

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Nutrição

Ana Carolina Silva de Sena - 017084

Ingrid Felippello Gomes - 017452

Júlia Maria Godoy - 017078

Luana Sakuda - 017346

Marcela Falqueiro Bertolasi - 017103

EPIGENÉTICA NA GESTAÇÃO: IMPORTÂNCIA DA VITAMINA D

São Paulo

2023

Ana Carolina Silva de Sena - 017084

Ingrid Felippello Gomes - 017452

Júlia Maria Godoy - 017078

Luana Sakuda - 017346

Marcela Falqueiro Bertolasi - 017103

EPIGENÉTICA NA GESTAÇÃO: IMPORTÂNCIA DA VITAMINA D

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Nutrição do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Prof^a. Deise Cristina Oliva Caramico Favero, como requisito parcial para obtenção do título de Nutricionista.

São Paulo

2023

Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo

Epigenética na gestação importância da vitamina D / Ana Carolina Silva de Sena... [et al.]. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2023.

44 p.

Orientação de Deise Cristina Oliva Caramico Favero.

Trabalho de Conclusão de Curso de Nutrição (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2023.

1. Epigenômica 2. Gravidez 3. Vitamina D I. Sena, Ana Carolina Silva de II. Gomes, Ingrid Felippello III. Godoy, Júlia Maria IV. Sakuda, Luana V. Bertolasi, Marcela Falqueiro VI. Favero, Deise Cristina Oliva Caramico VII. Centro Universitário São Camilo VIII. Título

CDD: 573.21

Ana Carolina Silva de Sena - 017084

Ingrid Felippello Gomes - 017452

Júlia Maria Godoy - 017078

Luana Sakuda - 017346

Marcela Falqueiro Bertolasi – 017103

EPIGENÉTICA NA GESTAÇÃO: IMPORTÂNCIA DA VITAMINA D

Prof^a. Orientadora

Prof^a. Deise Cristina Oliva Caramico Favero

Prof^o. Examinador

(Inserir nome)

Prof^a. Examinador

(Inserir nome)

Prof^a. Examinador

(Inserir nome)

DEDICATÓRIA

Às nossas queridas famílias,

Este trabalho é dedicado a vocês, nossos pilares de força e fonte de amor e apoio. Em cada página escrita, em cada descoberta feita, em cada desafio superado, encontramos a inspiração na fé que depositaram em nós e na confiança que sempre nos deram.

Às vezes, a jornada foi árdua, mas vocês estiveram lá, segurando nossas mãos e nos impulsionando para frente, mesmo nos momentos de dúvida. Vocês nos ensinaram a importância da perseverança, da dedicação e do amor ao conhecimento.

Cada conquista nossa é também de vocês, pois cada passo dado foi moldado pela educação e os valores que nos transmitiram. É graças a vocês que alcançamos este marco em nossas vidas acadêmicas. Que este trabalho seja uma pequena forma de retribuir todo o amor, apoio e sacrifício que vocês dedicaram a nós ao longo dos anos.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de expressar nossa sincera gratidão a todos aqueles que tornaram possível a conclusão deste trabalho. Em primeiro lugar, queremos agradecer aos nossos familiares, que estiveram conosco durante todo esse percurso, nos apoiando incondicionalmente e nos incentivando a seguir em frente, mesmo nos momentos mais desafiadores.

Aos nossos amigos, que compreenderam as horas de ausência e a falta de disponibilidade devido às demandas do TCC, agradecemos por sua paciência, compreensão e apoio.

Aos nossos estimados professores, expressamos nossa gratidão pelos valiosos ensinamentos que nos proporcionaram ao longo de nossa jornada acadêmica. E, em especial, queremos dedicar nossos mais profundos agradecimentos à nossa orientadora, Deise Cristina Oliva Caramico Favero. Sua orientação, paciência e apoio foram essenciais para a realização deste trabalho.

RESUMO

Introdução: No âmbito da genética, a epigenética se destaca como um campo de estudo que investiga as modificações que controlam a expressão dos genes sem modificar a sequência do DNA em resposta ao ambiente externo. Nesse contexto, a disponibilidade de vitamina D surge como variável crucial que pode desencadear alterações epigenéticas, moldando não apenas a saúde materna e fetal imediata, mas também influenciando futuras gerações. A vitamina D é conhecida por seu papel no crescimento, desenvolvimento, absorção e metabolismo ósseo e observa-se cada vez mais correlações quando examinada em profundidade. O consumo de alimentos como peixes gordurosos, gema de ovo, fígado e cogumelos apesar de apresentarem em sua composição o colecalciferol, não é suficiente para garantir níveis adequados dessa vitamina no sangue, além da baixa exposição solar também contribuir para a hipovitaminose D, observada em 85% das gestantes no Brasil. **Objetivo:** Compreender a importância da vitamina D na modificação genética de células fetais e maternas, bem como explorar possíveis implicações clínicas. **Metodologia:** Foi feita uma revisão narrativa, com busca de artigos científicos nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science, publicados nos idiomas português e inglês, a partir de 2009. Foram empregados os operadores booleanos "AND" e "OR" para combinar as seguintes palavras-chave: "epigenetics" or "epigenetic modifications," "vitamin D" or "cholecalciferol," and "pregnancy" or "gestation" or "pregnancy complications." **Resultados:** Durante a gestação o feto em crescimento está sob influência de fatores endógenos e exógenos, que podem resultar em consequências em longo prazo no desenvolvimento da prole visto que, tem sido sugerido que até 200 genes podem ser regulados pela forma ativa da vitamina D (1,25 diidroxivitamina D), indicando seu papel altamente pleiotrópico. Essa vitamina está envolvida na regulação da proliferação celular, diferenciação, apoptose, função imune, participação na resposta inflamatória e manutenção da função de estabilidade do genoma. Sua deficiência ou insuficiência durante a gestação tem sido relacionada à pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, distúrbios na formação óssea, maior risco de necessidade de cesariana e parto prematuro. Desta forma, a suplementação de vitamina D na gestação em doses adequadas é extremamente importante para a prevenção de algumas complicações observadas durante a gravidez. **Conclusão:** A vitamina D é imprescindível para a prevenção de complicações durante a gestação e na prevenção de doenças futuras no indivíduo gerado. Devido à alta prevalência de hipovitaminose D no Brasil e no mundo, sua suplementação em doses adequadas é muito importante, podendo variar de acordo com a necessidade individual, condição de saúde e a região onde as grávidas residem, a fim de garantir os níveis plasmáticos ideais e evitar possíveis complicações que podem ocorrer durante a gravidez.

Palavras-chave: vitamina D; epigenética; gestação.

ABSTRACT

Introduction: In the field of genetics, epigenetics stands out as a study area that investigates modifications that control gene expression without altering the DNA sequence in response to the external environment. In this context, the availability of vitamin D emerges as a crucial variable that can trigger epigenetic changes, shaping not only immediate maternal and fetal health but also influencing future generations. Vitamin D is known for its role in growth, development, bone absorption, and metabolism, and more correlations are observed when examined in depth. The consumption of foods such as fatty fish, egg yolks, liver, and mushrooms, despite containing cholecalciferol in their composition, is not sufficient to ensure adequate levels of this vitamin in the blood. Additionally, low sun exposure also contributes to vitamin D deficiency, observed in 85% of pregnant women in Brazil. **Objective:** To understand the importance of vitamin D in the genetic modification of fetal and maternal cells, as well as to explore potential clinical implications. **Methodology:** Narrative review, with a search for scientific articles in the PubMed, Scopus, and Web of Science databases, published in Portuguese and English languages, from 2009 onwards. The boolean operators "AND" and "OR" were used to combine the following keywords: "epigenetics" or "epigenetic modifications," "vitamin D" or "cholecalciferol," and "pregnancy" or "gestation" or "pregnancy complications." **Results:** During pregnancy, the growing fetus is influenced by endogenous and exogenous factors that can result in long-term consequences in the offspring's development since it has been suggested that up to 200 genes may be regulated by the active form of vitamin D (1,25-dihydroxyvitamin D), indicating its highly pleiotropic role. This vitamin is involved in the regulation of cell proliferation, differentiation, apoptosis, immune function, participation in the inflammatory response, and maintenance of genome stability. Its deficiency or insufficiency during pregnancy has been linked to preeclampsia, gestational diabetes, bone formation disorders, a higher risk of cesarean section, and premature birth. Therefore, vitamin D supplementation during pregnancy in appropriate doses is extremely important for preventing some complications observed during pregnancy. **Conclusion:** Vitamin D is essential for preventing complications during pregnancy and future diseases in the individual generated. Due to the high prevalence of vitamin D deficiency in Brazil and worldwide, its supplementation in appropriate doses is crucial and can vary according to individual needs, health conditions, and the region where

pregnant women reside, in order to ensure ideal plasma levels and prevent potential complications that may occur during pregnancy.

Keywords: vitamin D; epigenetics; pregnancy.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 OBJETIVOS	15
2.1 OBJETIVO GERAL.....	15
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
3 METODOLOGIA.....	16
4 DESENVOLVIMENTO	17
4.1 A VITAMINA D.....	17
4.1.1 Fontes de vitamina D.....	18
5 IMPORTÂNCIA DA VITAMINA D NA GESTAÇÃO	20
5.1 VITAMINA D E A PLACENTA.....	22
5.2 DESENVOLVIMENTO ÓSSEO E VITAMINA D	24
5.3 VITAMINA D E SISTEMA IMUNE.....	26
5.4 VITAMINA D E OBESIDADE NA GESTAÇÃO	28
5.5 SÍNDROMES HIPERTENSIVAS ESPECÍFICAS DA GESTAÇÃO E VITAMINA D.....	30
5.6 DIABETES MELLITUS GESTACIONAL E VITAMINA D.....	32
6 RECOMENDAÇÕES NUTRICIONAIS DIÁRIAS.....	36
7 VITAMINA D E SUPLEMENTAÇÃO.....	38
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	40
9 CONCLUSÃO.....	41
REFERÊNCIAS	42

1 INTRODUÇÃO

A epigenética é um ramo da genética que trata das modificações que afetam a expressão dos genes sem alterar a sequência original do DNA (desoxirribonucleico). Estas alterações têm um impacto significativo em procedimentos como a embriogênese, a diferenciação celular, a inativação do cromossoma X e as interações entre DNA e proteínas. Os principais mecanismos de regulação epigenética incluem a metilação do DNA, a modificação das histonas (proteínas que servem para empacotar o DNA) e o papel do RNA não codificante. Quando o equilíbrio entre estes mecanismos é perturbado, pode aumentar a probabilidade de doenças (MAZUR; FRACZEK; TABARKIEWICZ, 2022). O status de vitamina D afeta o epigenoma de adultos não grávidas/não lactantes, o que pode ajudar a explicar as associações entre deficiência materna de vitamina D e complicações da gravidez (WAGNER; HOLLIS, 2018).

A vitamina D é um micronutriente lipossolúvel e pró-hormônio, fundamental para o desenvolvimento e crescimento corporal, além de ter funções na absorção, metabolismo e saúde óssea (WEI *et al.*, 2018) e importante para processos como a contração dos músculos, atividades do sistema nervoso e função celular (). Além disso, pode influenciar na saúde e crescimento placentário, tendo propriedades imunomoduladoras que ajudam a estabelecer uma resposta imune materna adequada, na prevenção de infecções, na regulação da produção de peptídeos antimicrobiano, na expressão de genes-alvo associados à implantação adequada da placenta e na produção de esteroides sexuais (GANGULY, 2018

O *Institute of Medicine* (IOM) definiu o status adequado de vitamina D como tendo concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D superiores a 50 nmol/L (ou 20 ng/mL) tanto na população em geral quanto em mulheres grávidas e lactantes. A deficiência e insuficiência de 25-hidroxivitamina D é um problema mundial, pois, menos de 50% da população mundial tem um nível sanguíneo adequado de vitamina D. Em mulheres grávidas a prevalência de insuficiência (25(OH)D < 50 nmol/L) e deficiência (25(OH)D < 25 nmol/L) variou de 46% para 87% e 9% para 79%, respectivamente (LUCCHETTA *et al.*, 2022). Estudos apontam que mulheres grávidas, neonatos e crianças são os grupos mais vulneráveis à deficiência desse nutriente, sendo um problema de saúde global (SABLOK *et al.*, 2015). Estudos

demonstram baixas concentrações de vitamina D em gestantes em todo o mundo, como em Southampton no Reino Unido, que indicou 31% com concentrações de 25(OH)D circulante inferior a 50 nmol/l e 18% com concentrações inferiores a 25 nmol/l. Em coortes asiáticas, a prevalência é ainda maior, possivelmente atingindo mais de 90%. Em revisão sistemática que incluiu mulheres grávidas e lactantes, foram encontradas baixas concentrações de vitamina D (menor que 50nmol/L) em 33% das gestantes nos EUA e 24% do Canada. Já na Europa a prevalência foi de 45% na Bélgica, 35% no Reino Unido, 44% na Holanda, 20% na Espanha e 77% na Alemanha. E concentrações menores que 30 nmoml/L foram encontradas na Bélgica, Inglaterra e Holanda (DE-REGIL, 2019). No Brasil, a deficiência atinge 28% da população e a insuficiência de vitamina D atinge 45%, chegando a 85% em gestantes, mesmo se tratando de um país tropical (LUCCHETTA *et al.*, 2022).

Durante a gestação, a deficiência materna pode aumentar o risco de pré-eclâmpsia, diabetes mellitus gestacional, comprometer o desenvolvimento ósseo fetal e aumentar a probabilidade de doenças autoimunes (DE-REGIL, 2019). Além disso, essa deficiência durante o período gestacional tem sido associada à alteração da metilação do DNA em células do sistema imunológico fetal, aumentando o risco de doenças alérgicas (DI COSTANZO *et al.*, 2022; MATSUI *et al.*, 2019).

Portanto, a deficiência de vitamina D materna durante a gravidez pode implicar em efeitos adversos para grávidas e fetos. Por isso, é fundamental que haja compreensão sobre o papel desse micronutriente nos mecanismos fisiológicos gerais bem como nos mecanismos envolvidos na regulação epigenética durante a gestação, para o desenvolvimento de estratégias capazes de prevenir os problemas no período gestacional e as doenças crônicas ao longo da vida influenciando a saúde materna e fetal a longo prazo.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Compreender os efeitos da vitamina D na modificação genética em células fetais e maternas, bem como explorar possíveis implicações clínicas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever os mecanismos fisiológicos da vitamina D e suas fontes alimentares;
- Investigar o papel dessa vitamina durante a gestação e na expressão gênica;
- Identificar possíveis implicações clínicas em decorrência da hipovitaminose D na gestação;
- Avaliar sua importância na saúde materna e do feto e na prevenção de doenças.

3 METODOLOGIA

Para a realização deste trabalho de revisão narrativa, foram utilizadas as seguintes bases de dados: *PubMed*, *Scopus* e *Web of Science*. As pesquisas foram realizadas usando os operadores booleanos "AND" e "OR", com as seguintes palavras-chave: ("epigenética" OR "modificações epigenéticas") AND ("vitamina D" OR "colecalfiferol") AND ("gestação" OR "gravidez" OR "complicações na gravidez").

Foram incluídos artigos publicados nos últimos 10 anos, escritos no idioma inglês e português, com foco em estudos realizados em seres humanos. Foram excluídos estudos que apresentaram baixa qualidade metodológica.

Os artigos foram selecionados a partir da leitura dos títulos, resumos e palavras-chave, e em seguida foram lidos na íntegra para avaliação da relevância e qualidade para a presente revisão.

Os dados foram extraídos dos artigos selecionados e organizados em tópicos, conforme a temática abordada. Os resultados foram analisados e apresentados de forma descritiva e crítica, com a finalidade de evidenciar as principais associações e relações entre epigenética, vitamina D e gestação.

Por fim, foi realizada discussão dos principais resultados encontrados na literatura, bem como das limitações dos estudos analisados e das perspectivas para futuras pesquisas nessa área.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 A VITAMINA D

A vitamina D é um pré-hormônio (BEHJAT SASAN *et al.*, 2017) e um nutriente solúvel em gordura com ações semelhantes aos esteroides no corpo e é essencial para a homeostase do cálcio e o metabolismo ósseo. Também está envolvida na função imunológica e no metabolismo da glicose, além de que, em baixos níveis, está associada ao risco aumentado de várias doenças crônicas não transmissíveis, incluindo diabetes, câncer, doenças cardiovasculares e esclerose múltipla (MCCOURT; O'SULLIVAN, 2022).

Existem duas estruturas, a vitamina D3 (colecalfiferol) e a vitamina D2 (ergocalciferol), ambas metabolizadas da mesma forma, passando por uma hidroxilação em duas etapas no fígado e nos rins para produzir 25-hidroxitamina D (25(OH)D) e depois 1,25-di-hidroxitamina D (MCCOURT; O'SULLIVAN, 2022). Na circulação sanguínea ela está ligada à proteína de ligação da vitamina D (DBP), que a transporta para o fígado, onde é convertida pela vitamina 25-hidroxilase em 25-hidroxitamina D [25OHD]. Essa forma é biologicamente inativa e deve ser convertida principalmente nos rins pela 25-hidroxitamina D-1alfa-hidroxilase na forma biologicamente ativa, 1,25-di-hidroxitamina D [1,25(OH)2D]. A presença de 1-alfa-hidroxilase em tecidos extrarrenais sugere que ela pode ter papel importante além do sistema músculo-esquelético (MITRI; PITTAS, 2014).

Para que ocorra a conversão da vitamina D em sua forma ativa, é necessário a exposição solar para a sua síntese, mais precisamente de raios ultravioletas B (UVB). Durante a exposição a esses raios UVB, o 7-desidrocolesterol na pele é convertido em pré-vitamina D3, que é imediatamente convertida em vitamina D3 por processo não enzimático dependente de calor (MITRI; PITTAS, 2014).

Tem sido sugerido que até 200 genes podem ser regulados pela forma ativa da vitamina D (1,25 diidroxitamina D), indicando seu papel altamente pleiotrópico. Além disso, relatórios de estudos sugeriram que a plausibilidade biológica da deficiência de vitamina D também está correlacionada com vários tipos de doenças crônicas, como diabetes, doenças cardiovasculares, câncer, tuberculose etc. Assim, uma criança que sofre de deficiência da vitamina D no início da vida torna-se mais suscetível a outros tipos de doenças ao longo da vida (SIDDIQEE *et al.*, 2022).

A conversão da vitamina D3 em 1,25-diidroxivitamina D3 (1,25(OH)D) é crucial para sua ação na regulação gênica. O receptor do fator de transcrição nuclear da vitamina D (VDR), ativado pelo ligante 1,25(OH)D, se liga a sítios genômicos próximos a seus genes-alvo e modula sua transcrição, podendo afetar diversos órgãos. Sua atuação em muitos órgãos, especialmente na placenta, ocorre por meio da regulação de genes-chave associados ao desenvolvimento (BEHJAT SANSAN *et al.*, 2017).

4.1.1 FONTES DE VITAMINA D

A vitamina D pode ser sintetizada endogenamente ou ingerida através da alimentação ou suplementos (MITRI; PITTAS, 2014). Apenas uma pequena parte de vitamina D advém de fontes alimentares. A maior parte, pelo menos 80%, é obtida primariamente pela formação da mesma pela exposição aos raios UVB (KARRAS *et al.*, 2016).

A ingestão dietética a partir de fontes naturais e o status de vitamina D são baixos em muitos países devido à variação sazonal da exposição aos raios UVB e ao fato de que poucos alimentos são naturalmente ricos nessa vitamina. O colecalciferol é encontrado em certos alimentos, como peixes gordurosos (salmão, atum, cavala), gema de ovo, fígado e cogumelos (MITRI; PITTAS, 2014). Além disso, o ergocalciferol é encontrado em alimentos fortificados com vitamina D, como leite, sucos e cereais (KARRAS *et al.*, 2016).

Outros fatores que comprometem a síntese endógena da vitamina D são a latitude, a estação do ano, a hora do dia, a poluição atmosférica, a melanina da pele, o uso de roupas que cobrem todo o corpo e o uso de protetor solar que pode dificultar a síntese de vitamina D3 a partir da exposição solar (KARRAS *et al.*, 2016). Por isso, a dieta também pode ser considerada importante fonte de vitamina D.

Como exposição solar adequada é uma das estratégias para melhorar a produção de vitamina D (MANSUR *et al.*, 2022), em algumas regiões, a exposição solar pode ser insuficiente para satisfazer suas necessidades, especialmente durante o inverno (KARRAS *et al.*, 2016). Assim, a fortificação de alimentos também é uma conduta eficaz para aumentar sua ingestão (MCCOURT; O'SULLIVAN, 2022).

Portanto, para aqueles que têm dificuldade em obter a quantidade adequada de vitamina D através da dieta e da exposição solar, os suplementos de vitamina D são uma opção (MITRI; PITTAS, 2014). No entanto, a suplementação excessiva de

vitamina D pode levar a toxicidade. Os sintomas relatados incluem distúrbios gastrointestinais, como diarreia, constipação, náusea e vômito. Outros sintomas são dores ósseas, sonolência, dores de cabeça contínuas, batimentos cardíacos irregulares, perda de apetite, dores musculares e articulares, aumento da diurese com micção frequente, especialmente à noite, sede excessiva, fraqueza, nervosismo, coceira e cálculos renais (esse último devido à hipercalcemia).

A fortificação generalizada de alimentos e bebidas com vitamina D de 1930 a 1950 nos Estados Unidos e na Europa levou a casos relatados de toxicidade. Já o excesso de exposição solar não levaria a toxicidade, visto que o excesso é degradado pela luz solar (ALSHHRANI; ALJOHANI, 2013).

5. IMPORTÂNCIA DA VITAMINA D NA GESTAÇÃO

Durante a gestação o feto em crescimento está sob influência de fatores endógenos e exógenos, que podem resultar em consequências em longo prazo no desenvolvimento da prole. Um desses fatores é o status materno de vitamina D, cuja deficiência ou insuficiência durante os estudos de gravidez tem sido relacionada à pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, distúrbios na formação óssea, maior risco de necessidade de cesariana e parto prematuro (KARRAS *et al.*, 2016).

Um estudo de campo randomizado estratificado realizado por Rostami *et al.* (2018) demonstrou a importância de realizar a triagem neonatal principalmente em mulheres com deficiência grave de vitamina D, podendo melhorar os níveis de 25(OH)D e diminuir suas complicações pela deficiência. O estudo foi realizado no Irã com 800 mulheres grávidas, em duas cidades foram selecionadas: Masjed-Soleyman (como braço de triagem) e Shushtar (como o de não triagem). As mulheres com deficiência moderada (10 a 20 ng/mL) e grave (<10 ng/mL) foram divididas aleatoriamente em quatro subgrupos e receberam suplementação até o parto. Embora a concentração materna mediana de 25(OH)D basal tenha sido semelhante nos grupos de triagem e não triagem [11 (7 a 16) ng/mL vs 11 (7 a 16) ng/mL;] foi significativamente maior no grupo de rastreamento comparado com o grupo não rastreamento no parto [21 (18 a 25) ng/mL versus 11 (7 a 18) ng/mL]. Após a suplementação, 2,7% das mulheres no local de triagem atingiram níveis de 25(OH)D >30 ng/mL, enquanto nenhum aumento >30 ng/mL foi observado no local sem triagem. Foi possível descobrir que com essa intervenção houve diminuição do

diabetes mellitus gestacional em 50% em mulheres com 25(OH)D <20 ng/mL e que a suplementação diminuiu o risco de parto prematuro em até 40%. Visto que a vitamina D fornece respostas imunes e antibacterianas inatas nas células da placenta, supõe-se que a vitamina D reduza o risco de parto prematuro por meio de mecanismos anti-inflamatórios. Dessa forma, com esse estudo foi possível concluir a importância de realizar a triagem neonatal e de ter a suplementação como forma efetiva para tratar mulheres com deficiência de vitamina D e melhorar os resultados adversos em comparação com o local sem triagem (ROSTAMI *et al.*, 2018).

Durante o início da gestação os níveis de 1,25(OH)2D no plasma aumentou 2 vezes no início gravidez, em comparação com os valores pré-gravidez, atingindo um máximo no terceiro trimestre. Os níveis plasmáticos de 25(OH)D mudam apenas com ingestão ou síntese deficiente. O aumento da síntese de 1,25(OH)2D depende da aceleração da 1-hidroxilação nos rins maternos e nesse período as concentrações de 1,25(OH)D na circulação sistêmica materna e na placenta aumentam. No início da gravidez, a 25(OH)D atravessa a placenta da mãe para o feto, e o nível medido no sangue do cordão no nascimento depende do estado materno sendo em média 80% do valor da mãe. Se ela é deficiente, o mesmo ocorre com o feto. A placenta e os tecidos fetais expressam 1 α -hidroxilase levando à vitamina D bioativa na circulação fetal (MULLIGAN, 2010).

Os efeitos clássicos da deficiência dela durante a gravidez e em recém-nascidos são hipocalcemia tardia e raquitismo nutricional. Além disso, ela é conhecida por aumentar a imunidade inata, regulando a produção de peptídeos antimicrobianos, e vários estudos demonstraram que o status pré-natal dela desempenha um papel na suscetibilidade da prole a desenvolver asma mais tarde na vida (MANSUR *et al.*, 2022).

A vitamina D também está envolvida em muitos processos fisiológicos não clássicos, incluindo principalmente a regulação da proliferação celular, diferenciação, apoptose e função imune, participação na resposta inflamatória e manutenção da função de estabilidade do genoma (TAMBLYN *et al.*, 2015).

Outro fator importante durante a gestação influenciado pelos níveis maternos de vitamina D é a expressão gênica. Um estudo de coorte randomizado duplo-cego, realizado nos Estados Unidos com 30 gestantes que foram submetidas a dois tipos de tratamento com suplementação de vitamina D, um grupo recebendo 400UII (grupo de baixa dosagem), e outro de 4400UI (grupo de alta dosagem). Durante o estudo, os

pesquisadores realizaram uma análise longitudinal da expressão do genoma completo, identificando 5.839 genes diferencialmente expressos entre o primeiro e o terceiro trimestres. Esses genes foram agrupados em 14 módulos de coexpressão, dos quais dois mostraram correlação com os níveis maternos de vitamina D. Esses módulos estavam relacionados a processos imunológicos, reorganização da matriz extracelular e fatores de transcrição. Isso ressalta a influência da vitamina D nos perfis de expressão gênica durante a gravidez, indicando implicações significativas na saúde imunológica e alérgica das crianças no início da vida. Porém, ainda não foi elucidado se essas alterações nos níveis maternos de vitamina D impactam diretamente no desenvolvimento fetal (AL-GARAWI *et al.*, 2016).

Durante a gravidez, a atividade imunológica é rigidamente regulada para que a proteção antimicrobiana da mãe e do feto seja equilibrada com a necessidade de tolerância imunológica para prevenir a rejeição fetal. Entre as ações não clássicas da vitamina estão potentes efeitos imunomoduladores, incluindo indução de respostas antibacterianas e modulação de linfócitos T para suprimir a inflamação e promover a tolerogênese. Por isso, a vitamina D pode desempenhar papel fundamental na função imune decidual normal, promovendo respostas inatas à infecção, ao mesmo tempo em que previne uma superelaboração da imunidade adaptativa inflamatória (TAMBLYN *et al.*, 2015).

5.1 VITAMINA D E A PLACENTA

A placenta humana expressa todos os componentes para a sinalização da vitamina D e assim pode mediar as alterações observadas induzidas pela gravidez nos metabólitos maternos circulantes da vitamina D (PARK *et al.*, 2017). A transferência placentária de 25(OH)D é a principal fonte de vitamina D para o feto em desenvolvimento, e a sua insuficiência predispõe à pré-eclâmpsia, diabetes gestacional e infecções na mãe e predispõe a prole ao enfraquecimento ósseo, diabetes tipo I e asma (HE *et al.*, 2020).

Além disso, embora a extensão em que a placenta contribui para duplicar o 1,25(OH)₂D₃ circulantes em comparação com os rins ainda seja debatida, é confirmado em animais nefrectomizados que produziram 1,25(OH)₂ na placenta D₃ pode entrar na circulação materna (PARK *et al.*, 2017).

Por muitas décadas, pensou-se que o metabolismo de 25(OH)D₃ ocorresse apenas nos rins. No entanto, o metabolismo de 25(OH)D₃ foi demonstrado em muitos outros órgãos, incluindo o trato reprodutivo. 25(OH)D₃ e VDR (receptor de vitamina D) estão presentes em uma variedade de órgãos reprodutivos femininos, como glândulas pituitárias, hipotálamo, útero, ovidutos, ovários, glândulas mamárias e placenta. Ademais a vitamina D apoia o desenvolvimento e a função placentária, regulando o transporte de cálcio placentário e exercendo efeitos imunomoduladores, essenciais para a manutenção da gravidez (CYPRIAN *et al.*, 2019).

O ensaio randomizado controlado conduzido por He *et al.* (2020) testou se a insuficiência de 25(OH)D (≥ 32 ng/mL) modularia a estrutura e a função placentária in vivo em uma população de mulheres cujos filhos correm risco de asma infantil, e que a placenta a doença é mais comum em filhos que desenvolvem asma aos 3 anos de idade. Voluntárias grávidas em St. Louis, Missouri, coorte do Ensaio de Redução de Asma Antenatal com Vitamina D participaram de um estudo de caso-controle aninhado e consentiram para o estudo de placentas após o parto.

A ação da vitamina D pode influenciar a expressão gênica através de mecanismos como modulação de histonas e regulação de microRNAs. Foi realizada uma análise por Wang (2018) focada da expressão de mRNA placentário relacionada à formação de novos vasos sanguíneos, manutenção da gravidez e metabolismo da vitamina D em placentas de 43 indivíduos inscritos em um estudo randomizado controlado suplementando 400 UI ou 4400 UI de vitamina D₃ por dia durante a gravidez. O mRNA da placenta foi isolado de biópsias dentro de uma hora após o parto, seguido por PCR quantitativo. As gestantes foram classificadas com concentrações circulantes < 100 nmol/L como deficientes e aquelas com ≥ 100 nmol/L como suficientes. A expressão do gene da tirosina quinase 1 (sFlt-1) solúvel e do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) foi significativamente diminuída no subgrupo materno com 25(OH)D circulante ≥ 100 ng/mL em comparação com o subgrupo < 100 ng/mL.

Há uma associação significativa entre o status materno de vitamina D, a expressão de tirosina quinase e com o fator de crescimento endotelial vascular no nível de mRNA. A obtenção de 25(OH)D circulante materna ≥ 100 nmol/L sugere o impacto da suplementação materna de vitamina D₃ na transcrição gênica na placenta, diminuindo potencialmente os fatores antiangiogênicos que podem contribuir para as complicações vasculares da gravidez. Como fator antiangiogênico,

sabe-se que a expressão do gene tirosina quinase causa vasoconstrição e dano endotelial na placenta, induzindo assim uma cascata de insuficiência placentária, restrição do crescimento fetal intrauterino e comorbidades vasculares da gravidez, como a pré-eclâmpsia. Dessa forma, a suficiência de vitamina D materna é importante para expressão gênica em relação à saúde materna e do feto (WANG,2018).

5.2 DESENVOLVIMENTO ÓSSEO E VITAMINA D

Os níveis de vitamina D e do metabolismo do cálcio durante a gestação e lactação sofrem mudanças significativas. O corpo da mulher grávida adapta-se às necessidades fetais aumentando a absorção de cálcio no início da gravidez, com absorção máxima no último trimestre. Isso acontece para fornecer o cálcio que é necessário para o aumento da mineralização do osso fetal. Durante o primeiro trimestre, o feto acumula 2-3 mg/d no esqueleto, sendo que a taxa dobra no último trimestre. Além disso, juntamente com a transferência de cálcio para o feto, o aumento da absorção intestinal é equilibrado pelo aumento da excreção urinária de cálcio, mantendo assim o cálcio ionizado sérico estável durante a gravidez (MULLIGAN *et al.*, 2010).

Quando os níveis circulantes de vitamina D estão baixos, há diminuição da absorção intestinal de cálcio e fósforo, os níveis séricos de cálcio ionizado caem e a síntese do paratormônio (PTH) é estimulada. O aumento do PTH plasmático mantém o cálcio sérico na faixa normal, aumentando a produção renal de 1,25(OH)₂D, aumentando a renovação óssea, acelerando a perda óssea e promovendo a reabsorção tubular de cálcio e a excreção de fosfato. O aumento de 1,25(OH)₂D induz a absorção intestinal de cálcio e fósforo e estimula a atividade dos osteoclastos, aumentando assim a disponibilidade de cálcio e fósforo no sangue (MULLIGAN, 2010).

O status materno de vitamina D, é um determinante crítico dos estoques de vitamina D fetal-neonatal (HARRINGTON *et al.*, 2014). E uma das questões desafiadoras para o papel da suplementação de vitamina D durante a gravidez é o seu efeito nas medidas antropométricas do recém-nascido, como peso ao nascer, perímetro cefálico e comprimento dos ossos longos. O estudo de Vafaei *et.al.* (2019), realizado em Shiraz no sul do Irã, revelou que a suplementação de vitamina D em baixa dose (1.000 UI por dia) a partir do início da gravidez foi capaz de melhorar todas

as características do fêmur e úmero do feto, incluindo comprimento e diâmetro no segundo e terceiro trimestres. Neste estudo prospectivo randomizado, 140 pacientes foram divididos em dois grupos igualmente pareados de acordo com a idade, nível de 25(OH)D, exercício e ingestão alimentar. Foi utilizado 1.000 UI por dia de suplemento de vitamina D ao grupo de intervenção, enquanto o grupo de controle recebeu placebo. Após, foram realizadas as medidas de comprimento cabeça-nádega (CRL) e comprimento do fêmur (FL) durante o primeiro trimestre e úmero e comprimentos do fêmur, no segundo e terceiro trimestre, usando a técnica de ultrassonografia. A medição de diâmetro proximal metafisário femoral PMD, diâmetro do eixo intermediário MSD e diâmetro do eixo intermediário DMD aumentou mais no grupo de intervenção em comparação com o grupo controle com valores de $P < 0,05$. A medida da PA no grupo intervenção e no grupo controle no segundo ($28,62 \pm 1,94$ vs. $27,23 \pm 2,08$; $p \leq 0,001$) e terceiro ($61,29 \pm 2,84$ vs. $59,85 \pm 1,79$; $p \leq 0,001$) trimestres revelaram diferenças significativas. A medição de PMD, MSD e DMD umeral aumentou no grupo de intervenção em comparação com o grupo controle com valores de $P < 0,001$ para todos. Sugere-se a prescrição de vitamina D em baixa dose (1.000 UI por dia) desde o início da gravidez com possível incremento no comprimento e diâmetro dos ossos fêmur e úmero do feto.

O estudo de Mulligan *et al.* (2010) também abordou sobre a influência da vitamina D sobre o peso ao nascer, evidenciando que a incidência de baixo peso ao nascer foi significativamente menor em recém-nascidos de mães que receberam a dose recomendada doses de cálcio e vitamina D.

A vitamina D desempenha um papel crucial na regulação de genes responsáveis pelo desenvolvimento ósseo fetal. A forma ativa da vitamina D, 1,25(OH)-vitamina D, se liga aos receptores de vitamina D (VDR) e ao receptor do ácido retinóico (RXR), formando um complexo que atua nos elementos de resposta da vitamina D nos genes alvo. Isso inicia a transcrição gênica, regulando positiva ou negativamente a expressão de genes como o transportador de cálcio placentário (PMCA3). Estes processos são fundamentais para a homeostase mineral óssea no neonato e são influenciados pelo status materno de vitamina D (BOCHEVA; BOYADJIEVA, 2011).

Então, a vitamina D tem um impacto direto na absorção de cálcio durante a gravidez, desempenhando um papel central na regulação genética e na absorção de cálcio, influenciando diretamente o desenvolvimento ósseo fetal.

5.3 VITAMINA D E SISTEMA IMUNOLÓGICO

A vitamina D é mais conhecida por seu papel como um regulador chave da homeostase do cálcio e da saúde óssea em crianças e adultos. No entanto, tem sido objeto de crescente interesse na literatura científica em grande parte por suas ações “não clássicas” em tecidos não relacionados à homeostase do cálcio, particularmente na regulação de vários aspectos da função do sistema imunológico (MAILHOT; WHITE, 2020).

A diferenciação de células T auxiliares virgens em subgrupos principais de células T efetoras (nomeadamente células Th1 ou Th2) ou em células T reguladoras depende do microambiente a que estão expostas. Alguns estudos mostraram que a presença de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inibe a produção de IL-12 por macrófagos, diminui a linfoproliferação e produção de IFN- γ e IL-2 a partir de células Th1, em modelos animais, uma resposta Th2 aumentada à vitamina D foi acompanhada por um aumento na resposta anti-inflamatória IL-10. (JONES *et al.*, 2011).

Experimentos *in vitro* também confirmaram a importância da vitamina D na modulação da resposta imunológica. Os resultados mostraram que a vitamina D3 suprime a citotoxicidade das células NK e afeta a secreção de citocinas, como IFN- γ , TNF- α , IL-10, IL-1 β , fator de crescimento endotelial vascular e fator estimulador de colônias de granulócitos (OTA *et al.*, 2014).

O status de vitamina D durante a gravidez tem sido associado a parâmetros imunológicos no recém-nascido. Por exemplo, uma correlação positiva entre os níveis de $25(\text{OH})\text{D}$ no sangue do cordão umbilical e a liberação de IFN- γ das células mononucleares do sangue do cordão umbilical (CBMCs) na estimulação com LPS e níveis séricos de IL-10 já foi comprovada. Além disso, medições imunológicas feitas no recém-nascido têm sido associadas ao desenvolvimento subsequente de doenças atópicas e asmáticas, implicando que alterações precoces no sistema imunológico podem preceder e sustentar o desenvolvimento da doença (HORNSBY *et al.*, 2017).

O estudo controlado randomizado, conduzido por Hornsby *et al.* (2017) no Boston Medical Center como parte do Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial (VDAART), coletou amostras de sangue do cordão umbilical de 51 mulheres grávidas recrutadas consecutivamente para o estudo auxiliar. Os resultados demonstraram que a suplementação materna com 4.400 UI de vitamina D3 promoveu respostas

imunológicas favoráveis no recém-nascido. Houve um aumento significativo na produção de citocinas pró-inflamatórias, como GM-CSF, IFN- γ , IL-1 β , IL-6 e IL-8, e expressão gênica de receptores Toll-like (TLR). Além disso, observou-se um aumento superior a 4 vezes na produção de IL-17A após estimulação de células T policlonais e uma resposta aumentada de IL-10 das células mononucleares do sangue do cordão umbilical ao tratamento com dexametasona em cultura. Essas descobertas sugerem que a exposição à vitamina D durante o desenvolvimento fetal pode influenciar positivamente o sistema imunológico neonatal, o que pode contribuir para a proteção contra desfechos relacionados à asma e infecções no início da vida.

A vitamina D tem papel fundamental nas doenças autoimunes, sendo definida como um modulador imunológico natural. As doenças autoimunes são caracterizadas pela destruição de tecidos próprios por meio de respostas imunes adaptativas que fogem da regulação imune. A vitamina D regula a diferenciação e a atividade das células T CD4+, resultando em uma resposta Th1/Th2 mais equilibrada, que limita o desenvolvimento de células T auto-reativas, prevenindo a inflamação e a autoimunidade (CANTORNA *et al.*, 2015).

Com relação às perdas gestacionais recorrentes (PGR), o estudo transversal retrospectivo com experimentos de laboratório foi realizado para investigar a relação entre deficiência de vitamina D e PGR. A pesquisa incluiu 133 mulheres com PGR registradas no *Reproductive Medicine Center, Chicago Medical School na Rosalind Franklin University of Medicine and Science* de janeiro de 2011 a dezembro de 2012, das quais 47,4% apresentavam baixos níveis de vitamina D. No estudo, as amostras de sangue foram coletadas durante a fase folicular precoce, em mulheres não grávidas ou em tratamento médico. Pacientes com suplementação de vitamina D foram excluídas, exceto aquelas que estavam tomando vitaminas pré-natais contendo até 400 unidades de vitamina D por dia. A população do estudo foi dividida em dois grupos, vitamina D normal (VDnl) e baixa vitamina D (VDlow), com base nos níveis séricos de vitamina D. A definição adotada foi de que vitamina D em níveis normais eram de ≥ 30 ng/ml e níveis de vitamina D baixas eram de < 30 ng/ml. No grupo VDnl, havia 70 mulheres, enquanto o grupo VDlow era composto por 63 mulheres. Não foram observadas diferenças significativas em relação à idade, histórico obstétrico e de infertilidade, índice de massa corporal (IMC), época de exames de sangue, intervalo desde o último aborto espontâneo ou fertilização in vitro (FIV) até os exames de sangue, e distribuição racial entre os dois grupos. Além da deficiência de vitamina

D foram observadas outras associações relevantes. O grupo com deficiência de vitamina D demonstrou uma maior prevalência de anticorpo antifosfolípido (APA), anticorpo antígeno nuclear, anti-ssDNA e anticorpo tiroperoxidase em comparação com o grupo com níveis normais de vitamina D. Adicionalmente, foram encontradas anormalidades celulares no grupo com deficiência de vitamina D, como maiores níveis de linfócitos B CD19+ e células NK CD56+, além de maior citotoxicidade das células NK (OTA *et al.*, 2014).

5.4 VITAMINA D E OBESIDADE NA GESTAÇÃO

A obesidade é um importante fator contribuinte para o status de vitamina D na gravidez. Embora não haja diferença entre indivíduos não obesos e obesos em relação à síntese de vitamina D na pele, a concentração de vitamina D no plasma é 57% menor nos obesos do que em não obesos. Nesta linha, foi demonstrado que o excesso de tecido adiposo causa uma diminuição na liberação da vitamina D sintetizada endogenamente na circulação (DANIEL *et al.*, 2015).

O aumento da morbidade materna e fetal está associada com a maior incidência de complicações na gravidez relacionadas com a obesidade, que é um problema de saúde com sério risco cardiovascular. Estudos realizados por LIU, L. *et al.* (2019) em uma grande coorte de casais chineses em idade reprodutiva mostraram que aumentos no índice de massa corporal (IMC) materno e paterno antes da gravidez, tanto de forma independente quanto combinada, aumentam o risco de resultados adversos da gravidez, como parto prematuro, baixo peso ao nascer e natimorto.

A probabilidade de concepção diminui de forma linear com o aumento do IMC (diminuição de 4% por ganho de peso de 1 kg/m², a partir de um IMC de 29 kg/m²). A biodisponibilidade diminuída da vitamina D em mulheres grávidas obesas, levando a efeitos imunomoduladores reduzidos na interface materno-fetal, pode explicar os resultados adversos da gravidez nessas mulheres. A exposição limitada à luz solar e dietas pobres em nutrientes, mas hipercalóricas, podem exacerbar a deficiência de vitamina D observada em mulheres grávidas obesas, afetando tanto a mãe quanto o feto em desenvolvimento. Nesse contexto, tem sido sugerido que a suplementação com vitamina D pode ser benéfica em pacientes obesos (LIU, L., 2019).

Um estudo realizado na Universidade da Carolina do Norte em Chapel Hill, teve como objetivo avaliar se a deficiência de vitamina D durante a gestação e a lactação afetaria os resultados de desenvolvimento e epigenéticos da descendência. Os parâmetros de avaliação incluíram o peso corporal e composição corporal como indicadores do desenvolvimento. Além disso, foi contado os estados de metilação do DNA em regiões “diferencialmente metiladas” (DMRs) que têm um papel-chave na regulação de genes envolvidos no crescimento e na adiposidade, tanto antes como após o nascimento. Essas DMRs incluíram regiões conhecidas como "controle de impressão" (ICRs), que são únicas em comparação com outras DMRs, pois a metilação do DNA nessas regiões é estabelecida na linha germinativa (dependendo da origem materna ou paterna) e mantida de forma estável após a fertilização, independentemente das mudanças na expressão genética. Isso torna os ICRs um indicador direto da herança epigenética e mais resiliente a perturbações epigenéticas. Para garantir resultados robustos relacionados à deficiência de vitamina D, foram usadas cepas de camundongos endogâmicos do *Collaborative cross* (CC), que são conhecidas por incorporar uma ampla variação genética e exibir uma variedade de características fenotípicas não observadas nas cepas de camundongos endogâmicos tradicionais. A partir disso, foram realizados cruzamentos recíprocos entre duas linhagens CC (CC001/Unc e CC011/Unc) para avaliar se os efeitos do estado de vitamina D dos pais eram dependentes da origem materna ou paterna. Isso significa que foram investigados não apenas os efeitos gerais da dieta e do status de vitamina D materna, mas também os efeitos independentes da dieta, da origem dos pais e da interação entre dieta e origem dos pais. O estudo demonstrou que a deficiência de vitamina D materna afetou a metilação do DNA em regiões críticas (ICRs) nas células somáticas e, em menor grau, nas células germinativas da descendência, abrangendo duas gerações. Isso significa que os efeitos da exposição materna não se limitam apenas à primeira geração, mas também afetam a segunda geração não exposta diretamente. Além disso, foi observado efeitos multigeracionais relacionados à dieta no peso corporal e na composição corporal. De forma intrigante, a direção dos cruzamentos recíprocos (CC001 × CC011 vs. CC011 × CC001) influenciou a magnitude e a direção dos efeitos dietéticos, destacando a influência das origens maternas e paternas nos resultados. A pesquisa revelou que a deficiência de vitamina D materna tem um impacto duradouro na metilação do DNA em regiões críticas de regulação epigenética, afetando o desenvolvimento e a saúde da prole por várias

gerações. Isso realça a importância da vitamina D materna na herança epigenética e na saúde futura da descendência (XUE *et al.*, 2016).

5.5 SÍNDROMES HIPERTENSIVAS ESPECÍFICAS DA GESTAÇÃO E VITAMINA D

Pré-eclâmpsia (PE) e problemas hipertensivos estão presentes em 3 a 10% das gestações nos Estados Unidos e contribui para a mortalidade de mães e neonatos (WAGNER; HOLLIS, 2018). No Brasil, a incidência é de 1,5 % para PE e de 0,6% para eclâmpsia. Nas áreas mais desenvolvidas, a incidência para eclâmpsia é de 0,2%, com índice de morte materna de 0,8%, enquanto regiões menos favorecidas apresentam 8,1% e 22%, respectivamente (MALACHIAS *et al.*, 2016)

Define-se hipertensão arterial na gestação como a presença de pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg e/ou PAD ≥ 90 mmHg, considerando-se o 5º ruído de Korotkoff. Já a PE é definida pela presença de hipertensão arterial após a 20ª

; semana associada a proteinúria significativa (MALACHIAS *et al.*, 2016). Ela é caracterizada por placentação anormal e vasculite na mãe que leva à hipertensão, proteinúria e, muitas vezes, função hepática anormal afetando o crescimento e o desenvolvimento, necessitando recorrentemente de parto prematuro do feto (WAGNER; HOLLIS, 2018).

Mulheres com pré-eclâmpsia apresentam menor excreção urinária de cálcio, menor nível de cálcio ionizado, maior nível de paratormônio (PTH) e menor concentração de 1,25(OH)₂D quando comparadas com mulheres grávidas com níveis pressóricos normais. Acredita-se que defeitos na placenta diminuem a síntese da forma ativa de vitamina D, e isso apresenta-se como ponto chave para o desenvolvimento da pré-eclâmpsia por contribuir com a diminuição nos níveis de cálcio (MULLIGAN *et al.*, 2010).

Em colaboração entre pesquisadores dos Estados Unidos e do Reino Unido, Liu N. *et al.* (2018), usando um modelo de pré-eclâmpsia em ratas grávidas, estudaram o efeito do baixo nível de vitamina D no risco de pré-eclâmpsia. Camundongos BL6 fêmeas criados com dietas deficientes ou suficientes em vitamina D foram acasalados com machos BL6 suficientes em vitamina D. As camundongas grávidas resultantes foram autorizadas a dar à luz e monitorados quanto à pressão arterial (PA) ou sacrificados antes do parto para análise de soro, tecidos

placentários/renais e fetos. Camundongas prenhas deficientes em vitamina D exibiram pressão sistólica e arterial elevada que continuou durante a gestação até 7 dias após o parto, retornando à linha de base 14 dias após o parto. A análise de amostras de rins maternos mostrou uma associação entre aumento da renina e expressão do mRNA do receptor de angiotensina II e deficiência de vitamina D. A re-suplementação de vitamina D pós-concepção reverteu parcialmente os efeitos da deficiência de vitamina D. No geral, esses dados fornecem evidências de que o baixo nível de vitamina D pode predispor mulheres grávidas ao desenvolvimento placentário desregulado e pressão arterial elevada.

Um estudo realizado no Irã teve como objetivo avaliar os efeitos da suplementação de vitamina D na redução da probabilidade de recorrência da pré-eclâmpsia durante a gestação. Para isso, um total de 142 pacientes foi dividido em dois grupos: um grupo de intervenção que recebeu suplementação de vitamina D a cada duas semanas até a 36^a semana de gravidez, e um grupo de controle que recebeu um placebo. Os resultados do estudo indicaram que as pacientes do grupo de intervenção apresentaram uma probabilidade significativamente menor de desenvolver pré-eclâmpsia em comparação com o grupo de controle. Além disso, o estudo revelou que a deficiência de vitamina D desempenha um papel contribuinte no desenvolvimento da hipertensão gestacional. Adicionalmente, os resultados sugerem que a prescrição de vitamina D no primeiro trimestre da gravidez pode ser benéfica, uma vez que o 1,24-diidroxivitamina D₃ parece estar associado a uma influência regulatória. A relação entre o fator de crescimento endotelial vascular e a proteinúria também foi destacada no estudo. É importante ressaltar que a disfunção endotelial, que desempenha um papel essencial na resposta inflamatória intravascular generalizada, está intrinsecamente ligada a esses processos (BEHJAT SASAN *et al.*, 2017).

5.6 DIABETES MELLITUS GESTACIONAL E VITAMINA D

A relação entre diabetes e vitamina D tem despertado interesse científico devido aos potenciais efeitos benéficos da suplementação dessa vitamina em mulheres grávidas com diabetes gestacional (DMG). O DMG é caracterizado por hiperglicemia ou intolerância à glicose identificadas pela primeira vez durante a

gestação, com prevalência mundial variando consideravelmente, afetando até 14% das gestações (KARAMALI *et al.*, 2021).

Crianças nascidas de mulheres com diabetes gestacional apresentam maiores chances de serem obesas e terem intolerância a glicose. A insuficiência ou deficiência de vitamina D foi associada com esse problema, e uma potencial causa disso é a presença de receptores de vitamina D nas células beta pancreáticas influenciando a secreção de insulina e pelos efeitos da 1,25(OH)₂ no metabolismo do cálcio (INANCLI *et al.*, 2016).

Estudos como o *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome* (HAPO STUDY COOPERATIVE RESEARCH GROUP, 2009) têm mostrado associações entre concentrações elevadas de glicose durante a gravidez e complicações perinatais adversas, incluindo aumento do tamanho fetal, adiposidade e hiperinsulinismo. Além disso, o DMG está relacionado a riscos aumentados tanto para a mãe quanto para o feto (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2021).

O gene do receptor de vitamina D (VDR) tem sido associado ao risco de suscetibilidade ao DM. Alterações na ativação e expressão do VDR podem levar ao acúmulo de lipídios no corpo, perturbar a sinalização da insulina e causar disfunção das células β , contribuindo assim para o desenvolvimento do DM2. No contexto do DMG, o status de vitamina D materno é de extrema importância. A deficiência de vitamina D durante a gravidez pode levar a complicações metabólicas, incluindo a disfunção das células β , o que pode aumentar o risco de DMG (ZENG, 2022).

Recentemente, a deficiência e insuficiência de vitamina D têm sido reconhecidas como fatores que contribuem para a patogênese do DMG, e essa relação pode estar associada à hiperglicemia, resistência à insulina e inflamação, que estão implicadas no DMG. O estudo realizado por Sonuga e Sonuga (2020) investigou a associação entre a hipovitaminose D e alguns índices metabólicos no DMG. O objetivo deste estudo foi investigar a relação entre vitamina D, glicose plasmática de jejum (FPG), insulina, zinco, ferritina e proteína C reativa de alta sensibilidade (CRP) no DMG. Foi realizado um estudo caso-controle com a participação de 80 mulheres atendendo à clínica pré-natal do Hospital Universitário College (UCH), Ibadan, Nigéria. As mulheres foram divididas em dois grupos: controle (40 gestantes sem diabetes) e casos (40 gestantes com DMG). Amostras de sangue foram coletadas no segundo trimestre e os metabólitos foram quantificados por métodos laboratoriais padronizados. Os resultados demonstraram níveis significativamente baixos ($p < 0,05$)

de vitamina D e zinco séricos, e níveis significativamente elevados ($p < 0,05$) de FPG, insulina sérica, ferritina e CRP no grupo com DMG em comparação ao grupo controle. No grupo com DMG foi observada relação positiva fraca entre vitamina D e zinco ($r = 0,18$, $p < 0,05$), enquanto a vitamina D apresentou correlação inversa com FPG, insulina sérica, ferritina e CRP ($r = -0,23$, $-0,21$, $-0,20$, $-0,46$, respectivamente, $p < 0,05$). Em conclusão, este estudo sugere que a hipovitaminose D pode estar associada à intolerância à glicose, insensibilidade à insulina e inflamação, que são fatores implicados no desenvolvimento e progressão do DMG.

O estudo conduzido por Karamali *et al.* (2021) investigou os efeitos da suplementação de cálcio e vitamina D em mulheres com DMG. O estudo foi realizado em Arak, Irã, durante o período de março a julho de 2014 e foi registrado no site de registro iraniano de ensaios clínicos. Incluíram-se mulheres grávidas com idades entre 18 e 40 anos, que foram diagnosticadas com DMG por meio de um teste oral de tolerância à glicose em uma etapa em 2 horas com 75 g de carga de glicose na gestação de 24 a 28 semanas. As sessenta mulheres participantes foram submetidas a um desenho de estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Elas foram divididas em dois grupos, um grupo que recebeu suplementos de cálcio e vitamina D e outro que recebeu placebo. Os resultados desse estudo revelaram que as mulheres que receberam a suplementação apresentaram uma taxa significativamente menor de cesariana e hospitalização materna em comparação com aquelas que receberam o placebo. Além disso, os recém-nascidos do grupo de suplementação não apresentaram casos de macrosomia, enquanto a prevalência de macrosomia no grupo placebo foi de 13,3%. Também foi observada menor incidência de hiperbilirrubinemia e hospitalização em recém-nascidos no grupo de suplementação. Esses achados sugerem que a suplementação de cálcio e vitamina D durante a gravidez pode trazer benefícios significativos para mulheres com DMG (Karamali *et al.*, 2021).

Outro estudo relevante foi realizado por Yeow *et al.* (2015), que investigou os efeitos da suplementação de vitamina D em mulheres com histórico de diabetes gestacional. Nesse ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, 26 participantes receberam suplementação diária de 4000 UI de vitamina D3 ou placebo. Os resultados mostraram que a suplementação aumentou significativamente os níveis de vitamina D no grupo de intervenção, melhorou a função das células beta pancreáticas e reduziu a HbA1c. No entanto, não houve alterações claras na

sensibilidade à insulina ou nos marcadores de risco cardiometabólico. O estudo enfatizou a alta prevalência de deficiência de vitamina D em mulheres asiáticas com histórico de diabetes gestacional e ressaltou a importância de estudos adicionais para explorar o papel da suplementação de vitamina D em diferentes grupos étnicos.

Um estudo adicional conduzido por Mirzaei-Azandaryani *et al.* (2022) que foi realizado nos centros de saúde em Hamadan no Irã, investigou os efeitos da suplementação de vitamina D nos níveis de resistência à insulina e glicemia de jejum em mulheres grávidas com deficiência ou insuficiência de vitamina D. O estudo foi conduzido de forma randomizada, controlado por placebo e triplo-cego, envolvendo 88 mulheres grávidas com níveis de vitamina D inferiores a 30 ng/ml. As participantes foram divididas em dois grupos: grupo vitamina D e grupo controle. O grupo vitamina D recebeu uma dose diária de 4000 unidades de vitamina D, enquanto o grupo controle recebeu placebo, ambos por um período de 18 semanas. Após a intervenção, os pesquisadores avaliaram os efeitos nos marcadores de resistência à insulina, glicemia de jejum, sintomas depressivos, frequência de diabetes gestacional e frequência de aborto. Os resultados indicaram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à glicemia de jejum, níveis de insulina em jejum, índice de resistência à insulina, pontuação média de sintomas depressivos, frequência de diabetes gestacional e frequência de aborto. No entanto, observou-se diferença significativa nos níveis séricos de vitamina D e nos sintomas de dor musculoesquelética, incluindo dor no joelho, tornozelo e pernas. Com base nesses achados, conclui-se que a suplementação de vitamina D durante a gravidez pode melhorar os sintomas de dor musculoesquelética, porém não apresenta efeitos significativos nos marcadores de resistência à insulina, glicemia de jejum, sintomas de depressão, incidência de diabetes gestacional e aborto (MIRZAEI-AZANDARYANI *et al.*, 2022).

6 RECOMENDAÇÕES NUTRICIONAIS DIÁRIAS

De acordo com a Diretriz de Prática Clínica da *Endocrine Society*, a insuficiência de vitamina D é definida como uma concentração de 25(OH)D de 21–29 ng/ml (525–725 nmol/L) e a deficiência de vitamina D como uma concentração de 25(OH)D abaixo de 20 ng/mL (50 nmol/L). Na gestação não há definição clara de deficiência de vitamina D, mas uma concentração de 25(OH)D acima de 20 ng/mL é recomendada pelo *Instituto de Medicina* (IOM) para mulheres grávidas para prevenir o parto prematuro (BEHJAT SANSAN *et al.*, 20).

A recomendação diária de vitamina D varia conforme a idade e a condição de saúde de cada indivíduo. De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil, a recomendação diária de vitamina D para adultos é de 5 a 10 microgramas (μg) por dia, enquanto para crianças é de 10 μg por dia (ANVISA, 2019). E segundo as recomendações diárias da vitamina D, a ingestão adequada é de 15 microgramas (600 UI) para adultos até 70 anos de idade e 20 microgramas (800 UI) para adultos acima de 70 anos de idade (SIDDIQUEE *et al.*, 2022).

Alterações substanciais nas concentrações circulantes de metabólitos de vitamina D e proteínas relacionadas foram observadas durante a gravidez humana. Por exemplo, as concentrações circulantes de 1,25-diidroxitamina D₃ [1,25(OH)₂D₃], um metabólito bioativo da vitamina D, e proteína de ligação da vitamina D (DBP), um transportador para os metabólitos circulantes da vitamina D, demonstrou aumentar de 1,5 a 2,0 vezes durante a gestação (BEHJAT SASAN *et al.*, 2017).

Durante a gravidez e a lactação, as recomendações diárias aumentam para 15-20 microgramas (600-800 UI) por dia (DE-REGIL *et al.*, 2019). No entanto, estudos realizados por diversos pesquisadores fornecem evidências que sustentam a importância da vitamina D para pessoas com deficiência de vitamina D ou condições de saúde específicas, como gravidez e doenças autoimunes. Esses estudos indicam que doses mais altas ou suplementação podem ser benéficas.

Um exemplo é o estudo de Sablok *et al.* (2015), que foi conduzido, em Nova Delhi, Índia, com 180 mulheres grávidas. A suplementação foi feita de acordo com o nível de vitamina D circulante, para gestantes com níveis inferiores a 25nmol/L foram quatro doses de 120.000 UI na 20^a semana, 24^a semana, 28^a semana e 32^a semana. Para mulheres com níveis acima de 50nmol/L foi uma única dose de 60.000 UI. E por fim, mulheres com níveis entre 25 e 50 nmol/L receberam duas doses de 120.000 UI

na 20 semana e na 24 semana. Os resultados do estudo demonstraram que a suplementação de vitamina D durante a gravidez estava associada a melhores resultados feto-maternos.

7. VITAMINA D E SUPLEMENTAÇÃO

A síntese endógena da vitamina D nem sempre atende às necessidades fisiológicas devido à localização, idade, práticas de proteção da pele ou pigmentação da pele. Embora muitos alimentos possam ser enriquecidos com a vitamina, a biodisponibilidade difere dependendo dos métodos de fortificação, estrutura e composição dos alimentos. Em alguns países como a Finlândia, políticas obrigatórias de fortificação foram implementadas, aumentando a ingestão em cerca de 2 a 3 µg maiores do que aqueles com fortificação voluntária de alimentos, pois poucos alimentos são naturalmente ricos em vitamina D e a adesão ao suplemento é baixa. Estudos mostram que a ingestão e o status de vitamina D são maiores em países com políticas de fortificação obrigatória do que em países sem (MCCOURT; O'SULLIVAN, 2022).

A fortificação de vitamina D geralmente é feita em produtos lácteos e os países que seguem esse regulamento estão entre a Finlândia, Noruega, Suécia, Canadá e Estados Unidos. Na Finlândia, o nível de fortificação recomendado para todos os leites fluidos, exceto alguns produtos orgânicos, é atualmente de 1 µg/100 g, mas alguns produtos com uma concentração de 2 µg/100 g estão disponíveis no mercado. Na Noruega, apenas um tipo de leite é recomendado para ser enriquecido com vitamina D na concentração de 0,4 µg/100 g. A Suécia recentemente dobrou os níveis de fortificação de leites fluidos para 1 µg/100 g e ampliou a fortificação obrigatória para cobrir todos os produtos lácteos fluidos com menos de 3% de gordura. A Health Canada também propôs aumentar a fortificação obrigatória de vitamina D de leites fluidos de cerca de 1 µg/100 g para 2 µg/100 g como consequência da ingestão inadequada de vitamina D entre a população. E nos Estados Unidos, os leites fluidos podem ser enriquecidos com vitamina D em cerca de 1 µg/100 g (ITKONEN; ERKKOLA; LAMBERG-ALLARDT, 2018).

Os produtos lácteos, pães e cereais matinais são os alimentos mais comumente enriquecidos com a vitamina. A fortificação de alimentos com ela pode melhorar a ingestão em países sem política de fortificação obrigatória, como mostrado

em estudos de modelagem de dados na Finlândia, que levaram a uma política obrigatória de fortificação de alimentos, aumentando as concentrações de 25(OH)D na população em 18 nmol/l (MCCOURT; O'SULLIVAN, 2022).

Além do impacto clássico na homeostase do fósforo, cálcio e na saúde óssea, a vitamina D permite uma regulação muito seletiva de genes envolvidos nos processos do sistema cardiovascular, metabolismo da glicose, diferenciação celular e imunorregulação. A suplementação em crianças com deficiência reduz o risco de infecções respiratórias e possivelmente doenças autoimunes e autismo (MANSUR *et al.*, 2022).

O mecanismo do efeito da suplementação na gravidez e na massa óssea da prole é a programação fetal que se refere ao mecanismo pelo qual os efeitos ambientais durante períodos críticos do desenvolvimento inicial levam a mudanças persistentes na estrutura e função, que podem ser mediadas por mecanismos epigenéticos de genes impressos que regulam o crescimento fetal e placentário.

A suplementação de vitamina D pode ser uma estratégia importante para prevenir deficiências e melhorar a saúde de grupos populacionais específicos, mas é necessário ter cautela na escolha da dose e orientação por um profissional de saúde. Além disso, políticas de fortificação de alimentos podem ser eficazes em aumentar a ingestão desse nutriente em nível populacional (MANSUR *et al.*, 2022).

No estudo controlado por placebo randomizado, duplo-cego, dose-resposta, de O'Callaghan *et al.* (2018) realizado em Cork, na Irlanda, um total de 144 mulheres grávidas de pele branca foram designadas para receber 0, 10 (400 UI) ou 20 (800 UI) µg de vitamina D₃/d a partir de ≤18 semanas de gestação, tendo como resultado que trinta microgramas de vitamina D por dia mantiveram com segurança as concentrações séricas de 25(OH)D em ≥50 nmol/L em quase todas as mulheres de pele branca durante a gravidez em uma latitude norte, que manteve 25(OH)D em >25 nmol/L em 99% e ≥30 nmol/L em 95% dos soros de cordão umbilical.

O estudo duplo-cego randomizado e controlado de Anderson *et al.* (2018), realizado em um único hospital no Centro-Oeste dos Estados Unidos, buscou identificar o efeito combinado da suplementação materna de vitamina D pré e pós-natal na metilação do DNA em todo o epigenoma de leucócitos. Ao final do estudo a suplementação materna de vitamina D durante a gravidez e lactação humana alterou a metilação do DNA em mães e lactentes, que foi associado há alterações maternas de migração/motilidade celular e função da membrana celular no nascimento e

sinalização de caderinas e função imunológica no pós-parto. Entre os bebês, os genes que mostram metilação diferencial mapearam mais fortemente os processos metabólicos do colágeno e a regulação do apoptose.

A suplementação de vitamina D durante a gravidez também tem sido associada a um melhor crescimento fetal e neonatal, menor incidência de complicações gestacionais e neonatais e um menor risco de doenças crônicas na vida adulta (SABLOK *et al.*, 2015; THORNE-LYMAN; FAWZI, 2012; WEI *et al.*, 2018).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A vitamina D é de suma importância para a prevenção de complicações durante a gestação e na prevenção de futuras doenças. Ela também desempenha papel crucial na regulação do sistema imunológico, na absorção de cálcio e na modulação de genes responsáveis pelo desenvolvimento ósseo fetal.

Os fatores associados à sua deficiência são a baixa exposição solar e a falta de fontes alimentares com quantidades significativas.

A deficiência é comum entre mulheres grávidas no mundo inteiro, e pode levar a consequências, como, maior risco de pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, parto prematuro, má formação óssea, autoimunidade e anormalidades celulares do sistema imunológico, contribuindo para as perdas gestacionais recorrentes e alergias alimentares. Além disso, há uma associação significativa entre níveis inadequados de vitamina D e baixo peso ao nascer.

Sua suplementação em doses adequadas é imprescindível, e tem sido investigada como uma estratégia para melhorar os desfechos da gravidez, mostrando benefícios em relação à redução da taxa de cesariana, hospitalização materna, macrossomia e complicações neonatais.

Portanto, é essencial manter níveis séricos adequados de vitamina D no sangue durante a gravidez e nos primeiros anos de vida, para saúde materna e fetal e como medida preventiva para as complicações gestacionais.

No entanto, é importante ressaltar que ainda são necessárias mais pesquisas para compreender completamente o papel da vitamina D durante a gestação e desenvolvimento fetal, assim como sua dosagem adequada e duração da suplementação.

9 CONCLUSÃO

Este estudo confirma a relevância crítica da vitamina D na gestação, destacando sua associação direta com complicações gestacionais significativas. As descobertas ressaltam a necessidade de medidas preventivas, incluindo a suplementação adequada, para manter níveis adequados de vitamina D durante a gravidez. Apesar das pesquisas promissoras, há uma exigência premente por estudos mais aprofundados para definir diretrizes precisas de dosagem. Em última análise, garantir níveis adequados de vitamina D é fundamental não apenas para a saúde materna e fetal imediata, mas também para a saúde a longo prazo, apontando para a importância de políticas de saúde pública que enfatizem a conscientização e a suplementação adequada para mulheres grávidas.

REFERÊNCIAS

AL-GARAWI, Amal et al. The role of vitamin D in the transcriptional program of human pregnancy. **PloS one**, San Francisco, v. 11, n. 10, p. e0163832, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27711190/>. Acesso em: 01 set. 2023.

ALSHAHRANI, Fahad; ALJOHANI, Naji. Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity. **Nutrients**, Basileia, v. 5, n. 9, p. 3605-3616, 2013. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/5/9/3605>. Acesso em: 27 jul. 2023.

American Diabetes Association. (2021). Standards of Medical Care in Diabetes—2021. **Diabetes Care**, Arlington, v. 5, n. 9., p. S1–S224. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33298413/>. Acessado em: 23 jul. 2023.

ANDERSON, Cindy M. et al. Effects of maternal vitamin D supplementation on the maternal and infant epigenome. **Breastfeeding Medicine**, Nova York, v. 13, n. 5, p. 371-380, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29782187/>. Acesso em: 23 jul. 2023.

BEHJAT SASAN, Sanam et al. The effects of vitamin D supplement on prevention of recurrence of preeclampsia in pregnant women with a history of preeclampsia. **Obstetrics and gynecology international**, Londres, v. 2017, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28912817/>. Acesso em: 23 jul. 2023.

BOCHEVA, Georgeta; BOYADJIEVA, Nadka. Epigenetic regulation of fetal bone development and placental transfer of nutrients: progress for osteoporosis. **Interdisciplinary Toxicology**, Varsóvia, v. 4, n. 4, p. 167-172, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3274724/>. Acesso em: 02 set. 2023.

CANTORNA, Margherita T. et al. Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells. **Nutrients**, Basileia, v. 7, n. 4, p. 3011-3021, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4425186/>. Acesso em: 23 de julho de 2023.

CYPRIAN, Farhan et al. Immunomodulatory effects of vitamin D in pregnancy and beyond. **Frontiers in immunology**, Lausanne, v. 10, p. 2739, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31824513/>. Acesso em: 23 jul. 2023.

DANIEL, Deepu et al. The incidence of vitamin D deficiency in the obese: a retrospective chart review. **Journal of community hospital internal medicine perspectives**, Londres, v. 5, n. 1, 26069, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4318816/>. Acesso em: 23 jul. 2023.

DE-REGIL, Luz Maria et al. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S.l.], v. 7, n. 7, 26 jul. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6471201/>. Acesso em: 20 abr. 2023.

DI COSTANZO, Margherita et al. Nutrition during pregnancy and lactation: Epigenetic effects on infants' immune system in food allergy. **Nutrients**, Basileia, v. 14, n. 9, p. 1766, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35565735/>. Acesso em: 23 jul. 2023.

GANGULY, Ankana et al. Vitamin D, the placenta and early pregnancy: effects on trophoblast function. **Journal of Endocrinology**, v. 236, n. 2, p. R93-R103, 2018.APA. Disponível em: <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/236/2/JOE-17-0491.xml>. Acesso em: 02 de out. 2023.

HAPO STUDY COOPERATIVE RESEARCH GROUP. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. **Diabetes**, Arlington, v. 58, n. 2, p. 453-459, 2009. 9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19011170/>. Acesso em: 23 jul. 2023.

HARRINGTON, Jennifer et al. Vitamin D and fetal-neonatal calcium homeostasis: findings from a randomized controlled trial of high-dose antenatal vitamin D supplementation. **Pediatric Research**, Berlim, v. 76, n. 3, p. 302-309, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24937546/>. Acesso em: 23 jul. 2023.

HE, Mai et al. Vitamin D Sufficiency Has a Limited Effect on Placental Structure and Pathology: Placental Phenotypes in the VDAART Trial. **Endocrinology**, Bristol, v. 161, n. 6, p. bqa057, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32270179/>. Acesso em: 23 jul. 2023.

HORNSBY, Eve et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: Effect on the neonatal immune system in a randomized controlled trial. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, Iowa, v. 141, n. 1, p. 269-278.e1, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28552588/>. Acesso em: 23 jul. 2023.

INANCLI, I. Soytaç et al. Is maternal Vitamin D associated with gestational diabetes mellitus in pregnant women in Cyprus?. **Clin Exp Obstet Gynecol**, v. 43, n. 6, p. 840-3, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29944234/>. Acesso em: 23 jul. 2023.

ITKONEN, Sivi T.; ERKKOLA, Maijaliisa; LAMBERG-ALLARDT, Christel JE. Vitamin D fortification of fluid milk products and their contribution to vitamin D intake and vitamin D status in observational studies—a review. **Nutrients**, Basileia, v. 10, n. 8, p. 1054, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6116165/>. Acesso em: 20 jul. 2023.

JONES, Anderson P. et al. Vitamin D and allergic disease: sunlight at the end of the tunnel? **Nutrients**, Basileia, v. 4, n. 1, p. 13-28, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3277098/>. Acesso em: 23 jul. 2023.

KARAMALI, Maryam et al. Calcium plus vitamin D supplementation affects pregnancy outcomes in gestational diabetes: randomized, double-blind, placebo-controlled trial - EXPRESSION OF CONCERN. **Public Health Nutrition**, Singapura, v. 24, n. 13, p. 4369-4369, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25790761/>. Acesso em: 27 jul. 2023.

KARRAS, S. et al. Hypovitaminosis D in pregnancy in the Mediterranean region: a systematic review. **European Journal of Clinical Nutrition**, Berlim, v. 70, n. 9, p. 979-986, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26931671/>. Acesso em: 27 jul. 2023.

LIU, Lei et al. Maternal body mass index and risk of neonatal adverse outcomes in China: a systematic review and meta-analysis. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 19, p. 1-12, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30922244/>. Acesso em: 27 jul. 2023.

LIU, Nancy Q. et al. Vitamin D-deficiency and sex-specific dysregulation of placental inflammation. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, [S.l.], v. 177, p. 223-230, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28676458/>. Acesso em: 27 jul. 2023.

LUCCHETTA, Rosa Camila et al. Deficiência e insuficiência de vitamina D em mulheres na idade reprodutiva: Uma revisão sistemática e meta-análise. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 44, n.4, p. 409-424, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/9KRKVbfqCKz4LVRrJsDNvqD/abstract/?format=html&lang=pt>. Acesso em: 30 jun. 2023.

MAILHOT, Geneviève; WHITE, John H. Vitamin D and immunity in infants and children. **Nutrients**, Basiléia, v. 12, n. 5, p. 1233, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7282029/>. Acesso em: 15 jun. 2023.

MALACHIAS, M. V. B. et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: Capítulo 9- Hipertensão arterial na gestação. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 107, n. 3, p. 49-52, 2016. Suplemento 3. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/NxNLGNR43CgrL8BTbMqV5hy/?lang=pt>. Acesso em: 10 maio 2023.

MANSUR, José Luis et al. Vitamin D: before, during and after pregnancy: effect on neonates and children. **Nutrients**, Basiléia, v. 14, n. 9, p. 1900, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9105305/>. Acesso em: 27 jul. 2023.

MAZUR, Artur; FRĄCZEK, Paulina; TABARKIEWICZ, Jacek. Vitamin D as a Nutri-Epigenetic Factor in Autoimmunity—A Review of Current Research and Reports on Vitamin D Deficiency in Autoimmune Diseases. **Nutrients**, Basiléia, v. 14, n. 20, p. 4286, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36296970/>. Acesso em: 10 abr. 2023.

MCCOURT, A. F.; O'SULLIVAN, A. M. Using food fortification to improve vitamin D bioaccessibility and intakes. **Proceedings of the Nutrition Society**, Cambridge, v. 81, n. 1, p. 99-107, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35197143/>. Acesso em: 20 maio 2023.

MIRZAEI-AZANDARYANI, Zahra et al. Effects of vitamin D on insulin resistance and fasting blood glucose in pregnant women with insufficient or deficient vitamin D: a

randomized, placebo-controlled trial. **BMC Endocrine Disorders**, Berlim, v. 22, n. 1, p. 1-10, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36266683/>. Acesso em: 5 jun. 2023.

MITRI, Joanna; PITTAS, Anastassios G. Vitamin D and diabetes. **Endocrinology and Metabolism Clinics**, [S.l.], v. 43, n. 1, p. 205-232, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24582099/>. Acesso em: 15 abr. 2023.

MULLIGAN, Megan 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. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19846050/>. Acesso em: 20 maio 2023.

O'CALLAGHAN, Karen M. et al. Estimation of the maternal vitamin D intake that maintains circulating 25-hydroxyvitamin D in late gestation at a concentration sufficient to keep umbilical cord sera ≥ 25 -30 nmol/L: a dose-response, double-blind, randomized placebo-controlled trial in pregnant women at northern latitude. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Amsterdã, v. 108, n. 1, p. 77-91, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29878035/>. Acesso em: 5 abr. 2023.

OTA, Kuniaki et al. Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity. **Human Reproduction**, Oxford, v. 29, n. 2, p. 208-219, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24277747/>. Acesso em: 15 de maio de 2023.

PARK, Heyjun et al. Placental vitamin D metabolism and its associations with circulating vitamin D metabolites in pregnant women. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Amsterdã, v. 106, n. 6, p. 1439-1448, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5698837/>. Acesso em: 10 jun. 2023.

ROSTAMI, Maryam et al. Effectiveness of prenatal vitamin D deficiency screening and treatment program: a stratified randomized field trial. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Oxford, v. 103, n. 8, p. 2936-2948, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29788364/>. Acesso em: 20 jun. 2023.

SABLOK, Aanchal et al. Supplementation of vitamin D in pregnancy and its correlation with feto-maternal outcome. **Clinical Endocrinology**, v. 83, n. 4, p. 536-541, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25683660/>. Acesso em: 5 jul. 2023.

SIDDIQEE, Mahbulul H. et al. High burden of hypovitaminosis D among the children and adolescents in South Asia: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Health, Population and Nutrition**, Berlim, v. 41, n. 1, p. 10, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35300737/>. Acesso em: 10 maio 2023.

SONUGA, Ayobola Abimbola; SONUGA, Oyebola Oluwagbemiga. Hypovitaminosis D is associated with some metabolic indices in gestational diabetes mellitus. **Biomedicine Hub**, Basiléia, v. 5, n. 2, p. 1-14, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7443670/>. Acesso em: 22 jun. 2023.

TAMBLYN, J. A. et al. Immunological role of vitamin D at the maternal-fetal interface. **Journal of Endocrinology**, v. 224, n. 3, p. R107-R121, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25663707/>. Acesso em: 15 jun. 2023.

THORNE-LYMAN, Andrew; FAWZI, Wafaie W. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, Hoboken, v. 26, p. 75-90, 2012. Suplemento 1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22742603/>. Acesso em: 12 jul. 2023.

VAF AEI, Homeira et al. Positive effect of low dose vitamin D supplementation on growth of fetal bones: a randomized prospective study. **Bone**, Amsterdã, v. 122, p. 136-142, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30798000/>. Acesso em: 8 maio 2023.

WAGNER, Carol L.; HOLLIS, Bruce W. The implications of vitamin D status during pregnancy on mother and her developing child. **Frontiers in endocrinology**, Lausanne, p. 500, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6127214/>. Acesso em: 27 set. 2023.

WANG, Bingbing et al. Vitamin D stimulates multiple microRNAs to inhibit CRH and other pro-labor genes in human placenta. *Endocrine Connections*, v. 7, n. 12, p. 1380-1388, 2018. Disponível em: [Vitamin D stimulates multiple microRNAs to inhibit CRH and other pro-labor genes in human placenta - PMC \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30798000/). Acesso em: 12 jul. 2023.

WEI, Guang Bi et al. Association between vitamin D supplementation during pregnancy and offspring growth, morbidity, and mortality. **JAMA Pediatrics**, Chicago, v. 172, n. 7, p. 635, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29813153/>. Acesso em: 15 jul. 2023.

YEOW, Toh Peng et al. Impact of vitamin D replacement on markers of glucose metabolism and cardio-metabolic risk in women with former gestational diabetes—a double-blind, randomized controlled trial. **PLoS One**, San Francisco, v. 10, n. 6, p. e0129017, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26057782/>. Acesso em: 25 jul. 2023.

XUE, Jing; SCHOENROCK, Sarah A., VALDAR, William *et al.* A depleção materna de vitamina D altera a metilação do DNA em loci impressos em múltiplas gerações. **Clin Epigenet**, v. 8, n. 107, p. 1-16, 2016. <https://doi.org/10.1186/s13148-016-0276-4>. Acesso em: 06 out. 2023.

ZENG, Qiaoli et al. Association of vitamin D receptor gene rs739837 polymorphism with type 2 diabetes and gestational diabetes mellitus susceptibility: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Medical Research**, Berlim, v. 27, n. 1, p. 1-12, 2022. Disponível em: <https://eurjmedres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40001-022-00688-x>. Acesso em: 07 out. 2023.