup>5</sup>

No entanto, tal intoxicação também ter como causa a elevação dos níveis séricos neonatais de vitamina D, desencadeando patologias como hipercalcemia, hipercalcúria e nefrocalcinose. Apesar disso, ainda não existe um consenso sobre as quantidades ideais que devem ser administradas em recém-nascidos pré-termos carentes de vitamina D.<sup>3</sup>

Tendo essas informações em vista, o objetivo desse estudo, desenvolvido como atividade da Liga Acadêmica de Pediatria das Faculdades Integradas de Patos (LAPFIP), é demonstrar os benefícios do uso de vitamina D em prematuros, bem como os malefícios decorrentes de superdosagens.

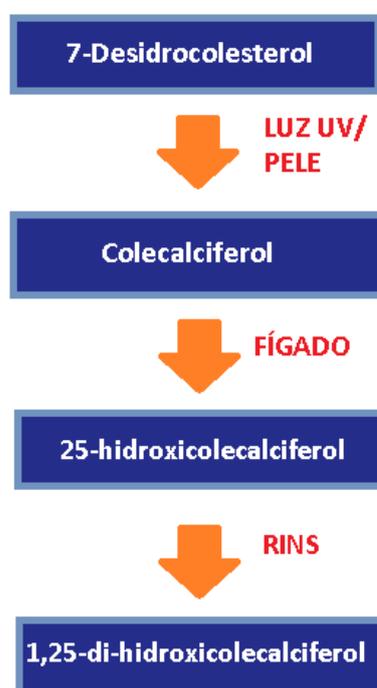
### **Vitamina D: síntese, mecanismos de ação e prescrição**

A vitamina D é um hormônio solúvel em gordura e é considerada como um dos grandes reguladores do metabolismo do fosfato e do cálcio, mediante promoção da mineralização óssea por meio do aumento dos níveis séricos de cálcio e fósforo para que esses minerais possam ser depositados na matriz óssea do osso em formação.<sup>5</sup>

O calciferol pode ser obtido através da sua ingestão na dieta, muito comum em produtos lácteos (origem animal, Colecalciferol) e grãos integrais (ergocalciferol ou vitamina D2) de origem vegetal, ou através de suplementação. Ele também é sintetizado

na pele a partir de exposição solar segura, onde ocorrerá a conversão do 7-desidrocolesterol. Entretanto, durante o período fetal a única fonte de Vitamina D é a Vitamina D materna, o que implica dizer que baixos níveis de vitamina D durante a gestação podem ter como consequência um neonato com hipovitaminose D.<sup>5</sup>

Durante sua síntese, o colecalciferol é inicialmente inativo, até ser sucessivamente hidroxilado e atingir a sua forma ativa, sendo que essas hidroxilações são reguladas por mecanismos de retroalimentação negativa. Sua primeira hidroxilação ocorrerá no fígado para formar o 25-hidroxicolecalciferol, que também é inativo. Já a sua segunda hidroxilação ocorrerá nos rins, onde se transformará em 1,25-di-hidroxicolecalciferol (Calcitriol) que é sua forma ativa, também chamada de vitamina D3 ativa e ele será degradado pela enzima 24-hidroxilase. A regulação da síntese da vitamina D (demonstrada na figura 1) vai ocorrer de acordo com os níveis de cálcio no organismo.<sup>6</sup>



**Figura 1: As transformações da vitamina D.**  
**Fonte: Própria autoria, 2017.**

A primeira abordagem em relação às funções da vitamina D3 será a sua ação no lúmen intestinal, onde ela proporciona o aumento da absorção de fosfato e cálcio, através da indução da síntese de calbindina D-28K, que é uma proteína dependente de vitamina D e atua como proteína ligadora de cálcio. O 1,25-di-hidroxicolecalciferol também age nos rins, estimulando a reabsorção de cálcio e fosfato, e nos ossos,

estimulando osteoclastos no processo de remodelação óssea, tendo ação sinérgica com o paratormônio.<sup>6</sup>

Os efeitos parácrinos e endócrinos da vitamina D influenciam principalmente a homeostase do organismo, afetando diretamente processos de proliferação celular. Então a hipovitaminose D, por sua vez, pode contribuir para a formação de neoplasias malignas e para o envelhecimento acelerado.<sup>5</sup>

Além dessas funções, estudos em animais<sup>7</sup> já demonstraram efeitos substanciais positivos da vitamina D na proliferação de pneumócitos tipo II, na proliferação de fibroblastos e, conseqüentemente, na síntese de líquido surfactante. A vitamina D pode desempenhar um papel na embriogênese, no crescimento e na diferenciação celular, incluindo desenvolvimento pulmonar, e na regulação da maturação do pulmão fetal, pois ela possui propriedades anti-inflamatórias e modula o crescimento pulmonar.<sup>4</sup>

Devido à descoberta de receptores para vitamina D na maioria tecidos e células, novas funções foram encontradas, havendo uma ampliação da visão da comunidade científica sobre suas ações, que também incluem a regulação da proliferação celular, apoptose e angiogênese. Portanto a deficiência dessa substância pode acarretar inúmeras complicações sistêmicas.<sup>2</sup>

Como a vitamina D é transferida para o feto principalmente durante o terceiro trimestre gestacional, os recém nascidos prematuros nascem com menores quantidades de vitamina D, possuindo mais chances de apresentar comorbidades e até altas chances de mortalidade.<sup>6</sup>

Quanto à sua prescrição, a Academia Americana de Pediatria (AAP) recomenda uma dose de 200-400 UI de vitamina D por dia para recém-nascidos prematuros, já a Sociedade Européia de Gastroenterologia Pediátrica Hepatologia e Nutrição (ESPGHAN) recomenda 800-1000 IU diárias. Entretanto, a dose exata a ser administrada em bebês pré-termos ainda está em estudo, não havendo, portanto, um consenso sobre ela.<sup>6</sup>

### **Benefícios do uso de vitamina D em prematuros**

É protocolo padrão em recém-nascidos prematuros a suplementação com vitamina D para evitar hipovitaminose D e as possíveis morbidades advindas dela. Essa conduta proporciona ao neonato inúmeros benefícios, dos quais o mais conhecido é o fortalecimento de ossos e dentes. Como já foi comentado anteriormente, a vitamina D estimula uma maior absorção do cálcio no intestino, e, posteriormente, sua deposição na matriz óssea, buscando assegurar um bom desenvolvimento para a criança.<sup>2</sup>

Outro benefício, que ainda está sendo estudado, é a capacidade da vitamina D de ser moduladora da resposta imune e inflamatória. Isso ocorre porque, embora o rim seja o principal local de produção calcitriol, muitos outros tipos de células diferentes,

incluindo células imunes e inflamatórias, podem produzir localmente o 1,25-dihidroxicolecalciferol e, além disso, essas mesmas células tem expressão de receptor nuclear para Vitamina D e, portanto, o calcitriol acaba por modular uma variedade de funções celulares, tendo uma ação anti-inflamatória.<sup>9</sup>

Arelada a essa função, foi descoberto recentemente que a vitamina D também possui relação com o crescimento pulmonar, pois ela age em pneumócitos tipo II, células responsáveis pela produção de líquido surfactante, que reduz a tensão superficial pulmonar. O calcitriol aumenta a proliferação dessas células, contribuindo para a maturação pulmonar do recém-nascido prematuro e reduzindo as chances de futuras patologias como a displasia broncopulmonar (DBP). Por isso, existem muitas comparações entre o aparecimento dessa doença ligada à deficiência de vitamina D materna. No entanto, o real impacto do calcitriol no desenvolvimento precoce do pulmão e na redução de sintomas da DBP ainda é um campo de pesquisa emergente.<sup>12</sup>

Então se sabe que a vitamina D é importante mediadora de um grande número de processos fisiológicos como a mineralização óssea, respostas imunológicas e desenvolvimento pulmonar precoce.<sup>8</sup> Estudos recentes demonstraram que a hipovitaminose D pode predispor a um aumento no risco da criança apresentar raquitismo, disfunção imune, asma, diabetes tipo 1 e infecções virais no trato respiratório durante a infância.<sup>13-16</sup>

Além disso, estima-se também que níveis inadequados de vitamina D no sangue do cordão umbilical estão associados à queda no sistema imune e à prevalência de doenças e infecções respiratórias graves no primeiro ano de vida, assim como uma redução da densidade óssea durante a infância.<sup>17</sup> Em relação ao controle homeostático da vitamina D no organismo, sabe-se que ela atua nos processos de proliferação celular, contribuindo para a apoptose celular. Devido a isso, a hipovitaminose D tem sido constantemente associada ao aparecimento de processos neoplásicos, bem como ao envelhecimento precoce que anteriormente era associado a exposição à luz solar descontrolada.<sup>5</sup>

Tais benefícios demonstram que é a suplementação de vitamina D é muito necessária, porém é fundamental que exista constante avaliação dos níveis de vitamina D em neonatos pré-termos, para verificar se as doses que estão sendo aplicadas atendem às necessidades da criança.<sup>4</sup>

### **Malefícios causados pela intoxicação por vitamina D em prematuros**

Durante muito tempo foram exploradas as consequências da hipovitaminose D. Porém, um aumento descontrolado dos níveis sérios de vitamina D também podem gerar danos e alguns destes podem ser irreversíveis.<sup>9</sup>

Por mais que a suplementação de vitamina D seja benéfica e considerada segura, seu consumo prolongado pode induzir hipercalcemia, hipercalcúria e hiperfosfatemia, que são considerados os sinais iniciais de intoxicação por vitamina D. Essa desregulação de cálcio e fósforo, induzida por essa exógena suplementação de vitamina D, pode levar a danos em tecidos e órgãos, mesmo sem que o bebê desenvolva a hipervitaminose D.<sup>5</sup>

A vitamina D2 exógena (origem vegetal) é considerada menos biodisponível que a vitamina D3, mas ela também pode contribuir para o processo de intoxicação por vitamina D quando consumida em excesso, pois ela também pode sofrer o processo de hidroxilação no fígado.<sup>10</sup>

É importante comentar que, devido à rigidez do controle homeostático de cálcio e fosfato do organismo, quando a hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia é aparente logo após a suplementação de vitamina D, compreende-se que o processo de danos nos tecidos e órgãos já pode ter sido iniciado<sup>5</sup>, pois estudos recentes descobriram a presença da enzima 1-alfa-hidroxilase em outros tecidos além dos rins, contribuindo para aumento dos níveis séricos de cálcio.<sup>10</sup>

As patologias relacionadas com aumentos séricos de vitamina D podem ser analisadas por duas vertentes, seja por ocorrer hidroxilação extra-renal, seja pela insuficiência da degradação do 1,25-di-hidroxicolecalciferol pela 24-hidroxilase. Esse aumento de vitamina D pode desencadear hipercalcemia e esta, por sua vez, pode contribuir para alguns processos patológicos.<sup>11</sup>

Esses processos são a hipercalcúria e a hiperfosfatúria, ambos decorrentes de hipercalcemia e hiperfosfatemia, onde os rins tentarão excretar a maior quantidade de cálcio e fosfato possível, mas ainda assim, boa parte desses íons será absorvida pelo parênquima renal, havendo deposição de cálcio e fosfato, e posteriormente, a nefrocalcinose, em razão de processos de calcificação. Outro processo patológico que pode ocorrer é a acidose metabólica, devido ao fato ao caráter básico desses íons.<sup>12</sup> Essas complicações em bebês pré-termos podem levar a óbito.<sup>3</sup>

Por isso, como ainda não existe uma dosagem ideal de vitamina D para neonatos prematuros, é imperativo que o médico atente sempre para os sinais iniciais de intoxicação por vitamina D, tais quais hipercalcúria, hiperfosfatúria e hipercalcemia, para que assim complicações mais severas e irreversíveis possam ser evitadas.<sup>5</sup>

## **Conclusão**

Diante do exposto, pode-se compreender que a vitamina D deve ser usada em neonatos pré-termos devido à tendência natural deles de apresentar hipovitaminose D e uma série de patologias associadas. O colecalciferol apresenta inúmeras funções no

organismo humano, trazendo inúmeros benefícios como o fortalecimento de ossos e dentes, a maturação pulmonar, melhor resposta imunológica, homeostase, dentre outros que ainda estão em estudo.

Contudo, por mais que o colecalciferol seja extremamente benéfico, é necessário haver um monitoriamento rígido de todos os prematuros submetidos a essa suplementação para evitar o aparecimento de outras morbidades, pois ainda não existe clareza acerca da dosagem ideal de vitamina D para pré-termos, e um aumento significativo dos níveis séricos da vitamina D em prematuros pode trazer malefícios, com algumas complicações mais graves como a nefrocalcinose.

É fundamental que estudos voltados para a posologia ideal da suplementação de vitamina D para recém-nascidos pré-termos sejam feitos, para que haja diminuição da morbimortalidade por insuficiência ou por excesso dessa vitamina.

## Referências

- 1- Almeida AC, Jesus ACP, Lima PFT, Araújo MFM, Araújo TM Fatores de risco maternos para prematuridade em uma maternidade pública de Imperatriz-MA, Rev Gaúcha Enferm, 2012 jun; 33 (2) : 86-94
- 2- Koiodziejczyk A, Borszewska-kornacka MK, Seliga-Siwecka J Monitored supplementation of Vitamin D in preterm infants (MOSVID trial): study protocol for a randomised controlled trial, Trials, 2017 set; 18 (1) : 1-8 . Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-017-2141-y>.
- 3- Vierge M, Laborie S, Bertholet-Thomas A, Carlier M-C, Picaud J-C, Claris O et al. Intoxication néonatale à la vitamine D chez des anciens prématurés : une série de 16 cas, Archives de Pédiatrie, 2017 set; 24 (9) : 817-24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2017.06.016>.
- 4- Hegazy AMET, Shinkar DM, Mohamed NR, Gaber HA Association between serum 25 (OH) vitamin D level at birth and respiratory morbidities among preterm neonates, The Journal Of Maternal-fetal & Neonatal Medicine, 2017 jul; (1) : 1-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2017.1350162>.
- 5- Razzaque, MS Can adverse effects of excessive vitamin D supplementation occur without developing hypervitaminosis D? Journal Of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 2017 jul; 10 (7) : 1-20.
- 6- Constanzo LS Fisiologia Endócrina In; Constanzo LS Fisiologia, 2014; 9 : 383-446.
- 7- Sakurai R, Shin E, Fonseca S, Sakurai T, Litonjua AA and Weiss ST. (1 $\alpha$ , 25(OH)2D3 and its 3-epimer promote rat lung alveolar epithelial-mesenchymal interactions and inhibit lipofibroblast apoptosis. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2009; 297: L496-L505.

- 8- Mathur NB, Saini A, Mishra TK .. Assessment of Adequacy of Supplementation of Vitamin D in Very Low Birth Weight Preterm Neonates: A Randomized Controlled Trial, *Journal Of Tropical Pediatrics*, 2016 jun; 62 (6) : 1-7.
- 9- Colotta F, jansson B, Bonelli F Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D, *Journal Of Autoimmunity*, 2017 jul; 81 (1) : 1-20.
- 10- Inda Filho AJ, Melamed ML Vitamin D and Kidney Disease. What we know and what we do not know, *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 2013; 35 (4) : 323-31.
- 11- Raya BA, Koren I, Bader D, Kugelman A, Borenstein-Levin L, Riskin A Transient Hypercalcemia in Preterm Infants: Insights Into Natural History and Laboratory Evaluation, *Global Pediatric Health*, 2014 Jan; 1 : 1-4.
- 12- Joung KE, Burris HH, Vam Marter LJ, McElrath TF, Michael Z, Tabatabai P et al. Vitamin D and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Journal Of Perinatology*, 2016 jul; 36 (1) : 878-82.
- 13- Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2008;93(6):512-7
- 14- Camargo Jr CA, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, Kleinman K, Gillman MW. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(3):788-95.
- 15- Marjamaki L, Niinisto S, Kenward MG, Uusitalo L, Uusitalo U, Ovaskainen ML, Kronberg-Kippila C, Simell O, Veijola R, Ilonen J, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of advanced beta cell autoimmunity and type 1 diabetes in offspring. *Diabetologia*. 2010;53(8):1599-607
- 16- Nguyen TM, Guillozo H, Marin L, Tordet C, Koite S, Garabedian M. Evidence for a vitamin D paracrine system regulating maturation of developing rat lung epithelium. *Am J Physiol*. 1996;271(3 Pt 1):L392-9.
- 17- Cho SY, Park Hk, Lee HJ Efficacy and safety of early supplementation with 800 IU of vitamin D in very preterm infants followed by underlying levels of vitamin D at birth, *Italian Journal of Pediatrics*, 2017 may; 43 (1) : 1-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13052-017-0361-0>.